



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS OLAN HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM VE VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim Fuat Kayıhan KAYA





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KONYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS OLAN HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM VE VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim Fuat Kayıhan KAYA

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ

Uzm. Dr. Orhan KÜLAHÇI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde her konuda desteğini esirgemeyen, Aile Hekimliği Eğitim Sorumlusu ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ'a ve tez danışmanım Dermatoloji Uzmanı Sayın Dr. Orhan KÜLAHÇI'ya,

Uzmanlık sürecim ve tez sürecinin her aşamasında desteğini veren Aile Hekimliği Uzmanı Sayın Dr. Selma PEKGÖR'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Aile Hekimliği Uzmanı Sayın Dr. İbrahim SOLAK ve Sayın Dr. Duygu İlke YILDIRIM'a,

Uzmanlık sürecimde bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan, eğitimimde emeği ve katkısı bulunan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ruhuşen KUTLU ve Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN'a,

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli aile hekimliği asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterimiz ve hemşiremize,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerleri bölüm hocaları ve asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmeme büyük emeği olan, sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım aileme,

Son olarak uzmanlık sürecimde her türlü sıkıntımda yanımda olan, her anımda destek veren, hayat kaynağım sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim Fuat Kayıhan KAYA

KONYA, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. AKNE VULGARİS 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Etyopatogenez 4
2.1.5. Klinik Özellikleri 13
2.1.6. Diğer Akne Tipleri Ve İlişkili Sendromlar 15
2.1.7. Akneiform Lezyonlar 15
2.1.8. Komplikasyonlar 15
2.1.9. Laboratuvar 16
2.1.10. Histopatoloji 16
2.1.11. Ayırıcı Tanı 16
2.1.12. Prognoz ve Klinik Seyir 17
2.1.13.Tedavi 17
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ 20
2.2.1. Tanım 20
2.2.2. Epidemiyoloji 23
2.2.3. Fizyopatoloji 24
2.2.4. Mekanizmalar 24
2.2.5. Ölçüm Yöntemleri 26
2.2.6. İnsülin Direnci Ve Bileşenleri 27

2.3.METABOLİK SENDROM 30
2.3.1. Tanım 30
2.3.2. Epidemiyoloji 31
2.3.3. Tanı Kriterleri 32
2.3.4. Patogenezi ve Bileşenleri 34
2.3.5. Klinik Değerlendirme 37
2.3.6. Tedavi 37
2.4. VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ 40
2.4.1. Tanım 40
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 43
3.1. Verilerin Analizi 45
4. BULGULAR 46
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇLAR 63
7. KAYNAKLAR 65
8. ÖZGEÇMİŞ 76
9. EKLER 78
Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu 78
Ek 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu 79
Ek 3: Global Akne Derecelendirme Sistemi 80
Ek 4: Etik Kurul Onayı 81
Ek 5: Tez Konusu Onay Formu 82

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA : Araşidonik asit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACEİ : Anjyotensin dönüştürücü enzim

ACTH : adrenokortikotropik hormon

AR : Androjen reseptörü

ATP : Adenozin trifosfat

aTRA : all trans retinoik asit

AV: Akne vulgaris

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

BİA : Biyoimpedans analizi

BKO: Bel kaça oranı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CIGMA : Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRP : C-reaktif protein

CTEP : Kolesterol ester transfer proteini

DEXA: Dual-Enerji X-Işını Absorbsiyometrisi

DHEA: Dihidroepiandresteron

DHEAS: Dihidroepiandresteron sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

DKB : Diyastolik kan basıncı

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGIR : Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu

FGFR2 : Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2

FoxO1 : Forkhead box protein –O1

GADS : Global akne derecelendirme sistemi

GH : Büyüme hormonu

GLP : Glukagon benzeri protein

GLUT : Glukoz taşıyıcı protein

HAİR-AN : Hiperandrojenizm insülin direnci- akantozis nigrikans

HbA1c : Hemoglobin A1C

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA: Homeostasis Model Assesment

HSD : Hidroksisteroid dehidrogenaz

HT: Hipertansiyon

IRS : İnsülin reseptör substratı

İCAM-1 İntercelluler adhesion molekülü (hücreler arası adezyon molekülü)

İD: İnsülin Direnci

İDF: İnternational Diabetes Foundation

İFN- γ : İnterferon gama

İGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

İL : İnterlökin

KAH : Koroner arter hastalığı

KC: Karaciğer

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Low Density Lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)

LPL: Lipoprotien lipaz

LTB4: Lökotrien B4

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

MetS: Metabolik Sendrom

MOAD: Model of Adipose distribution (yağ dağılım modeli)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTORC: mammalian target of rapamycin complex

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

P.acnes: Propionibacterium acnes

PAİ-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PAPA: Steril piyojenik granülom, piyoderma gangrenosum ve akne konglobata

Pİ-3K: Fosfoinozitid 3kinaz

PKOS: Polikistik over sendromu

PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Reseptör

PURE: The Prospektif Urban Rural Epidemiyology (İleriye Dönük Kentsel Kırsal Epidemiyolojik Çalışma)

RAR: Retinoik asit reseptörü

RXR: Retinoid X reseptörü

SAHA: Sebore, akne, hirsutizm ve androjenik alopesi

SAPHO: Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitis

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

SKB: Sistolik kan basıncı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SREB-1C: Sterol düzenleyici element bağlayan protein 1

SYA: Serbest Yağ Asidi

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TEMD: Türk endokrin ve metabolizma derneği

TG: Trigliserid

TLR-2: Toll like reseptör-2

TNF-alfa: Tümör nekroze edici faktör alfa

TZD: Tiazolidinedion

UV: Ultraviyole

VAİ: Visseral Adipozite İndeksi

VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü -1

VKİ: Vücut kitle indeksi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

YTD: Yaşam tarzı değişikliği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Global Akne Derecelendirme Sistemi 14
Tablo 2: Akne Vulgaris Ayırıcı Tanısı..... 17
Tablo 3: Akne Tedavisinde Kullanılan Ajanlar 18
Tablo 4 : İnsülin salınımın düzenlenmesinde etkili faktörler..... 21
Tablo 5: Yağ Dokudan Salgılanan Moleküller 28
Tablo 6: Yağ Dokuda Eksprese Edilen Reseptörler..... 28
Tablo 7: Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerinin Karşılaştırması..... 34
Tablo 8: Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması 46
Tablo 9: Hasta Ve Kontrol Grubunda Verilerin Karşılaştırılması 48
Tablo 10: Tüm Katılımcıların Verilerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 49
Tablo 11: Kontrol Grubu Ve Akne Şiddet Grupları Arasında Verilerin Karşılaştırılması 50
Tablo 12: Vücut Kitle İndeksine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması..... 52
Tablo 13: İnsülin Direncine Varlığına Göre Parametrelerin Karşılaştırılması 53
Tablo 14: İDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması 54
Tablo 15: Hasta Grubunda VAİ, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ve Bazı Antropometrik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 55
Tablo 16: Hasta Grubunda Akne Şiddet Skoru İle Bakılan Parametrelerin Korelasyon Analizi..... 55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 :Hücre içi insülin sinyal iletim mekanizması (91) 22
Şekil 2: Cinsiyete Göre Hasta Gruplarının Dağılımı 47
Şekil 3: Hastaların Akne Şiddeti ve Süresine Göre Dağılım 56

ÖZET

AKNE VULGARİS OLAN HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM VE VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Akne vulgaris, sık görülen kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Patogenezinde birçok faktör suçlanmıştır. İnflamasyon, hormonal ve immun sistem aktivitesindeki değişikliklerin akne gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada insülin direnci (İD), metabolik sendrom (MetS) ve visseral adipoz doku bozukluğunun göstergesi olan visseral adipozite indeksinin (VAİ) akne vulgarisin patogenezine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine akne vulgaris şikayeti ile başvuran, 18-35 yaş arası 92 kişi çalışmaya alındı. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 92 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna alındı. Katılımcıların sosyodemografik verileri kaydedildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçüldü. Glukoz, insülin, lipid profili için kan alındı. İnsülin direnci tanısı için HOMA indeksi, MetS tanısında İDF kriterleri kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS 22.0 yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden benzerdi. Hasta ve kontrol grubu arasında boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark yoktu. Bakılan glukoz, insülin, trigliserid (TG), HDL, LDL ve total kolesterol, HOMA değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda 30 kişide İD varken MetS tanısı alan yoktu. Kontrol grubunda 30 kişide İD, 4 kişide MetS tespit ettik (p=0,121). VAİ yönünden iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,879).

Sonuç: Orta ve şiddetli akne vulgaris ile İD, MetS ve VAİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar akne vulgarisin patofizyolojisinde İD, MetS ve adipoz doku fonksiyon bozukluğunun tek başına etkili olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akne Vulgaris, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom, Visseral Adipozite İndeksi

ABSTRACT

EVALUATİON OF THE RELATİONSHİP BETWEEN İNSULİN RESİSTANCE, METABOLİC SYNDROME AND VİSCERAL ADİPOSİTY İNDEX İN PATİENTS WİTH ACNE VULGARİS

Aim: Acne vulgaris is a common chronic inflammatory skin disease. Several factors have been implicated in its pathogenesis. Changes in inflammation, hormonal and immune system activity are known to be effective in the development of acne. In this study, we aimed to investigate the effect of insulin resistance and metabolic syndrome, visceral adiposity index (VAI), which is a marker of visceral adipose tissue disorder, on the pathogenesis of acne vulgaris.

Materials and Method: The study included 92 patients who were applied for complaint with acne vulgaris between the ages of 18-35, the department of Dermatology in SBU Konya Training and Research Hospital. Age and body mass index-matched 92 healthy volunteers were included in our study. Sociodemographic data of the participants were recorded. Height, weight, waist and hip circumference, blood pressures were measured. Blood samples were taken for glucose, insulin and lipid profile. HOMA was used in the diagnosis of insulin resistance, İDF criteria was used in the diagnosis of MetS. SPSS 22.0 software was used for data analysis.

Results: The patient and control groups were similar in terms of age, sex and body mass index. There was no significance differences height, weight, waist and hip circumference, systolic and diastolic blood pressure between gruops. There was no statistical significance between groups concerning glucose, insulin, HOMA, lipid profile. Insulin resistance was present in 30 patients, there was no MetS. In the control group, we detected IS in 30 subjects and MetS in 4 subjects (p=0,121). There was no significant difference between the two groups in terms of VAI (p=0,879).

Conclusion: There was no relationship İD, MetS, VAİ between moderate and severe acne vulgaris. These results suggest that ID, MetS and adipose tissue dysfunction alone are not effective in the pathophysiology of acne vulgaris.

Key Words: Acne Vulgaris, İnsulin Resistance, Metabolic Syndrome, Visceral Adiposity İndex.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin sık görülen kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Patogenezinden 4 temel faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; Sebum üretiminde artış, foliküler keratinizasyon, Propionibacterium acnes *(P. Acnes)* çoğalması ve inflamasyondur. Pilosebase ünitede sebum üretimi, foliküler keratinosit ve sebositlerin farklılaşması ve çoğalması androjenler tarafından organize edilmektedir (1). Sebase bezlerin çok sayıda insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (İGF) reseptörüne sahip olduğu gösterilmiştir. Pubertal dönem, serum androjen düzeylerinin yükselmeye başladığı, benzer şekilde akne prevalansının en yüksek olduğu dönemdir.

Yine büyüme ve gelişmenin hızlandığı bu dönemde artan büyüme hormonu, insülin, İGF-1 sebositler ve keratinositlerdeki reseptörleri etkileyerek sebum üretiminde artışa, foliküler keratinizasyonda artışa, sebase bezlerde testosteronun dihidrotestosterona dönüşümüne neden olmaktadır. Birçok çalışmada, yüksek glisemik indeks ve glisemik yük içeren, karbonhidrattan zengin diyetle beslenenlerde serum insülin düzeyinin yüksek olduğu, bu kişilerde akne görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (2, 3). İnsülin direnci, karaciğer, yağ doku ve kas dokuyu etkileyerek birçok adipokin, proinflamatuar sitokin, büyüme faktörlerinin salınmasına, serum yağ asitlerinin düzeyinde artışına yol açmaktadır. Bu maddelere bağlı ortaya çıkan kronik inflamasyon karaciğer yağlanması, diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, TG'de artma, HDL kolesterolde azalma, koagülasyon bozukluğu, metabolik sendrom (MetS), polikistik over sendromu (PKOS) gibi birçok metabolik olaylara neden olabilmektedir.

Polikistik over sendromu gibi insülin direnciyle ilişkili durumlarda akne sık görülen bir bulgudur. Bu kadınlarda insülin direnci ile akne sıklığının ve akne şiddetinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (4, 5). Metabolik sendrom; santral obezite, kan basıncında artış, glukoz tolerans bozukluğu veya insülin direnci, dislipideminin bulunduğu kriterler ile tanımlanmaktadır. Metabolik sendromu olan kişilerde tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α), interlökin-17 (İL-17), İL-23 gibi birçok inflamatuar sitokinlerde artış olduğu ve yapılan çalışmalarda psöriazis, atopik dermatit gibi kronik inflamasyonla giden cilt hastalıklarında MetS birlikteliği

gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda akne vulgarisli hastalarda MetS ve insülin direncinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (6). Son yıllarda santral obezitenin bir göstergesi olarak, bazı antropometrik ölçümler ve serum lipid düzeylerinin kullanıldığı, matematiksel bir hesap olan visseral adipozite indeksi (VAİ) kullanılmaktadır ve VAİ yüksekliğinin, kardiyometabolik risk artışın bağımsız bir öngörücüsü olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda VAİ ile kronik inflamasyon ve insülin direnci arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (7).

Bu çalışmada kronik inflamatuar bir deri hastalığı olan akne vulgaris ile birçok sistemik, metabolik bozukluk ile ilişkili olan insülin direnci, metabolik sendrom ve visseral adipoz doku fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan VAİ arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

2.1.1. Tanım

Akne vulgaris (AV), derinin kıl foliküllerini de içeren, pilosebase ünitenin inflamatuar bir hastalığıdır. Klinikte artmış sebore ile birlikte açık ve kapalı komedonlar gibi inflamatuar olmayan lezyonlar ile papül, püstül, nodül ve kist gibi inflamatuar lezyonlar olarak karşımıza çıkmakta ve değişik derecelerde skar bırakarak iyileşebilmektedir (1).

2.1.2. Tarihçe

Aknenin tarihi antik çağlara kadar dayanmaktadır. "Akne" kelimesinin Yunanca "sivri, uç" anlamlarına gelen "acme" kelimesinden türediği düşünülmektedir. İlk defa 6. yüzyılda Bizanslı hekim Aetius Amidenus tarafından kullanılmış olup tıp literatürüne 1800'lü yıllarda girmiştir (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Akne vulgaris yaygın görülen bir cilt hastalığı olup yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Pubertal gelişim ile birlikte akne sıklığı zirve yapmakta, yaş ilerledikçe sıklığı azalmaktadır. Yirmili yaşlarda %64, 30'lu yaşlarda %43 oranında 40'lı yaşlarda ise erkelerde %5, kadınlarda % 3 oranında görülmektedir. Akne şikayeti olanların yaklaşık %20'sinde orta ve şiddetli akne formu görülmektedir. Aile öyküsü vakaların %80'inde görülürken, ailesinde şiddetli aknesi olanlarda daha inatçı olabilmektedir (9).

İngiltere ve Amerika'da yapılmış çalışmalarda aknenin, adölesan yaştakilerin tamamını etkilediğini, çalışmaya katılan adölesanların %80'i son 12 ay içinde aknesi olduğu bildirmiştir (10, 11). Almanya'da yapılmış olan bir çalışmada 20-29 yaşlar arasında %64, 30-39 yaşlar arasında ise %43 oranında AV olduğu bildirilmiştir (12). Türkiye'de Eskişehir ve Aydın illerinde, yaşları 13-19 arasında değişen 2230 ve 563 kişi ile yapılan iki farklı çalışmada akne prevalansının %60,7 ve %63,6 olduğu rapor edilmiş. Akne sıklığının 15 yaşında en yüksek olduğu, kızlarda 13-14 yaşında, erkelerde ise 15-18 yaşında daha yüksek prevalansa sahip olduğu, erkeklerde kızlardan daha yaygın ve şiddetli olduğu bildirilmiştir (13, 14). Orta ve şiddetli AV,

adolesanların %10 ila % 20'sini etkilemekte ve çeşitli psikolojik sorunlara yol açmaktadır (15). 2657 yüksekokul öğrencisi ile yapılan bir çalışmada aknesi olanlarda % 23 oranında psikolojik problemler olduğu rapor edilmiştir (16).

Suudi Arabistan'da 718 genç erişkin kadının değerlendirildiği bir çalışmada genel popülasyonda akne prevalansının %14,3 olduğu, aknenin %11,6 oranında pigmentasyon bıraktığı, %8,7 oranında skar ile iyileştiği ve hastaların %14,5'inde psikolojik sorunlara yol açtığı raporlanmıştır (17). İngiltere'de 6664 Afrika kökenli kişinin tarandığı bir çalışmada, dermatoloji kliniğine en sık başvuru nedeninin %44,3 sıklıkla AV olduğu, akne sıklığı erkeklerde %48, kadınlarda %33,6 olarak tespit edilmiştir. Akne vulgarisin en sık 13-24 yaş aralığında görüldüğü ve %42,2 oranında 25 yaşından sonra da devam ettiğini belirtmişlerdir (18).

Akne vulgaris her ne kadar adölesanların ve genç erişkinlerin hastalığı olsa da bazen erişkin yaşlara kadar devam edebilmektedir. Erişkin kadınların %12'sinde görüldüğü bildirilmiştir. AV ölümcül bir hastalık olmasa da kişinin dış görünüşünde bozulma, benlik saygısında azalma, anksiyete, depresyon gibi fiziksel ve psikolojik morbiditelere yol açmaktadır (19).

2.1.4. Etyopatogenez

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Plewig ve Kligman, kıl folikülünü 3 tipe ayırmış. Vellüs folikülü; kısa ince tüy ve küçük sebase bez, sebase folikül; küçük kısa kıl ve multilobüle büyük sebase bez ve genişlemiş duktus, terminal folikül ise; uzun kalın bir kıl ve küçük sebase bezden oluşmaktadır. İlk başlarda vellüs formunda olan kıl folikülü, pubertede androjenlerin etkisiyle alın, yanak, burun, göğüs ve sırt gibi sebase bölgelerde, sebase bezlere; androjen duyarlı alanlarda ise terminal kıl folikülüne dönüşmektedir (20). Sebase foliküller, geniş, ince duvarlı ve oldukça geçirgen infindibulum olarak adlandırılan bir foliküler kanala sahiptir. Proksimal kısım akroinfindibulumdur ve epidermis ile devam eder. Distal kısım ise infrainfindibulum olarak adlandırılır. Keratinizasyondan sorumlu kısım akroinfindibulumdur (21). Pilosebase ünite, aynı zamanda derinin endokrin fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Androjenler, büyümeyi hormonu ve büyüme faktörleri sebase bez fonksiyonlarını etkilemektedir. Son yılarda insülin ve İGF-1'in sebositlerin büyüme ve farklılaşmasında etkili olduğu bildirilmektedir. Ergenliğin başlangıcında görülen insülin düzeyindeki artış ve hormonal

değişikliklerle aynı zamanda aknenin sıklığının artması bunu destekler niteliktedir (22).

Temelde 4 ana mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar; Foliküler hiperekeratinizasyon, sebum üretiminde artma, *P.acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur. Bu faktörlerin muhtemelen genetik yatkınlık, diyet, çevresel faktörler ile hormonal ve immun sistemin etkisiyle akne lezyonlarını oluşturduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerin hangisinin önce ortaya çıktığı net olmasa da esas patolojik olayın sebum üretiminde androjen kaynaklı bir artış ve sebum içeriğinde değişiklik olmasıdır (22).

2.1.4.1. Foliküler keratinizasyon:

Akne lezyonunun ortaya çıkmasındaki önemli olaylardan birisi sebase bezlerde duktal korneositlerin ayrılmasında yetersizlik, keratinositlerin kohezyonunda ve proliferasyonunda artma sonucunda infindibular kanalda tıkanıklık olması ve sonuçta mikrokomedonların oluşmasıdır (23). Sebase duktus ve infindibulumdaki foliküler keratinizasyonun mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır.

Antimikrobiyal ajanların akne sayısında azalmaya neden olması, inflamatuar süreçlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Proinflamatuar bir sitokin olan IL-1 α'nın, infindibular keratinositleri direkt etkileyerek foliküler keratinizasyonu uyardığı rapor edilmiştir (24). Foliküler hücreler arasında deskuamosyana neden olduğu, hücrelerin duvardan ayrılmasını kolaylaştırdığı, normal folikül hücrelerinin terminal farklılaşmasını bozarak komedonal lezyonların gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca kistik lezyonların oluşmasında da etkili olabilir. Akne lezyonlarındaki duktal korneositlerde, keratin 6 ve 16 moleküllerinin ekspresyonun yüksek olması hücre döngüsün hızlı olduğunu göstermektedir. Artmış filagrin proteini üretiminin, keratinositlerin farklılaşmasında bozukluğa yol açarak, anormal infindibular keratinizasyona neden olduğu belirtilmiştir (23).

Propionibacterium acnes sadece inflamatuar akne lezyonlarında değil mikrokomedon oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır. *P. acnes* hücre dışına salgıladığı skualen peroksit enzimi ile sebum içerisindeki skualeni okside forma dönüştürmekte, yine lipaz enzimi ile sebum içerisindeki TG'leri serbest yağ asitlerine (SYA) dönüştürerek hiperkeratozise yol açmakta, komedogenezisi tetiklemektedir

(25). Yine suprabazal epidermal hücrelerde filagrin üretimini uyararak ve β1, α3, α6s gibi integrin proteinlerin ekspresyonun artırır. Terminal foliküler farklılaşmayı etkileyerek hiperkeratinizasyonda rol almaktadır (26).

Androjenik hormonlardan sebase bezler üzerine en etkili olanı dihidrotestosterondur (DHT). Testosteron, pilosebase ünitenin dermal kısımlarında 5α-reduktaz enzimiyle DHT'ye dönüşmektedir. Bu dönüşüm akneli deride normal deriye göre daha fazladır. Oluşan DHT, sebase kanallarda ve infindibulumda keratinizasyonda artışa yol açmaktadır. Anti–androjenik etkili oral kontraseptif tedavi ile komedonal lezyonların sayısında azalma görülmesi bu durumu desteklemektedir. Peroksizomal proliferatör aktivatör reseptör gama (PPARγ) androjenler üzerinden etkileşerek sebum miktarında artışa ve epitelyal hiperproliferasyona neden olmaktadır (27).

İn-vitro ortamda IL-1, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM- 1), TNF-α, ve IFN-γ gibi inflamatuar sitokinler, infindibular hiperkeratozise yol açmaktadır. Daha papül oluşumdan önce perifoliküler alanda papiller dermiste CD4+, CD3+, lenfositlerde artış olduğu görülmüştür (28).

2.1.4.2. Sebum üretimi:

Sebase bezler avuç içi, ayak tabanı dışında tüm vücut yüzeyinde bulunan holokrin bezlerdir ve en yoğun kafa derisinde bulunmaktadır. Sebum üretimi, lokal androjen sentezi, deride steroid sentezi, antimikrobiyal aktivite gibi fonksiyonlara sahiptir. Sebum içeriğine bakıldığında TG ve yağ asitleri (%57,5), balmumu esterleri (%26), skualen (%12), kolesterol ve kolesterol esterlerinden (%4,5) oluşmaktadır. Sebum içeriği cilt yüzeyine taşınmaktadır ve ultraviyole ışınlara karşı koruyucu özelliktedir (29, 30).

Sebum içeriğindeki lipid oranının değişmesi, oksidan/antioksidan oranının bozulması gibi etkenler keratinizasyona yol açmaktadır. Foliküler infindibular keratinizasyon linoleik asit gibi sebum içeriği ile düzenlenmektedir (31). Linoleik asit miktarındaki azalmanın sebase bezlerin farklılaşması ve hiperkeratinizasyonuna ve inflamatuar sitokinlerin artışına neden olmaktadır. Yine sebum içeriğindeki skualen ve skualen oksitlerinin miktarı akne lezyonları ile ilişkili bulunmuştur (32). Aknesi olan ve olmayan ikizlerde yapılmış çalışmalarda, akne varlığında sebumda balmumu esterlerinin olduğu ve esansiyel yağ asitlerinin düşük olduğu gözlenmiştir

(33). Bazı beslenme alışkanlıkları akne ile ilişkilendirilmiştir. Düşük glisemik indeksli diyetlerin akne lezyonlarında iyileşme sağladığı, yüksek karbonhidratlı ve yağdan zengin, süt ürünlerini içeren batı tipi diyeti sebum üretimini artırdığı, insülin ve İGF-1 düzeylerini artırarak akne lezyonlarına sebep olduğu gösterilmiştir (3, 34).

Sebositlerin yüzeyinde androjen, östrojen, PPAR, nöropeptid, histamin, retinoid, vitamin D gibi hormon reseptörleri tanımlanmıştır. Bu hormonlar hücre büyümesi, farklılaşması, lipogenez, sitokin salınımı gibi birçok fonksiyona aracılık etmektedir (32).

Bir histamin reseptör antagonisti olan difenhidraminin skualen düzeyini azaltarak akne lezyonlarına indirekt etkisi olduğu bildirilmiştir (35) .

Retinoid reseptörleri; retinoik asit reseptörü (RAR) ve retinoid-X reseptörü (RXR) olarak incelenmekte, bu reseptörler üzerinden sebosit fonksiyonları düzenlenmektedir. All-trans retinoik asit (aTRA) ve 13-cis retinoik asit; anti-proliferatif etkiyle, sebosit farklılaşması, çoğalması, lipid sentezinin inhibisyona neden olmaktadır. RXR agonistleri, sebosit farklılaşma ve çoğalmasını uyarmaktadır (36).

Sebositler, D vitamininin metabolizmasında ve bölgesel sentezinden sorumludur. Endotelyal büyüme faktörü, aTRA ve vitamin D, sebositlerde TG ve SYA'ları azaltmakta fakat balmumu kümelenmesine yol açmaktadır (37). Akneli hastalarda, androjenlere olan duyarlılık artmıştır. DHT, en güçlü androjendir ve sebositlerde testosterondan 5-α reduktaz enzimi ile dönüşür. Sebum üretiminde artış ile ilişkilidir (38). PPAR (α, β/δ, γ), sebositlerde bulunmakta olup, PPAR γ, sebosit fonksiyonları ile ilişkiliyken, PPARα'nın özellikle lipid sentezi ve inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. PPARα, lökotrien-B4 için doğal liganttır ve 5 lipoksijenaz inhibitörü ile yapılmış bir çalışma, akne lezyonlarının şiddetinin azaldığı görülmüştür (39).

Büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 düzeyinin akne ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir, akromegalisi olan kişilerde sebum üretiminde artış olduğu rapor edilmiştir. Akne lezyonlarının ortaya çıkma yaşı ile adölesan dönemde GH ve İGF-1 düzeyindeki fizyolojik artmanın olduğu dönemle paralellik göstermektedir. İGF-1'in sebum üretimin anahtar rol oynadığı bilinmektedir (40). Aknesi olan kadınlarda İGF-

1 yüksekliği ile DHEAS ve DHT düzeylerinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (41).

Sebositler üzerinde bazı nöropeptidlere (kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), melanokortin, nöropeptit Y, β-endorfin gibi) ait reseptörler tanımlanmıştır. CRH; İl-6 ve İL-8 sentezi, sebum üretiminde artış ve 3β-hidroksi steroid dehidrogenaz (3β-HSD) enziminde artışa neden olmaktadır. Özellikle stres ile ilişkili akne lezyonlarındaki alevlenmelerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (42). Melanokortin, direkt melanokortin reseptörü üzerinden sebositlerde farklılaşmaya, sebum üretiminde artmaya, lipid konsantrasyonlarında değişikliğe yol açtığı açmaktadır (30).

2.1.4.3. *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu:

Propionibacterium acnes, normal cilt florasının bir elemanı olup, gram pozitif, anaerobik hareketsiz basildir, lipidden zengin sebase folikülde kolonize olmaktadır (43). *P. acnes*, sebum üretimin artmaya başladığı dönemde sayısı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda akneli kişilerin derilerinde *P. acnes* sayısının fazla olduğu ama bunun akne şiddeti ile korelasyon göstermediği vurgulanmıştır (26). *P. acnes* IL-l, İL-1β, İL-8, İL-12, TNF-α birçok inflamatuar ve kemotaktik mediyatör yanında lipaz, fosfataz, proteaz, hyalüronidaz, nöraminidaz ve lesitinaz gibi proteolitik enzimler gibi birçok enzim salgılamaktadır (44). *P. acnes*'in salgıladığı lipaz tarafından TG'lerin serbest yağ asitlerine dönüşmesi, foliküler duvarı hücrelerine toksik etki yapmaktadır. Kemotaktik faktörlerin etkisiyle foliküler alana gelen monosit ve makrofajların yüzeyindeki Toll like reseptörler-2 (TLR-2) reseptörlerine bağlanarak proinflamatuar sitokinlerin salınmasını uyarmaktadır. Ayrıca korneositlerin deskuamosyonuna, keratinositlerin adezyonunda artmaya neden olarak foliküler keratinizasyonu artırmaktadır (23).

2.1.4.4. İnflamasyon:

Akne lezyonlarının gelişiminde ilk önce komedogenezin mi yoksa inflamasyonun mu tetiği çektiği tartışmalı olsa da, foliküler kanalda keratin tıkacın oluşmasıyla mikrokomedon meydana gelmektedir. Komoden içerisinde sebum miktarında artma ve bakteriyel kolonizasyonun eklenmesiyle foliküler kanal genişlemektedir. Sonuçta kanal rüptüre olarak dermise açılmakta ve inflamasyon başlamaktadır (45). Hasarlı alana ilk gelen hücrelerin lenfositler olduğu gösterilmiş.

CD4+ lenfositler perifoliküler alanda, CD8+ lenfositler perivasküler alanda kümelenmektedir. Yirmi dört saatten sonra nötrofil, monosit gibi hücreler gelmektedir. Hasara verilen inflamatuar yanıt ve baskın hücre tipi lezyonun şiddetini ve tipini etkilemektedir. Spesifik olmayan immun yanıt hücreleri geldiğinde püstüler lezyonlar görülürken, Lenfositlerin baskın olduğu durumlarda papül nodul ve kistik lezyonlar oluşmaktadır. Yine erken tip yanıt baskın olduğunda daha az skar dokusu oluşmaktadır (1, 23).

Toll like reseptörler patojen mikroorganizmaların tanınmasında görev alan bir reseptör grubudur. Nötrofil, lenfosit, makrofaj, dentritik hücreler gibi hücreler yanında keratinosit ve sebositlerin TLR eksprese ettiği gösterilmiş. Özellikle sebosit ve keratinositler tarafından TLR-2 ve TLR-4 eksprese edilmektedir. Bu reseptörler, *P.acnes* tarafından direkt aktive edilebilmektedir. Bunun sonucunda keratinositlerde TLR-2 ve TLR4 ekspresyonu ile TNF-α, IL-1β, IL-8 ve IL12 salgısı artarak lenfosit, makrofaj aktivasyonu olmaktadır (46). Gram pozitif bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan tabaka ve lipoteikoik asit antijenleri, keratinosit ve sebositlerde TLRs aracılığıyla immun yanıtı uyardığı rapor edilmiştir (25). *P.acnes*, aynı zamanda granülositlerin aktivitesine aracılık eden ve derinin epidermal bariyerinin korunmasına katkıda bulunan, büyük antimikrobiyal peptitlerden katelisidin, β-defensin-2'nin salgısını artırmaktadır (25, 47). Bu salgı ürünleriyle enfeksiyon bölgesine inflamatuar hücrelerin birikmesine yol açtığı bildirilmektedir. İnterlökin-8, nötrofil kemotaksisinde önemli rol oynamaktadır. Nötrofillerden salınan enzimler ise foliküler epitelde hasara yol açarak inflamasyonun şiddetlenmesine neden olmaktadır (48).

Tümör nekrotize edici faktör-alfa ve IL-1α düzeylerinde artmanın akne lezyonlarının oluşmasında tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir. İL-1, inflamatuar süreçlerde merkezi rol oynamakta, Keratin 6 ve Keratin 16 salgısını artırarak, özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyonda ve deskuamasyonun azalmasında sorumlu olabileceği düşünülmektedir. ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1, E-selektin gibi moleküller ile inflamatuar hücrelerin fonksiyonunu etkilemektedir (23, 28).

Sebase bezler normal derinin korunmasında önemli olan sebum üretimiyle görevlidir. Çeşitli uyaranlar ile sebumdaki lipid peroksitlerin artması ve lipid

içeriğindeki değişiklikler inflamasyonu uyarmaktadır. IL-1α, TLR-2 ekspresyonunu artırarak, *P.acnes* üzerine bakterisidal etkileri olan linoleik asit, oleik asit ve palmitik asit miktarının azalması akne lezyonların oluşmasına yol açmaktadır (23). Araşidonik asit (AA) ve metabolitleri, sebase lipidlerin sentezinde ve doku düzeyinde inflamasyon oluşmasında önemli etkilere sahiptir. Lökotrien-B4, 5 lipoksijenaz yoluyla sentezlenen, oldukça güçlü proinflamatuar bir sitokindir. Linoleik asit, AA, lökotrien-B4 gibi moleküller, PPAR'lerin doğal bir ligandıdır (32, 39). PPAR, lipogenezi aktive etmekte, keratinositlerin farklılaşmasına ve proliferasyonuna yol açmaktadır (23). PPAR'ler karbonhidrat, yağ ve aminoasit metabolizmasında önemli işlevlere sahip birçok molekülün gen transkripsiyonun düzenlenmesinden sorumludur. Hücre çekirdeğinde retinoik asit reseptörleriyle iç içe bulunmakta olup, gen düzenlenmesinde ortak bir rol üstlenmektedir. PPAR uyarıldığı zaman hücre farklılaşması, çoğalması, immünolojik ve inflamatuar birçok olay başlamaktadır (39, 49). Sonuç olarak sebum üretimini, sebum içeriğinin düzenlenmesini ve foliküler keratinositlerin çoğalmasını etkilemesi akne patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir.

2.1.4.5. Diğer Tetikleyici Faktörler

Hormonal faktörler: Deri çeşitli hormonları ve enzimleri sentezlediği, birçok hormon reseptörü eksprese ettiği için bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Sebase bezler, deride androjen sentezi için önemlidir (50). Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve andrestenodion gibi androjenler, 3β -hidroksisteroid dehidrojenaz (3β -HSD) ve 17β -HSD ile önce testosterona, testosteron ise aromataz ile östradiol ve 5α-redüktaz ile DHT'ye dönüşmektedir. Sebase bezler androjen, östrojen ve progesteron reseptörü eksprese etmektedir (50). Androjen reseptörlerinin en çok foliküler bazal tabaka hücrelerinde bulunduğu ve daha aktif olduğu bilinmektedir. Sebum üretiminden esas sorumlu androjenler testosteron ve DHT'dir. DHT aktivitesinin, seboreik cilt bölgelerinde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Puberte öncesinde adrenallerden salgılanan DHEAS nedeniyle komedonal lezyonlarda artış olmaktadır. Testosteron düzeyinin, akneli bayanlarda kontrol grubundan yüksek olduğu ancak normal sınırlarda seyrettiği bu nedenle testosteron yüksekliğinden ziyade androjen duyarlılığının artmış olmasının akne oluşumunda etkili olduğunu düşündürmektedir (51, 52)

Yapılan farklı çalışmalarda kadınların % 6,7 ile %84,8'sında, premenstrüel dönemde akne lezyonlarının arttığı rapor edilmiştir (53-55). Menstruel siklus boyunca sebum üretimindeki görülen dalgalanma, progesteron düzeyleriyle korelasyon göstermektedir. Ancak doğal progesteronun hem androjenik hem de anti-androjenik özellikleri vardır. Bu nedenle patofizyoloji net değildir (56). Östrojenin direkt ve dolaylı olarak anti-androjenik etki yaptığı ve sebum üretimini azalttığı belirtilmiştir (57). Sebum üretimini baskılamak için gereken dozun ovulasyon inhibisyonu için gerekenden çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (23).

Diyet: Diyetle alınan maddelerin akneyle ilişkisi uzun zamandır tartışma konusudur. Çalışmalar özellikle batı tipi, yüksek glisemik indekse sahip, süt ürünleri ile çoklu doymuş yağ asitlerinden zengin beslenmenin akne riskini ve şiddetini artırdığını göstermiştir. Yüksek glisemik indeksli gıdalar, kronik insülin yüksekliğine ve IGF-1 düzeyinde artmaya yol açmaktadır (43). İGF-1, 5α-redüktaz aktivitesini artırarak DHT'yi artırmaktadır. Yine Seks hormon taşıyıcı globülin (SHBG) sentezini azaltarak dolaşımdaki serbest androjenlerin yükselmesine neden olmaktadır. Böylece artan androjenler, sebositlerde proliferasyon ve sebum üretiminde artışa neden olmaktadır (58).

Hiperhidroz: AV hastalarının % 15'inde terleme sonrasında lezyonlarda artış olduğu belirtilmiş (59).

Stres: Stresli durumların akne şiddetini ve lezyon sayısını arttırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli stres faktörlerinin bazı nöropeptidleri artırarak akne oluşumuna yol açtığı rapor edilmiştir. Sebase bezlerde bulunan CRH reseptörleri, akut stres dönemlerinde gelişen akneden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Strese karşı santral yanıt olarak CRH'nin sebase bezlerde farklılaşma ve komedogenezi uyararak, lokal reseptörlerine bağlanarak lipid sentezi, testosteron oluşumunu artırarak yaptığı düşünülmektedir (60).

İlaçlar: Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya AV'nin şiddetlenmesine yol açabilmektedir. İlaçların neden olduğu foliküler epitel hasarı, sebore ve foliküler hiperkeratoz olmasa da inflamasyonu başlatabilmekte ve monomorfik akneiform erüpsiyonlar ve papüllerle karakterize lezyonların oluşumuna yol açmaktadır. Glukokortikoidler, fenitoin, fenobarbital, lityum, izoniazid, yüksek doz B6, B12 vitamini kompleksleri, halojenli bileşikler (brom, klor, iyot), azatioprin, siklosporin,

tetrasiklinler, 8-metoksipsoralen, propiltiyourasil, disülfiram, kinidin ve radyoopak kontrast maddeler, gefitinib, erlotinib ve setüksimab gibi kemoterapötik ajanlar sık karşılaşılan ilaçlardır (1, 61).

Travma: Basınç, sürtünme gibi cilt travmaları komedonların rüptürüne neden olup inflamasyonu başlatabilmektedir. İrritasyonun etkilerine İL-1α'nın aracılık ettiği düşünülmektedir (43).

Genetik: Aknenin toplumun her kesiminde aynı ölçüde görülmemesi, aile öyküsü olanlarda daha şiddetli olması, daha sık tekrarlaması, ileri yaşlara kadar devam etmesi genetik faktörlerin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yapılan ikiz çalışmalarında, akne konkordansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Aile öyküsü olanlarda 2,3-4,6 kat daha sık akne olduğu rapor edilmiştir (62). FGFR2 mozaisizminin Apert Sendromunda gelişen nodulokistik aknede etkili olduğu, CAG trinükloetid tekrarının uzun olduğu kişilerde, akne gibi androjen ile ilişkili hastalıkların daha az görüldüğü bilinmektedir (26).

Kozmetikler: Kozmetik ürünler; akne kozmetika olarak adlandıran atipik yerleşimli akneiform lezyonlara neden olmaktadır. Özelikle İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, stearil alkol ve oleik asit gibi yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir (61, 63).

Sigara: Sigara kullanımı ile akne arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Epidemiyolojik bir çalışmada aktif sigara içicilerinde akne görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve günlük içilen sigara miktarı ile akne şiddetin doğrusal bir ilişki gösterdiği rapor edilmiştir (64, 65).

Oksidatif stres: Oksijen vücudumuz için hayati bir moleküldür. Serbest oksijen radikaller (süperoksit, hidrojen peroksit gibi), suyun oksijene indirgenmesiyle oluşmaktadır. Bu moleküller normal şartlarda antioksidan enzimler sayesinde temizlenir. Akneli hastalarda yapılan çalışmalarda antioksidan moleküllerin aktivitenin az olduğu gösterilmiştir (66). Serbest oksijen radikaller oldukça toksik moleküllerdir ve DNA, lipid membranlara saldırarak hücre hasarına nenden olur. Sebum lipid içeriğinde bulunan skualen, cilt yüzeyine lipid peroksidasyonundan korur. Lipid peroksidasyon ürünleri, komedojenik etkilidir (66, 67).

2.1.5. Klinik Özellikleri

Akne vulgaris, genellikle yüz bölgesinden başlamakla birlikte göğüs, sırt ve omuzlar gibi sebase bezlerin nispeten yoğun olduğu alanlarda görülmektedir. Akne lezyonları; açık (siyah renkli) ve kapalı (beyaz renkli) komedon gibi inflamatuar olmayan lezyonlar ile papül, püstül, nodül ve kist gibi inflamatuar lezyonlardan oluşmaktadır (1). İlk lezyonlar genellikle erken puberte döneminde yüz orta hattında ve alında belirir ve sıklıkla komedon şeklinde başlar. Erişkin kadınlarda, özellikle inflamatuar papül ve nodül şeklinde kendini göstermekte ve premenstrüel alevlenmeyle ilişkili yüzün alt yarısında daha fazla akne görülmektedir (68, 69).

Açık komedonlar, içeriği lipid ve keratinden zengindir ve folikülün ağzı siyah renkli tıkaç ile kapalıdır. Genelde deriden hafif kabarık olarak izlenirler. Kapalı komedonlar ise, foliküler açıklığın olmadığı, deriden kabarık olmayan, deri gerildiği zaman farkedilen deriyle aynı renkteki lezyonlardır. İnflamatuar lezyonlara dönüşebileceği gibi bazen "buz kıracağı" skarları (ice-pick skar) bırakabilir. Komedonlar genelde 1 mm'den küçüktür. Makrokomedonlar ise çapları bir milimetreden büyük olan kapalı komedonlardır ve tedaviye daha dirençlidir (70).

İnflamatuar lezyonlar yüzeysel ya da derin yerleşimli olabilir ve genellikle komedonların deriye açılmasıyla meydana gelir. Yüzeyde yerleşen inflamatuar lezyonlar papül ve püstüllerdir (beş milimetre ya da daha küçük). Püstüller, normal flora elemanlarını içeren püy ile doludur. Lezyonların şiddeti artıkça daha derin yerleşimli, şiş ve ağrılı nodüller ve nodülokistik lezyonlar gelişir. Kistik lezyonlar gerçek bir epitel ile çevrili olmadığı için artık "ciddi nodüler akne" terimi kullanılmaktadır. Nodüller daha çok erkeklerde görülür ve eksüdatif ve hemorajik olduklarında kötü bir görüntüye yol açarlar. Nodüllerin büyüklüğü birkaç santimetreyi bulabilir. Bazen de çok derinde olduklarında dış yüzeyden belli olmayabilir. Bazı nodüller sinüslerle birbirleriyle bağlantı oluşturarak kompleks inflame plaklara yol açar (70, 71).

Skar dokusu genellikle derin inflamatuar lezyonlardan sonra oluşurlar. Ancak sikatris gelişimine eğilimli kişilerde yüzeysel lezyonlardan sonra da gelişebilir. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların akneli derisi, parlak ışık altında yakından incelendiğinde yaklaşık % 22'sinda sikatris saptanır. Oluşan skar tipleri; "buz kıracağı benzeri", deprese fibrotik, atrofik, hipertrofik skar ve keloidal olabilir.

Akne lezyonlarında inflamasyonun gelişmesi birkaç yıl sürebilir, bu yüzden erken evrede tedavi önemlidir. Sikatris oluşumunda kollajen miktarında artış (hipertrofik sikatris, keloid) ya da kollajen miktarında azalma (deprese fibrotik sikatris) görülebilir. En az görülen keloiddir ve sıklıkla gövdede oluşur (70, 72).

Akne şiddetini değerlendirmek hem tedaviyi planlama, hem hastanın takibi hem de klinik araştırmalarda yol gösterici olur. Bu güne kadar birçok yöntem geliştirilmiş ancak akne lezyonlarının farklı tiplerde olması; kabul edilebilir, standart bir yöntemin bulunmasını güçleştirmiştir. Bazı yöntemlerde lezyon boyutunu belirleme, bazılarında klinik özellikleri değerlendirilirken kimisi de fotoğraf çekerek takibi önermiştir. Lezyonların sayıldığı yöntem pratik uygulama güçlüğü nedeniyle çok tercih edilmemektedir, klinik şiddetin değerlendirildiği yöntemde lezyonun tipine ve bulunduğu yere göre skor verilip toplam skor hesaplanır (73). Bu amaçla 1997 yılında Doshi ve ark. tarafından Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) geliştirilmiştir (**Tablo 1**). Bu yöntemde alın, çene, sağ ve sol yanak, gövde ve sırtın üst kısmı olmak üzere 6 anatomik bölge ve her anatomik bölge için kabaca yüzey alanı, dağılım ve pilosebase ünitenin yoğunluğunu kapsayan bir faktör belirlenmiştir. komedon, papül, püstül ve nodül esas alınarak derecelendirme yapılır. Bir ve birden fazla lezyon için aynı şiddet kullanılır. Eğer bir anatomik bölgede hem papül hem de nodül varsa nodül şiddet skoru esas alınır. Her anatomik bölge için lokal skorlar hesaplandıktan sonra bu lokal skorlar toplanıp global skor elde edilir (74).

Tablo 1: Global Akne Derecelendirme Sistemi

Bölge	**Faktör**	**X**	**Grade (0-4)*= bölgesel puan**	
Alın	2	x		
Sağ yanak	2	x		
Sol yanak	2	x		
Burun	1	x		
Çene	1	x		
Göğüs ve sırtın üst kısmı	3	x		
		Toplam Puan		
		0	Yok	
		1-18	Hafif	
		19-30	Orta	
		31-38	Şiddetli	
		>39	Çok şiddetli	
***0: lezyon yok, 1:komedon, 2: papül, 3:püstül, 4:nodül**				

2.1.6. Diğer Akne Tipleri Ve İlişkili Sendromlar

Akne konglobata, akne fulminans, neonatal akne, infantil akne gibi farklı akne tipleri görülmektedir. Polikistik over sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, HAİR-AN sendromu (hiperandrojenizm, insülin direnci-akantozis nigrikans), SAHA sendromu (sebore, akne, hirsutizm, androjenik alopesi), SAPHO sendromu (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis), Apert sendromu ve PAPA sendromu (piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne) gibi çeşitli sendromlarda akne eşlik edebilmektedir (70).

2.1.7. Akneiform Lezyonlar

Sistemik ve topikal ilaçlar, ağır yağlar, balmumları, kesme yağları, zift ve kreozot gibi ağır kömür katran türevleri, klorlu hidrokarbonlar gibi kimyasallar, lanolin, bitkisel yağlar gibi komedojenik etkili kozmetikler, kaşıma, basınç ve sürtünme gibi mekanik faktörler akneiform lezyonlara yol açmaktadır. Bunların yanında akne vulgarisin uzun süreli antibiyotik tedavisinden sonra Klebsiella, Proteus, E.coli gibi gram negatif bakterilere bağlı olarak ani başlangıçlı, papülopüstüler erüpsiyonlarla karakterize olan gram negatif follikülit ve primer kutanöz foliküler lenfomaya bağlı akneiform lezyonlar görülmektedir (75).

2.1.8. Komplikasyonlar

Akne vulgaris sık görülen ve adölesanları çoğunluğunu etkileyen bir hastalıktır. Akne lezyonları iyileştikten sonra geride bazen eritem, bazen de skar bırakabilmektedir. İyileşme sürecindeki inflamatuar olaylara ve kollajen üretimindeki dengesizliğe bağlı olarak skar dokusu gelişmektedir. En sık atrofik skar daha nadir ise hipertrofik skar ve keloid oluşumu görülmektedir. İcepick, boxcar, Rolling olmak üzere 3 tip atrofik skar vardır ve kollajen kaybına bağlı olarak oluşmaktadır. Hipertroifk skar ve keloid ise aşırı kollajen sentezine bağlı oluşmaktadır (76, 77). Adölesan yaş grubunu etkileyen akne vulgaris, sıklıkla yüz bölgesini tutmakta ve kişinin görünümünde bozukluğa neden olmaktadır. Bu da çeşitli psikolojik ve psikiyatrik sorunlara yol açmaktadır. Aknesi olan kişilerde kendilik duygusunda azalma, beden algısında bozulma, reddedilme, sosyal içe çekilme, yaşam tarzını değiştirme ve akne ile ilgili düşünceleri, anksiyete bozukluğu ve depresyon sıklığında artış olduğu bildirilmektedir (78).

2.1.9. Laboratuvar

Akne vulgaris tanısı fizik muayene ile konulmaktadır. Rutin laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine gerek yoktur. Puberte öncesinde başlayan, atipik yerleşimli, ani başlayan, şiddetli, tedaviye dirençli, tedavi sonrasında kısa sürede tekrarlayan aknesi olanlar, ateş, eklem ve kas ağrıları gibi sistemik semptomlar bazı tetkiklerin yapılması gerekebilir. Akne fulminans/ konglobata gibi inflamatuar lezyonların yoğun olduğu hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, CRP artışı ve lökosit sayısında yükselme görülmektedir (70). Obezite, insülin direnci, adet düzensizliği, alopesi, hirsutizm gibi şikayetleri olanlarda PKOS, Konjenital adrenal hiperplazi gibi hiperandrojenemik durumları değerlendirmek için DHEAS, testosteron, luteinizan hormon, foliküler uyarıcı hormon, kortizol, 17-hidroksi progesteron, prolaktin gibi hormonların istenmesi gerekir (70, 79).

2.1.10. Histopatoloji

Akne vulgaris gelişmesinde başlangıç lezyonu komedon oluşmasıdır. Sebase foliküllerin orta kısmında lipid ve keratinöz bir materyal toplanmaya başlar. Kademeli olarak bu materyal artar ve foliküler infindibulum alt kısmındaki hücreler folikül duvarından ayrılmaya başlar. Aynı zamanda sebase bezlerde atrofi, epitel hücrelerinde farklılaşma olur. Keratinöz materyal ve lipid içerik arttıkça hücre duvarları incelir ve artık sebase bezler yok denecek kadar azalmıştır. "Açık komedon" olarak adlandırılan bu aşamada henüz folikül ağzı tıkaç ile kapalıdır. İçerideki keratinöz materyal sıra tabakalanma oluşturmuştur. Kapalı komedonlarda ise keratinöz materyal dağınık olarak görülür ve ağzı dardır ve genişletilemez. Aynı zamanda materyalin içinde *P.acnes* çoğalmaya başlar. Komedonun travmatize edilmesiyle rüptüre olur ve lipid ve keratinden zengin materyalin dermise açılmasıyla inflamatuar süreç başlar. İlk olarak perivasküler alanda lenfosit, daha sonra nötrofil görülmeye başlar ve salgıladıkları hücre içerikleriyle klasik inflamatuar olayların oluşmasına yol açmaktadır (80).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin en çok rozasea, folikülit ve peroral dermatit ile karışır. Bu hastalıklarda komedonun olmaması ile ayırt edilebilir. Akne lezyonlarını ayırıcı tanısı **Tablo 2'de** verilmiştir (75, 81).

Tablo 2: Akne Vulgaris Ayırıcı Tanısı

İzole komedonal lezyon	Papüller lezyon	Papülo püstüller	Nodüler lezyonlar
Milium Nevüs Komedonikus Favre Racouchot Sendromu Lupus miliaris	Sarkoidoz Tuberküloid rozasea Miliyer tüberküloz Demosidozis Anjiofibroma Milier osteoma kutis Erken sebase hiperplazi	Follikülit Fibrotik follikülit Lenfositik nekrotik follikülit Pilotropik lenfoma Nötrofilik dermatoz Rosacea Perioral dermatit Sekonder Sifiliz	Rozasea fulminans Hidradenitis supprativa

2.1.12. Prognoz ve Klinik Seyir

Akne vulgaris, erken yaşlardan itibaren görülebilen iyi seyirli bir hastalıktır. Bazen de 20'li yaşlardan sonra ortaya çıkabilmektedir. Çoğu hastada lezyonlar birkaç yılda kendiliğinden iyileşebilmektedir. Bazı şiddetli aknesi olanlarda üçüncü veya dördüncü dekatlara kadar devam edebilmektedir. Mevsimsel sıcaklık farkının fazla olduğu yerlerde yaz aylarında kaybolmaktadır. Yine kadınlar adet dönemlerinde dalgalanma göstermekte, premenstrüel dönemde alevlenme görülmektedir (80, 82).

2.1.13.Tedavi

Akne vulgaris çoğunlukla adölesanları etkilemekte, puberte sonrasında büyük oranda kendiliğinden gerilemektedir. Yaklaşık %15-30 arası hastada şiddetli seyretmekte veya nüks görülebildiği için medikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (83). Tedaviyi planlarken hastanın yaşı, lezyonların sayısı, şiddeti, bulunduğu bölgeler, eşlik eden hastalıklar, ne zaman başladığı, daha önce veya mevcut kullanılan tedaviler sorgulanmalıdır (70). Akne vulgarisin tedavisi, patogenezinden sorumlu tutulan 4 ana faktör üzerine yoğunlaşmıştır. **Tablo 3'e** bakınız (80).

Topikal retinoidler: Komedonal akne tedavisinde ilk seçenek olup, hafif ve orta şiddetli akne tek başına veya diğer ilaçlar ile kombine edilebilir. Esas etki mikrokomedon oluşumunu engellemesidir. Ayrıca oluşmuş komedonların açılmasına neden olur, diğer topikal ilaçların penetrasyonun artırır, antibiyotik direnç gelişiminin engeller. Sadece akne lezyonlarına değil normal görülen cilde de uygulanmalı, böylece gözle görülmeyen mikrokomedonların oluşması engellenir.

Retinoidler ışığa hassasiyet oluşturdukları ve UV ışınlarıyla inaktive oldukları için gece uygulanmalıdır. İzotretionin, tretionin, tazaroten, adapalen şeklinde farklı formulasyonları bulunmaktadır. Adapalen 3. nesil bir retinoid olup, diğerlerine nazaran daha iyi tolere edilmekte, UV'den etkilenmez ve benzoil peroksit ile etkileşime girmemektedir (1).

Tablo 3: Akne Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

Sebase bez aktivitesini azaltmak,	**P.acnesin kolonizasyonunu ve inflamatuar molekül salgılamasını engellemek**
Oral isotretinoin Hormonal tedaviler	Benzoil peroksit Topikal ve oral antibiyotikler Azelaik asit
Foliküler keratinizasyonu azaltmak	**İnflamasyonu baskılamak**
Topikal retionidler Oral retinoidler Azelaik asit Salisilik asit Hormonal tedaviler	Oral isotretinoin Oral tetrasiklin Topikal retinoidler Azelaik asit

Topikal antibiyotikler: Eritromisin, klindamisin ve benzoil peroksit kullanılmaktadır. *P.acnes* kolonizasyonu azalıp, dolaylı yoldan anti inflamatuar etki oluşturmaktadır. Benzoil peroksit, hem bakterisidal hem de komedolitik etki göstermektedir. Antibiyotiklerin tek başlarına kullanımda bakteriyel direnç hızlı geliştiği için retinoidler ve diğer ilaçlarla kombine kullanılmalıdır (1).

Azaleik asit: Bir dikarboksilik asit olup, *P.acnes* sayısını azaltmakta, komedogenezi inhibe etmektedir. Sodyum sulfasetamid ve salisilik asit, komedolitik, zayıf anti mikrobiyal ve anti inflamatuar etkiye sahip ajanlardır (70).

Nikotinamid; B3 vitaminin amid formu olup, anti inflamatuar özelliği nedeniyle akne tedavisinde kullanılan bir ajandır (84).

Sistemik antibiyotikler: Sistemik antibiyotikler akne tedavisinde inflamasyonu kontrol etmekte önemli ajanlardır. Topikal retinoidler veya benzoil peroksitle kombine kullanılmaları hem bakteriyel direnç gelişimini engellemeye yardım eder hem de ilaç etkinliğinde artışa yol açar. Sistemik tedaviye 3-4 ay devam

ettikten sonra topikal ajanlarla devam edilmesi önerilmektedir. En sık kullanılan ajanlar; tetrasiklinler ve doksisiklin, minosiklin gibi tetrasiklin türevleri**,** eritromisin, azitromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler. Tetrasiklinler hem *P.acnes* kolonizasyonu azaltmakta hem de anti inflamatuar etki göstermektedir. Aç karına alınması, bulantı, kusma gibi şikayetlere neden olduğunda daha az tercih edilmektedir. Doksisiklin daha iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ortalama tedavi süresi 3 aydır (1, 79).

Hormonal tedaviler: Östrojen ve progestin içerin kombine oral kontraseptiflerin uzun süre kullanımlarında antibiyoterapiye benzer oranda inflamatuar lezyon oluşumunu engellediği bildirilmiştir. Özellikle PKOS, SAHA sendromların klinik bulgularının eşlik ettiği, geç başlangıçlı, diğer tedavilere dirençli aknesi olan kadınlarda klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir Birinci jenerasyon progestinler, androjenik aktivitelerinden dolayı alevlenmelere sebep olabilir. Kombinasyon tedavisinde daha düşük androjenik aktiviteye sahip ikinci veya üçüncü nesil (noretindiron, desogestrel, norgestimate, gestoden gibi) progestinler kullanılmalıdır. Östrojen ile sebum üretimini baskılamak için gereken doz ovulasyonu inhibe etmek için gerekenden daha yüksektir. Bulantı, kusma, göğüs hassasiyeti ve ara kanamalara neden olabilir (1).

Siproterona asetat, santral etki ile foliküler uyarıcı hormon ve luteinizan hormon salgısını baskılayarak ovaryan androjen üretimini azaltmaktadır bu etkisi nedeniyle akne tedavisinde bir seçenek olabilir (70).

Hem androjen reseptörlerini bloke eden hem de 5α-redüktaz inhibisyonu yapan spironolaktonun, kadınlarda akne tedavisinde faydalı etkileri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir (79).

Glukokortikoidler; şiddetli akne formlarında kısa süreli inflamasyonu baskılamak içim kullanılabilmektedir (85).

Sistemik retinoidler: İlk defa 1970'li yıllarda şiddetli nodüler akneli hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Akne patogenezinde rol oynayan tüm faktörlere etkisi vardır. Komedogenezi azalttığı, anti inflamatuar etkiye neden olduğu, sebase bez boyutlarını ve sebositlerin sayısını azalttığı bilinmektedir. Yine sebum miktarında azalmaya neden olduğu, foliküler içeriği değiştirerek *P.acnes'*in

kolonizasyonun engellediği gösterilmiştir. Normal tedaviye cevap alınamayan orta derecede akne, sık tekrarlayan uzun süreli akne, akne fulminans, konglabata ve psikososyal sorunlara neden olan akneli hastalarda kullanılmaktadır. Kümülatif dozu 120-150 mg/kg'dır. Bazı hastalarda ilk bir ayda alevlenme görülmekte olup daha düşük dozda başlandığı zaman alevlenmenin ortaya çıkmadığı bildirilmektedir. Tedavi sonrasında relaps oranı %20 civarındadır. Relapsı önlemek adına topikal retinoidler ile belli bir süre tedaviye devam edilmelidir (1, 70).

Tedavi öncesinde ve belli periyotlarla karaciğer fonksiyonları, serum lipidleri, tam kan sayımı ve gebelik testi mutlaka yapılmalıdır. Oldukça teratojen bir ilaçtır ve kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anomalilere sebep olabilmektedir. Sıklıkla doz bağımlı olarak cilt ve mukozalarda kuruluk, konjonktivit, eklem ve kas ağrıları, atipik kalsifikasyonlar, psödotümör serebri gibi yan etkiler sahiptir. Duygu durum üzerine etki edebileceği için bu konuda hastalar bilgilendirilmeli gerekirse psikiyatrik konsültasyon istenmelidir (79).

Diğer tedaviler: Ilık su ve uygun pH'ya sahip temizleyiciler, topikal ajanların etkinliğini artırabilir. Glikolik asit, salisilik asit gibi ajanlarla kimyasal temizleme yapılmasının tedaviye yardımcı olduğu, tedavi süresini kısalttığı bildirilmiştir. Fototerapiler; sebase bez aktivitesini azalttığı, *P.acnes* kolonizasyonu engellediği, alternatif veya yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği bilmektedir. Çinko; yapılan çalışmalarda benzoil peroksit ile birlikte kullanılmasının etkinliği artırdığı gösterilmiş. Oral çinko tedavisi ile 5- α redüktaz, TNF-α, kemotaksisin inhibe olduğu, süperoksit dismutaz aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu etkileriyle komedon haricindeki lezyonların oluşmasını azalttığı bildirilmiştir (70, 86). Cerrahi tedavi, özellikle komedolitik tedaviyle düzelmeyen püstül ve nodüllerin tedavisi ile skar tedavisinde kullanılmaktadır (1).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

2.2.1. Tanım

İnsülin direnci (İD); endojen veya eksojen insülinin hedef hücrelerdeki etkisine karşı yanıtsızlık olmasıdır. İnsüline karşı direnç geliştiğinde ilk zamanlarda normoglisemiyi sağlamak için beta hücreleri daha fazla insülin salgılamaya başlar.

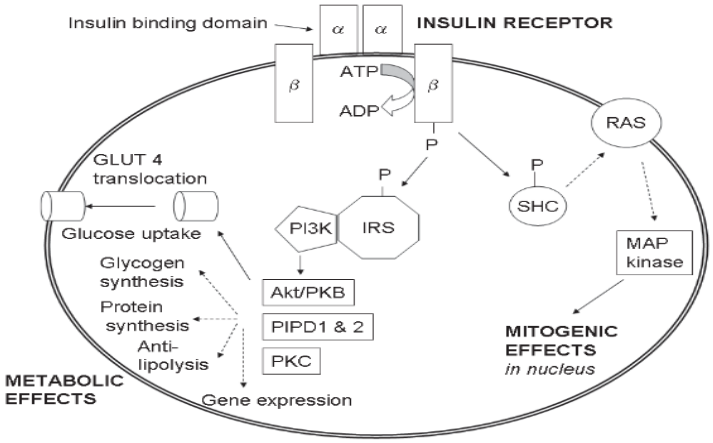
KC'de glukoneogenez artarken, yağ dokuda lipoliz artar, yağ ve kas dokuya glukoz alımında azalma olur (87).

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücreleri tarafından sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur. Beta hücre çekirdeğinde insülin geni tarafından mRNA sentezinden sonra sitoplazmik düz endoplazmik retikulum içinde ilk önce preproinsülin oluşur, bu yapıdan sinyal peptidinin ayrılması ile proinsülin meydana gelir. Endoplazmik retikulumdan, golgi aygıtına taşınan proinsülin bir takım enzimatik reaksiyon ile C-peptit ayrılır ve insülin molekülü oluşur, insülin veziküllerde C- peptid ile birlikte depo edilir. Salgılanma sırasında benzer oranda birlikte salgılanır. Vücuttaki normal insülin salınımı pulsatildir her 10 dk'da belli oranda, her 80-150 dk aralıklarla yüksek miktarda insülin sekresyonu olmaktadır. Dolaşıma çıkan insülinin, yaklaşık %50'si ilk geçişte, %25'i ikinci geçişte KC'de, diğer kısmı ise böbrekler tarafından yıkıma uğramaktadır. Ortalama yarı ömrü 6 dk'dır (88). C-peptid ise KC' de eliminasyona uğramaz bu nedenle C-peptit düzeyi, endojen insülin üretimini yansıtmaktadır. Proinsulin yapısal olarak İGF-1 ve 2'ye benzemektedir. İnsülin salgısının en güçlü uyaranı glukozdur. İnsülin salınımını etkileyen faktörler **Tablo 4**'de verilmiştir. Pankreas beta hücreleri içine glukoz taşıyıcısı (GLUT-2) ile girmekte ve bazı düzenleyici mekanizmaları aktifleştirerek insülin sekresyonuna yol açmaktadır. Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi inkretinler, glukoz aracılı insülin salınımına neden olurlar. İnsülin vücutta pek çok metabolik olaya katılmaktadır. Özellikle enerji metabolizmasın düzenlenmesinde anahtar role sahiptir. Bu etkisini KC, kas ve yağ dokuda bulunan reseptörleri üzerinden gerçekleştirir (88, 89).

Tablo 4 : İnsülin salınımın düzenlenmesinde etkili faktörler

Direkt uyaranlar	**Glukoz aracılı uyaranlar**	**İnhibitörler**
Glukoz, Mannoz, Lösin, Vagal uyarı Sülfanilüreler	Enterik hormonlar (GLP-1, GİP, CCK, Sekretin, gastrin) Beta adrenerjik uyarı, Arjinin, PG-E2	Alfa adrenerjik uyarı, Somatostatin, İlaçlar (dizaksit, fenitoin, kolşisin, vinblastin)
GLP-1: glukogan like peptid-1, GİP: gastrik inhibitör peptid, CCK: kolesistokinin, PG-E2: prostoglandin E2		

İnsülin reseptörü, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip, ekstraselüler 2 alfa ve transmembranel uzanan 2 β alt üniteden oluşan glikopretin yapıda bir reseptördür. A ve B olmak üzere 2 tip insülin reseptörü tanımlanmıştır. A izoformunun İGF-2'ye afinitesi fazla olup fetüs gelişimden sorumludur. B izoformu ise insülinin metabolik etkilerine aracılık etmektedir (90). İnsülin, reseptörün alfa alt ünitesine bağlandığında, β alt ünitesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve β alt ünite ATP ile birleşir ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesini uyararak, otofosforilasyona ve insülin reseptör substrat (IRS) oluşmasına yol açar. IRS, insülin ve İGF aktivitesinde anahtar rol oynar, bu moleküllerin tirozin kalıntılarının fosforile olmasıyla fosfoinozitid-3 kinaz (Pİ-3K) aktive olmaktadır. Pİ-3K, GLUT-4 proteinin plazma membranına yer değiştirmesine yol açarak iskelet kası ve yağ dokusunda, hücreye glukoz girişini sağlamaktadır. Fosforile IRS molekülleri ayrıca Pİ-3K üzerinden birçok protein kinazın aktivasyonuna neden olarak lipogenez, glukoneogenez, protein sentezi, gen ekspresyonu gibi birçok metabolik ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) aktivasyonu ile apopitozun önlenmesi gibi mitojenik olaylara aracılık etmektedir (5, 91) (**Şekil 1**). Yine insülinin hücre içinde aktive ettiği bazı moleküller (target of rapamycin complex (mTORC-1) insülin reseptörlerinin defosforilasyonuyla inhibisyona neden olmaktadır. IRS moleküllerin serin/treonin kalıntılarının fosforilasyonu ile insülin reseptörlerinin negatif feedback etki ile aktivitesi sonlandırılmaktadır. Bu moleküllerin fosforilasyon yolaklarındaki bozuklukların insülin direncinde etkili olduğu düşünülmektedir (91, 92).



Şekil 1 :Hücre içi insülin sinyal iletim mekanizması (91)

İnsülin, birçok dokunu fonksiyonlarını etkilemektedir. Eski bilgilerin aksine son yıllarda insülinin santral sinir sisteminde nöron gelişimi, hafıza, bilişsel fonksiyonlar, duygudurum üzerine etkisinin olduğu gösterilmiş, insülinin santral etkilere direnç olduğu zaman demans gibi rahatsızlıkların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (93). Anabolik etkili bir hormon olan insülin, KC, iskelet kası ve yağ dokuda karbonhidrat, yağ ve protein sentezi üzerine önemli etkilere sahiptir. İskelet kası ve yağ dokuya glukoz taşınması insülin bağımlı GLUT-4 ile olmaktadır. Karaciğere glukoz taşınmasında insülinin direkt etkisi yoktur. Kan glukoz düzeyi yükseldiği zaman, allosterik aktivasyon ile glukojen fosforilaz enzimi fosforillenmekte, glukojenoliz inhibe olmakta ve hepatositlere glukoz girişi olarak glukojen sentezi artmaktadır. İnsülin ise KC'de glukokinazı uyararak hücre içine giren glukozun fosfatlanmasını sağlar, glukojen sentaz enzimini aktive eder. Dolaylı olarak hücre içine giren glukoz miktarı artmakta ve glukojen sentezi meydana gelmektedir (94).

Aynı zamanda Forkhead box O1 (FoxO1) gibi bazı moleküllerin ekspresyonun baskılayarak glukoneogenezi inhibe etmektedir. Foxo1, nükleer PPAR reseptörlerine bağlanarak etki göstermektedir (5). Lipid metabolizmasına etkisi diğer dokuların yağ asit oksidasyonunu azaltırken, KC'de lipid depolanmasını artırmaktadır. Bu etkiye sterol düzenleyici element bağlayan protein 1(SREB-1c) aracılık etmekte olup bazı enzimlerin sentezini artırmaktadır. KC spesifik SREB-1C'nin aşırı sentezinin, karaciğer yağlanmasına yol açtığı bildirilmiştir. Protein sentezine aracılık eden önemli moleküller; mTOR ailesine aittir. İnsülinin KC'de net etkisi; glukojen sentezi, glukoneogenezin inhibisyonu, de novo lipid sentezi ve protein yapımında artıştır (92).

2.2.2. Epidemiyoloji

İnsülin direnci toplumda sık görülen bir durum olup yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır. Bir çalışmada 40-79 yaş arasındaki bozulmuş glukoz toleransı olanların %65'inde, insülin bağımlı olmayan diyabeti olanların %83'ünde İD olduğu rapor edilmiştir (95). TEKHARF çalışmasına göre normal glukoz regülasyonuna sahip kişilerde % 25 oranında İD görüldüğü bildirilmiştir (96).

2.2.3. Fizyopatoloji

Genetik etmenlerden anti-insülin antikorların olması tip 1 DM oluşmasına neden olurken, bunun dışında insülin reseptörleri ile ilgili 60'tan fazla mutasyon tarif edilmiştir. Beslenme tarzı, kullanılan ilaçlar (tiazid, steroidler, beta blokerler gibi), fiziksel aktivite olmaması, yaşlanma, sigara kullanımı insülin direncini artırırken, düşük glisemik yük, düzenli fiziksel aktivite ve ağırlık kaybı insülin duyarlılığını artırmaktadır. Yine adipoz dokudan salınan bazı hormon ve sitokinlerde insülin duyarlılığına etki etmektedir (94). İnsülin direncine sebep olan olaylar 3'e ayrılmaktadır; en önemli faktörün post-reseptör olaylar olduğu bilinmektedir.

a. Pre-reseptör düzeyindeki bozukluklar

- Defektif insülin molekülü,
- Anti insülin antikorlar sayılabilir.

b. Reseptör düzeyindeki bozukluklar

c. İnsülin reseptör sayısında veya duyarlılığındaki bozukluklar

d. Post-reseptör düzeyindeki bozukluklar

- İnsülin reseptörünün tirozin kinaz 2waktivitesinde değişiklik,
- Sinyal ileti sistemindeki bozukluk
- Glukoz taşınmasında ve fosforilasyonunda azalma
- Glukojen sentezi, glikoliz ve glukoz kullanımındaki bozukluklar nedeniyle İD gelişebilir.

2.2.4. Mekanizmalar

2.2.4.1. İnflamasyon:

Yağ dokudan adiponektin, leptin, resistin, visfatin, TNF-α, IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), serum amiloid A, angiotensinojen, retinol bağlayıcı protein-4 gibi birçok sitokin ve hormon salgılandığı gösterilmiştir. Obezite ile ilişkili düşük düzey inflamasyonda TNF-α, İL-6 ve diğer proinflamatuar sitokinlerin etkili olduğu bilinmektedir. İnflamatuar moleküllerin çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive ederek İD ve tip 2 DM'ye neden olmaktadır (97).

Vücutta birçok hücrede gibi adipositler tarafından da salgılanan, proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α, otokrin/parakrin etki ile yüksek miktarda yağ asitinin yağ dokudan salınmasına yol açmaktadır. İnsülin direnci gelişmesinde

serbest yağ asitlerinin (SYA) artmasının önemli bir rolü vardır (94). TNF-α glukoz ve yağ asitlerinin hem hücreye alınması hem de depolanması ile ilgili birçok genin ekspresyonunu inhibe etmektedir. TNF-α ve yağ asitleri, kas dokusu gibi insülin duyarlı hücrelerde sinyal mekanizmalarını bozarak insülin direnç gelişimine yol açmaktadır.

Batı tipi yüksek kalorili beslenme sonrasında yağ doku endotel fonksiyonlarında bozulma olduğu, endotelyal yüzeyde ICAM-1, VCAM-1, E-selektin gibi adezyon moleküllerinin sayısının artarak makrofajların hücre içine girişinin kolaylaştığı gösterilmiştir (98). Aktive olan makrofajlar birçok proinflamatuar sitokin salgılayarak inflamasyon ilişkili İD gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Subkutan adipoz dokudan ziyade karın içi (visseral) adipoz dokunun İD, prokoagülan, proinflamatuar olaylarla daha çok ilişkili olduğu tespit edilmiştir (99).

Obez kişilerde artan yağ asitlerine bağlı KC hücrelinde de yağ birikimini olmaktadır. Hücrelerde yağ birikmesi inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Tip 2 DM olan hastalardaki KC'de yağ birikiminin neden olduğu inflamasyonun, insülin direnci gelişiminde rol oynadığı ve hepatik glukoz üretiminin baskılanamadığı gösterilmiştir (100).

Adiponektin, yağ dokudan salgılanan ve insülin duyarlılığını artıran bir sitokindir. Düzeyleri insülin ile ters orantılıdır. KC ve kas dokuda glukoz kullanımını ve SYA oksidasyonu artırırken, glukoneogenez, lipogenezi azaltarak dolaşımdaki glukoz ve SYA miktarını azaltır. Adiponektin TNF-α üretimini azaltmaktadır. İnsülin ve İGF-1, adiponektin sentezini uyarmaktadır (101).

Glukokortikoidler, insüline karşı etki ederler. Periferik dokuların glukozu kullanmasını ve glukozun taşınmasını (GLUT-4 translokasyonun inhibisyonu) azaltır, SYA alınmasını azaltır, lipolizi artırırlar. Bu etkiyi hormon duyarlı lipazı aktive edip, lipoprotein lipazı inhibe ederek göstermektedir. Sonuçta insülin direnci gelişir (89).

2.2.4.2. Karaciğer, kas ve yağ dokuda insülin direnci:

Tip 2 DM olan kişilerde KC ve kas dokusunda olduğu gibi yağ dokuda da insülin reseptör kinaz aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Buna rağmen yağ dokudaki insülin reseptör direncinin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Kas

ve yağ dokuya glukoz girişi insülin aracılı olmaktadır. İnsülin, kas dokusunda glikolizi ve glukojen sentezini artırmakta, glukoz alınmasını uyarmaktadır. İskelet kasında özellikle post-reseptör sinyal yolağının erken aşamasındaki (IR, IRS, Pİ-3K aktiviteleri gibi) bozukluk nedeniyle direnç gelişmektedir. Sonuçta kas dokusuna glukoz alımı ve kaslarda glikojen sentezi azalmaktadır (102). Vücutta glukoz kullanımı bakımından önemli bir doku olan iskelet kaslarında, SYA konsantrasyonun artması sonucu bir kısmı TG olarak depolanırken, diğer kısmı enerji kaynağı olarak kullanılır (91) .

Yağ dokuda insülin, hormona duyarlı lipazı inhibe ederek SYA oluşumunu engellemektedir. İD varlığında hormon duyarlı lipaz aktive olmakta ve dolaşımda esterleşmemiş yağ asitleri ve gliserol artmaktadır (103). Yağ dokuda SYA artması sonucunda, lipoprotein lipaz inhibe olmakta ve dolaşımdaki yağ asitlerinin temizlenmesi bozulmaktadır. Artmış yağ asitleri, KC ve diğer dokularda glukoz alımını engelleyerek kan glukoz düzeyinde artışa neden olur. KC'ye gelerek burada hem glukoneogenezde hem de TG ve VLDL üretiminde kullanılmaktadır. İnsülin normalde hepatik glukoz üretimini inhibe etmektedir. İnsülin etkisine direnç geliştiği zaman hepatik glukoneogenez ve glikojenoliz artmakta ve dolaşıma daha fazla glukoz çıkışı olmaktadır (4, 5). Uzun süreli SYA düzeyine maruz kalan pankreas beta hücrelerinde insülin salınımı bozulmakta ve DM gelişebilmektedir (103).

2.2.5. Ölçüm Yöntemleri

İD tespit etmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Altın standart test hiperinsulinemik öglisemik klemp testi olup pahalı, invaziv ve zaman gerektiren bir test olması nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır. Alternatif olarak klinik araştırmalarda sıkça kullanılan homeostasis model assessment indeks (HOMA) yanında açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık insülin/glukoz oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi gibi yöntem kullanılmaktadır. HOMA modelinin diğer testlerle karşılaştırıldığında daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir (87).

- İnsülin duyarlılık indeksleri
    a. Minimal model analizi
    b. Kısa insülin tolerans testi
- İnsülin - glikoz - C - peptid oranları
- Oral glukoz tolerans testi (OGTT)

- Homeostasis Model Assesment (HOMA)
- Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli (CIGMA)
- Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
- İnsülin tolerans testi
- Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi

Homeostasis Model Assesment(HOMA)

İlk defa 1985 yılında kullanılan HOMA indeksi, hiperinsulinemik öglisemik klemp testi ile oldukça korele olan güvenilir bir yöntemdir. 8-10 saatlik açlık sonrasında 0., 5. ve 10. dk'da alınan 3 ayrı kan örneğinden glukoz ve insülin bakılıp, ortalamaları alınır ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır;

HOMA indeksi=(açlık glukoz (mmol/L)*açlık insülin((mIU/mL)) / 405

2,5 den büyük değerler anlamı kabul edilmektedir (104).

2.2.6. İnsülin Direnci Ve Bileşenleri

İnsülin direncinin kliniğe yansıması akne, hirsutizm, akantozis nigrikans, visseral obezite, KC yağlanması olup MetS, hipertansiyon, tip 2 DM, PKOS ve lipidistrofiler ile ilişkilidir (87).

2.2.6.1. İnsülin direnci ve obezite:

Vücutta visseral ve subkutan yağdokunun dağılımları farklıdır. Bu dokuların işlevleri, salgıladıkları moleküller (**Tablo 5)** ve ekprese ettikleri yüzey reseptörleri birbirinden farklıdır (T**ablo 6**). Subkutan doku daha çok alfa-adrenerjik reseptör, östrojen reseptörü ve antilipolitik insülin reseptör eksprese ederken, visseral doku daha çok tip-1 anjiotensin 2, beta adrenerjik reseptör, steroid ve androjen reseptörü ekprese ederek lipolitik olaylara aracılık etmektedir (105).

Obez bireylerde artmış yağ dokusuna paralel olarak serum SYA düzeyleri yüksektir. Serbest yağ asitleri insülinin lipolizi inhibe edici etkisini engelleyerek, yağ dokudan daha fazla SYA'nın dolaşıma salınmasına yol açar (103). Yağ dokudan insülin duyarlılığı ile ilgili moleküller salınmaktadır. Büyük oranda subkutan yağ dokudan salınan leptin molekülü vücut yağ kompozisyonun ayarlanmasında önemlidir. Leptin sentezi ve salgılanması insülin, glukokortikoidler, SYA, androjenler, PPAR- gama agonistleri (tiazolidindionlar) tarafından uyarılır. Düzeyleri azaldığı zaman iştahı artıran mekanizmalar aktifleşir, enerji harcanması ve ısı üretimi azalarak vücut ağırlığında artış meydana gelir (87).

Tablo 5: Yağ Dokudan Salgılanan Moleküller

Sitokinler	İL-6, TNF-α, Leptin
Savunma sistemi ile ilişkili proteinler	MCP-1
Fibrinolitik sistem ile ilişkili proteinler	PAİ-1, doku faktörü
Kompleman ile ilişkili proteinler	Adiponektin, Adipsin (kompleman faktör D), Faktör B, ASP
Lipid ve protein metabolizması ile ilişkili	Lipoprotein lipaz, apolipoprotein E, esterleşmemiş yağ asitleri, kolesterol ester transfer proteini (CTEP)
Steroid metabolizması ile ilgili enzimler	17 hidroksisteroid dehidrogenaz, 11b hidroksisteroid dehidrogenaz,
Diğer moleküller	Resistin, AGT
ASP: asilasyon stimüle edici protein, CETP:kolesterol ester transfer protein , AGT: anjiyotensin	

Tablo 6: Yağ Dokuda Eksprese Edilen Reseptörler

Klasik hormon reseptörleri	İnsülin, glukagon, büyüme hormonu, Tiroid uyarıcı hormon, GLP-1, tip 1 ve 2 anjiotensin 2 reseptörü
Nükleer hormon reseptörleri	Glukokortikoid, vitamin D, tiroid hormon, androjen, östrojen, progesteron
Sitokin reseptörleri	Leptin, İL-6, TNF-α
Katekolamin reseptörleri	Beta 1, 2, 3 ve alfa 1 ve alfa 2

2.2.6.2. İnsülin direnci ve dislipidemi:

İnsülin direnci geliştiğinde, özellikle visseral yağ dokuda lipolizin artmasıyla birlikte dolaşıma salınan SYA, KC'e gelerek TG ve VLDL sentezinde artışa neden olur. Kolesterol ester taşıyıcı protein (CTEP) aktivitesi ile HDL ve LDL kolesterolün yapısındaki kolesterol esterleri VLDL'ye aktırılırken, VLDL'deki TG molekülleri HDL ve LDL kolesterole aktarılmaktadır. Trigliserid içeriği artan HDL molekülü KC'de yıkılır ve serum düzeyleri azalır. LDL kolesterol hem karaciğerde hem de periferik dokularda lipoprotein lipaz ile parçalanarak daha aterojenik, küçük ve yoğun LDL kolesterole dönüşür. Oluşan LDL molekülü oksidasyona duyarlı hale

gelir, endotelden geçişi kolaylaşır ve makrofajlar tarafından yakalanarak inflamatuar ve aterojenik olayların başlamasına yol açar. Sonuçta "aterojenik dislipidemi" olarak adlandırılan yüksek TG, düşük HDL kolesterol ve yapısı değişmiş LDL kolesterolden oluşa durum gelişir (4).

2.2.6.3. İnsülin direnci ve hipertansiyon:

Normal duyarlılığa sahip kişilerde insülin, kan damarlarında nitrik oksit sentezini artırarak vazodilatasyona yol açar. Yine böbreklerden sodyum geri alımını uyarır. İD geliştiğinde vazodilatasyon özelliği kaybolurken, renal etkisinde bozulma olmaz ve soydum geri emiliminde artış olur. Ayrıca sempatik aktivitede artış, SYA yüksekliğine bağlı vazokonstruksiyon da kan basıncı yükselmesine katkı sağlayan olaylardır (4, 87).

2.2.6.4. İnsülin direnci ve diyabetes mellitus:

İnsülinin etkilerine direnç geliştiğinde, kas ve yağ dokuya glukoz alımında azalma olmaktadır. Diyabetik bireylerde KC, kas ve yağ dokuda insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi azaldığı gösterilmiş (5). İlk zamanlarda artan glukoza yanıt olarak daha fazla insülin sentezlenerek normal kan glukoz düzeyi sağlanmaya çalışılır. Ancak zaman geçtikçe artan glukoza bağlı beta hücrelerde reseptör sayısında azalma olmakta ayrıca artan SYA beta hücrelere inhibitör etki yaparak insülin salınımı bozmaktadır. Sonuçta artan glukoz düzeyin insülin ile karşılanmayınca glukoz toleransı bozulmakta ve dm gelişmektedir (106).

2.2.6.5. Akne, insülin direnci ve metabolik sendrom:

İnsülin direnci ile bazı deri hastalıkları arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında akne, psöriazis, akantozis nigrikans, hirsutizm, androgenik alopesi, hidradenitis süpüravita, alopesi areata ve vitiligodur.

Normal sağlıklı kişilerde, keratinositlerin farklılaşma ve çoğalması insülin-İGF-1 tarafından düzenlenmektedir. Kronik inflamatuar durumlar, dolaşımda inflamatuar sitokinlerin artmasıyla ilişkilidir. Bu sitokinler çeşitli mekanizmalar ile İD gelişmesine yol açmakta, bunun sonucunda keratinosit farklılaşması bozulmakta olup, bazal keratinosit sayısında anormal bir artış gözlenmektedir (89). Batı tipi diyet, süt/süt ürünlerinden zengin, yüksek kalorili beslenmenin serum insülin/İGF-1 düzeylerini artırdığı, sebase bezlerde lipid sentezini artırarak akne gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (3). Bunun yanında düşük glisemik indeksli beslenme

inflamatuar sitokinleri ve sebum üretimini azaltarak akne lezyonlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (34). Akne vulgaris, kıl foliküllerinde bulunan pilosebase ünitenin androjen bağımlı bir hastalığıdır. Pilosebase ünite birçok hormon reseptörü bulundurmaktadır (insülin, İGF-1, GH, Androjen res. gibi). İnsülin ve İGF-1'in sebositlerin büyüme ve farklılaşmasında önemli rolü vardır (107). Sebositlerde bulunan IGF-1 reseptörü tirozin kinaz aktivitesi gösterir. İnsülin reseptörü ile iç içe konumlanmıştır. Aknesi olan erkeklerin ve postadölesan kadın hastaların serum İGF-1 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (41). Sebase bezlerde İGF-1 ve insülin; SREBP-1 ekspresyonuna yol açarak sebum lipidlerinin sentezini artırmaktadır. SREBP-1; Pİ-3K ve IRS2 moleküllerinin sinyal iletimini etkileyerek insülin direncinde rol oynar (108). İGF-1 ve GH, ayrıca gonadal ve adrenal androjen sentezini uyarmaktadır. İGF-1, adrenallerin ACTH'ya duyarlılığını artırmaktadır. Pubertal dönemdeki DHEAS düzeyleri ile İGF-1 düzeyleri aynı dönemde artıp azalmaktadır. Ovaryan ve testiküler androjen sentezinde de önemlidir. Sebase bezlerde testosteronun DHT'ye dönüşümünü uyarmaktadır (41, 109). Ayrıca İGF-1, androjen reseptörlerini baskılayan FoxO1 molekülünü fosforile ederek inhibe eder ve androjen aktivitesini artırır. Bu etkiler sonucunda sebum üretiminde artış, sebosit ve keratinosit büyüme ve farklılaşmasına bağlı hiperkeratinizasyon sonucunda akne lezyonları oluşmaktadır (3).

2.3.METABOLİK SENDROM

2.3.1. Tanım

Metabolik sendrom, obezitenin artmasıyla daha yaygın görülmeye başlayan, abdominal obezite, İD, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. MetS ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (110).

Metabolik sendrom olan kişilerde DM gelişme riskinin 5 kat, kardiyovaküler hastalık riskinin 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (111). İlk defa 1920'li yıllarda hipertansiyon (HT), hiperglisemi ve gut birlikteliğine dikkat çekilmiş. 1947 yılına gelindiğinde Vague abdominal obezite ile kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM

arasında ilişki olduğundan bahsetmiştir. 1988 yılında Reaven glukoz intoleransı, insülin yüksekliği, TG ve HDL düzeylerindeki değişiklikler ile kan basıncındaki yüksekliğin bir arada bulunmasını "sendrom X" olarak tanımlamıştır. Dünyada artan sosyoekonomik düzey, sedanter yaşam, obezite, DM sıklığıyla birlikte daha fazla adından söz ettirmeye başlamıştır (4).

2.3.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom sıklığı yaş, cinsiyet ve etnik kökene ve kullanılan tanımlama yöntemine göre farklılıklar göstermekte olup %10 ile %84 arasında değişmektedir. İDF dünya nüfusun yaklaşık dörtte birinde MetS olduğunu bildirmektedir (112). Türk halkında TEKHARF çalışmasına göre MetS görülme sıklığı 30 yaş üzerindeki 9,2 milyon kişiyi etkilemektedir. MetS, erkeklerde 40-49 yaş arasında %44 ile en yüksek, kadınlarda ise 30-39 yaş arasında %24 iken 60-69 yaşlarında % 56 ile en yüksek oranda görülmektedir. 20 yaş üzerindeki 4259 kişi ile yapılan başka bir çalışmada MetS prevalansı %33,9 bulunurken, erkeklerde %28, kadınlarda ise %39,6 olarak bulunmuştur. 20-29 yaşlarında %10,7 iken 70 yaşında %49, kadınlarda ise 20-29 yaşlarında %9,7 olan sıklık 60-69 yaşlarında %74 olarak bulunmuştur (113). Türkiye'nin 7 ayrı bölgesinde 4309 kişi ile Gündoğan ve ark yaptığı çalışmada IDF kriterlerine göre MetS prevalansını %44 (erkeklerde37, kadınlarda%49,8), ATP III 'e göre %36,6 (erkeklerde %30,3, kadınlarda %41,8) olarak bulmuşlardır (111). The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Türkiye çalışması 4056 kişi ile yapılmakta olup 2018 yılı verilerine göre MetS sıklığı NCEP ATP III'e göre % 36,7, İDF'e göre %43,9 kadınlarda MetS sıklığının erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir. Katılımcıların %52,8'i obezite, %41'inde HT, %51,7'sinde total kolesterol yüksekliği görülmüştür. 2008 yılında %13,7 olan DM prevalansı 2015 yılında %21'e yükselmiştir (114). Yapılan bir meta analiz çalışmasında Türkiye'de MetS sıklığının NCEP ATP III kriterlerine göre %32,9, İDF kriterlerine göre %43,3 olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde %26,8, kadınlarda ise %38,3 oranındadır (115).

Amerika'da yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması III (NHANES III) çalışmasına göre (1988-1994 yılları arsında) 20-29 yaş arasında %6,7 olan prevalansı, 60-69 yaşlar arasında %43,5 ile en yüksek düzeydedir. Bu çalışma sonuçlarına göre toplumda genel MetS prevalansı %27,9 olarak bulunmuştur,

erkeklerde %29,3, kadınlarda %26,5 olduğu bildirilmiş. NHANES 1999-2006 verileri değerlendirildiğinde genel popülasyonda %34,1 erkelerde 34,2 kadınlarda ise %34,1 olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (116, 117).

Avusturalya'da yapılan iki farklı çalışmada; ATP III 'e göre %22,1 ile %29,1 ve İDF'ye göre %19,3 ile %30,7 olduğu, yaş arttıkça görülme sıklığının arttığı rapor edilmiştir (118, 119).

Avrupa'da İrlanda ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiş olup İDF'ye göre %23,8 /%21,4, ATP III'e göre %18,6 / %13,2 olarak bulunmuştur (120).

Asya ülkelerinde yapılan bir çalışmada 35-74 yaş arası 15540 kişilik popülasyonda MetS sıklığının erkeklerde %9,8, kadınlarda %17,8, başka bir çalışmada erişkinler popülasyonda erkelerde %5,4, kadınlarda %10,4 olarak bulunmuştur (121). Güney Kore'de yapılan sağlık ve beslenme araştırması sonuçlarına bakıldığında 1998 yılında %24,9 olan MetS prevalansı 2005 yılında %31,3 olarak rapor edilmiştir (122).

2.3.3. Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom; hiperglisemi olsun veya olmasın santral obezite, HT, dislipidemi birlikteliği olarak tanımlanmış. Bu hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. MetS sahip kişilerde yalnızca hiperglisemiyi düzeltmenin yanında kardiyovasküler riskin azaltılması için de girişimlerde bulunmak gerekmektedir. Yapılan çalışmalar bu kişilerde MetS ortaya çıkmadan 10 yıl öncesinden hiperglisemi geliştiği ve buna bağlı kardiyovasküler olay riskinin artmaya başladığı bildirilmiştir.

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından MetS tanı kriterleri belirlenmiş. DSÖ, MetS için glukoz tolerans bozukluğu, İD veya DM'nin mutlaka olması gerektiğini belirtmiştir. Hiperürisemi, PAİ-1 yüksekliği, koagulasyon bozukluklarının tanımlama dışında bırakılması gerektiği vurgulanmıştır (123).

1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu; insülin direncini tanımlamanın merkezine almış ve diğer faktörlerden 2 tanesinin olması takdirde MetS kabul edilmesi gerektiğini bildirmiş (123).

2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) tarafından yeni bir sınıflama tanımlanmış; tanımlanan 5 kriterden 3

veya daha fazlasının olması yeterlidir. DSÖ tanımlamasında insülin direnci veya glukoz toleransı olmazsa olmaz kriter kabul edilirken, ATP III kriterleri arasında sayılmamaktadır (4, 124).

2005 yılında İDF tarafından NHANES çalışmasının 1999-2002 yılları arasındaki verilerine dayanarak yeni bir tanımlama yapılmıştır. Burada obeziteye (santral obezite) vurgu yapılarak, obezite ile birlikte, disglisemi, TG yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve kan basıncı yüksekliğinden en az iki durumun olmasının MetS olarak kabul edilmesi vurgulanmıştır. Santral obeziteyi yansıtan bel çevresinin etnik kökene göre değişiklik gösterdiği, topluma özgü değerlerin kullanılması gerektiği rapor edilmiştir. Avrupalı erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm, Asya kökenli erkeklerde >90 cm, kadınlarda >80 cm, Japon erkeklerde >85 cm, kadınlarda >90 cm den büyük olması gerektiği bildirilmiştir (125).

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, insülin direncinin mutlaka olması gerektiğini savunmakta, insülin direncini içeren DSÖ kriterleri ve içermeyen NCEP ATP III kriterlerini birleştirerek yeni bir tanımlama yapmıştır (110). **Tablo 7'de** MetS tanı kriterlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 7: Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerinin Karşılaştırması

DSÖ (1998)	**EGIR (1999)**	**NCEP ATP III (2001)**	**İDF (2005)**	**TEMD (2005)**
DM, BGT, veya insülin direnci **ve aşağıdakilerden en az 2 tanesi** VKİ>30kg/m^2 veya BKO;>0,9(E), >0,85(K) TG ≥150 mg/dL veya HDL <35 mg/dL (E), <39 mg/dL (K) veya tedavi görmek KB ≥140/90 mmHg veya tedavi görmek Mikroalbuminüri; albümin atılımı >20 mcg/dk veya albümin/kreatinin 30 mg/gün	İnsülin direnci **ve aşağıdakilerden en az 2 tanesi** Glukoz≥110 mg/dL Bel çevresi ≥94 cm (E), ≥80 cm (K) TG ≥150 mg/dL veya HDL <40 mg/dl SKB ≥140 mmHg ve/veya DKB ≥90 mmHg veya tedavi görmek	**5 kriterden en az 3 tanesinin olması** Glukoz≥110 mg/dL Bel çevresi ≥102 cm (E), ≥ 88 cm (K) TG ≥150 mg/dL HDL<40 mg/dL (E), <50 mg/dL (K) KB ≥130/85 mmHg	Abdominal obezite* **ve aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesi** Glukoz≥100 mg/dL veya DM TG ≥150 mg/dL veya tedavi görmek HDL <40 mg/dL (E), <50 mg/dL (K) veya tedavi görmek KB ≥130/85 mmHg veya tedavi görmek	DM, BGT, insülin direnci **ve aşağıdakilerden en az 2 tanesi** VKİ>30kg/m^2 veya Bel çevresi ≥94 cm (E), ≥80 cm (K) TG >150 mg/dL veya HDL <40 mg/dl (E), <50 mg/dL(K) KB >130/85 mmHg veya tedavi görmek

*Bel çevresi değeri topluma göre belirlenmeli (Avrupa için bel çevresi erkekte>94 cm, kadında>80 cm). DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, EGIR: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu, NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli Erişkin Tedavi Programı, İDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, TEMD: Türk endokrin ve metabolizma derneği, E: erkek, K: kadın, DM: diyabetes mellitus, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, VKİ: vücut kitle indeksi, BKO: bel kalça oranı, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, KB: kan basıncı, TG: trigliserid

2.3.4. Patogenezi ve Bileşenleri

Metabolik sendrom insülin direnci, santral obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi yanında proinflamatuar ve protrombotik olayların olduğu, genetik ve çevresel faktörlerin tetiklediği bir durumdur (87). Ayrıca hiperürisemi, alkolik

olmayan yağlı KC hastalığı, PKOS, obstruktif uyku apnesi MetS ile birlikteliği kanıtlanan antitelerdir (4).

2.3.4.1. İnsülin direnci:

İnsülin direnci, MetS'in önemli bir kompenenti olup genetik, çevresel faktörler ve obezite nedeniyle gelişmektedir. İnsülin direncinin obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi ve yüksek kan basıncı ile birlikteliği bilinmektedir (120). Vücut ağırlığı normal, diyette doymuş yağ oranı düşük olan, orta derecede aktif olan kişilerde insülin duyarlılığı normaldir. İnsülin direnci geliştiğinde ise insüline periferik dokuların cevabı azalarak kas ve yağ dokuya glukoz alınmasında bozukluk, glukoz toleransında bozulma ve hepatik glukoz üretimin baskılanamaması sonucunda açlık hiperglisemisi görülür. Normal kişilerde bu durum insülin sekresyonu artırılarak kompanse edilir (112). Normalde plazma SYA, hormona duyarlı lipaz ile adipoz dokudan sağlanmaktadır. İnsülin, hormona duyarlı lipazı inhibe ederken LPL'yi aktive etmektedir. İD ile birlikte artan SYA; kas dokuda reseptör sinyal yolağını inhibe etmekte, KC 'de İRS-1 ve İRS-2 'nin fosforilasyonunu engellemektedir. KC'de insülin etkileri tersine dönerek hepatik glukoz üretimi artmaktadır. SYA normalde insülin salınımını uyarsa da kronik maruziyette beta hücre fonksiyonlarında bozukluğa neden olarak sekresyonu inhibe etmektedir (4). İnsülin reseptörleri, hücre içi MAPK ve Pİ-3K yolaklarını aktive etmektedir. İnsülin direnci geliştiğinde Pİ-3K yolağı inhibe olmakta ve endotelyal disfonksiyonu ortaya çıkar. GLUT-4 translokasyonu ve nitrik oksit salınımı azalır, glukozun kas ve yağ dokuya alınması inhibe olur (112).

İnsülin direncinin PAİ-1, fibrinojen ve bazı pıhtılaşma faktörlerini (faktör VII, faktör VIII gibi) artırdığı, endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır (4, 110). MetS olan kişilerde serum İL-6, TNF-α, CRP gibi yağ doku kaynaklı sitokin düzeyleri yüksektir. İL-6, yağ ve kas dokuda üretilen bir sitokin olup hem anti inflamatuar, hem de inflamatuar özellik göstermektedir. CRP yapımını artırıp, lipoprotein lipaz aktivitesini baskılamaktadır. İD nedeniyle artan oksidatif stres, hiperglisemi, SYA, inflamatuar sitokinler ve adipokinlerin azalması aterosklerotik olaylarda artışa neden olmaktadır (112).

2.3.4.2. Obezite:

Adipoz doku; enerji metabolizması, insülin duyarlılığı, ateroskleroz, koagülasyon gibi birçok olaya aracılık eden bir endokrin organ sayılmaktadır. Obezite, VKİ'nin 30 kg/m^2 ve üzerinde olması veya bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında 88 cm üzerinde olması olarak tanımlanır. Fiziksel aktivitenin azalması, ucuz ve yüksek kalorili, fastfood tarzı beslenmesin artmasıyla obezite epidemik bir boyuta ulaşmıştır. Bel çevresi daha çok visseral obeziteyi yansıtmaktadır. Artan visseral yağ dokusu lipolize daha duyarlı olup, portal sisteme bol miktar SYA salınmasına yol açmaktadır. KC'de glukoz üretimi, lipid sentezi, pro trombotik faktörlerinde sentezinde artışa neden olmaktadır (4, 112, 120).

Obez bireylerde adipoz dokudan SYA, gliserol, İL-6, TNF-α, PAİ-1, CRP gibi moleküller fazla miktarda salınmaktadır. Protrombotik ve inflamatuar moleküller sistemik inflamasyona neden olarak obezite ile ilişkili komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. TNF-α'nın parakrin etki ile adiposit insülin duyarlılığını ve İRS-1 sinyalizasyonunu azalttığı, apopitozisi tetiklediği gösterilmiştir. Plazma TNF-α düzeyi, vücut ağırlığı ve bel çevresi ile paralel artış göstermektedir (126). Adiponektin yağ dokudan salgılanmakta olup serum adiponektin düzeyi insülin direnci, DM ve MetS ile ters orantılıdır. Adiponektin insülin duyarlılığını artırır, enerji, glukoz ve yağ metabolizmasını düzenler. Anti aterojenik ve anti inflamatuar etkilere sahiptir. Obez bireylerde adiponektin düzeyindeki azalmaya bağlı koruyucu etkilerinin ortadan kalktığı ve İD, MetS ve ilişkili durumların ortaya çıktığı düşünülmektedir (126, 127). Leptin iştah ve enerji alımı ile ilgilidir. Esas işlevi vücudun yağını korumak, iştahı ve insülin direncini azaltmaktadır. Obez bireylerde serum leptin düzelerin yüksek olduğu, vücut ağrılığının %10 kaybında yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir (127).

2.3.4.3. Hipertansiyon:

Hipertansiyon, MetS olan kişileri %85'inde bulunmakta olup genellikle geç dönemde tanı almaktadır (120). HT ile İD arasındaki ilişki iyi açıklanmıştır. Öncelikle insülin direkt vazodilatör etkiye sahiptir. İkinci olarak böbrekten sodyum geri emilimini artırmaktadır. Üçüncü etkisi ise sempatik sistem aktivasyonuna neden olmaktadır (4). İD'ye kompansatuar gelişen hiperinsülinemi; anjiyotensin-1

reseptörü, anjiyotensin 2 ve anjiyotensinojeni artırır, sempatik sistem aktivasyonu ile renal Na geri alımını ve kardiyak output artırmaktadır (112).

2.3.4.4. Dislipidemi:

Metabolik sendromun bir kompenenti olan dislipidemi yüksek TG, artmış apo-B, düşük HDL ve artmış küçük ve yoğun LDL kolesterolden oluşmaktadır. Bu durum artmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskiyle beraberdir (4). İnsülin, adipositlerde lipoprotein lipazı aktive etmekte, hormona duyarlı lipazı inhibe eder. İD geliştiğinde hormona duyarlı lipaz aktivitesi artar ve yağ dokudan çok miktarda yağ asitleri serbestleştirilir. Serbest yağ asitleri özellikle KC'e gelir. Serbest yağ asitlerine bağlı olarak KC'de TG'den zengin VLDL apo-B sentezi ve sentezinde artış olmaktadır. Normal şartlarda insülin hem TG sentezini artırmakta hem VLDL üretimini inhibe etmektedir. HDL kolesterol miktarında azalma görülür. Hem kolesterol içeriği değişir hem miktarı azalır. Daha yoğun ve küçük HDL oluşur. Yapısı değişen HDL nin hepatik lipaza duyarlı hale gelerek yıkımı artmaktadır. LDL kolesterolünde yapısında değişiklik olmakla serum miktarı normal kalmaktadır. Yapısı değişen LDL kolesterol endotele toksiktir, aterom plaklarının oluşmasından sorumludur (112, 120).

2.3.5. Klinik Değerlendirme

Metabolik Sendrom başta kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM olmak üzere birçok metabolik bozukluğa neden olan kronik düşük dereceli inflamatuar bir durumdur. Bu hastalarda KVH açısından risk değerlendirmesi yapılmalı hafif riskli grupta olanlar yaşam tarzı müdahalesi değişikleri (YTD), 10 yıllık KVH riski yüksek/ çok yüksek olanlarda YTD yanında hastanı durumuna göre ilaç tedavisinin verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (4). Framingham risk skorlaması sigara kullanımı, kan basıncı, total kolesterol, HDL ve yaşı içermektedir. Yaşam tarzı değişikliği olarak değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik vücut ağırlığının azaltılması, sigara ve alkolün bırakılması, düzenli orta derecede fiziksel aktivite ve uygun diyet yer almaktadır.

2.3.6. Tedavi

2.3.6.1. Yaşam tarzı değişikliği:

Yaşam tarzı değişikliği multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu yaklaşım ilaç tedavisi kadar risk faktörlerini değiştirmese de MetS parametrelerinin

tümünde iyileşme sağlamaktadır. Kalori kısıtlaması, fiziksel aktivitenin artırılması, beslenme davranış değişikliği ve gerekirse uygun ilaçlar ile kilo kaybı sağlanmalıdır. Vücut kitle indeksi normal olana kadar her 6 aylık dönemde % 10'luk kilo kaybı önerilmektedir. Kilo kaybı MetS'in bütün parametrelerinde (insülin direnci, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü, kan basıncı) iyileşme sağlamaktadır (112).

Akdeniz tipi beslenme, düşük kalorili, tüm mikrobesinleri içeren bir diyet uygulanmalıdır. Günlük enerjinin en fazla %25-35'i yağlardan karşılamalıdır. Sodyum kısıtlaması, KVH ve konjestif kalp yetmezliği riskin azaltmaktadır. Tekli doymuş yağ asitleri, aterojenik dislipideminin düzeltilmesinde önemlidir. 10-25 g/gün lifli gıda alımı önerilmektedir (112).

Fiziksel aktivite, düzenli fizik aktivite İD düzelme sağlar. Günde en az 30 dk orta derecede fizik aktivite önerilmektedir. Kişinin risk durumuna göre uygun şekilde ve sürede fizik aktivite önerilmelidir. Hiç fizik aktivitesi olmayan kişilerde, düşük miktarda başlanıp zamanla artırılmalıdır, haftada 150 dk egzersiz önerilmelidir (112).

2.3.6.2. Medikal Tedavi

Obezite: VKİ 30 kg/m^2 üzerinde olan veya 27 kg/m^2 üzerinde olup obezite ile ilişkili hastalığı olanlara medikal tedavisi önerilmektedir. Yağ emilimini önleme ve iştahı baskılamaya yönelik tedavi seçenekleri vardır. İştah baskılayıcı ajan olan sibutramin, sabah geç saatlerde alınıp, öğlen ve akşam yemeğinde iştahı baskılamaktadır. Serum lipidlerini iyileştirir, visseral yağ dokuyu azaltır, HbA1c ve ürik asit düzeyini azaltmaktadır.

Orlistat; pankreatik lipazın inhibitörüdür. Kullanıldığı süre boyunca diyet ile alınan yağların %30 'unun emilimini engeller. Tip 2 DM ve obez olan kişilerde hiperglisemiyi düzelmekte ve %6 oranında kilo kaybı sağlamaktadır. Faydalı etkilerine rağmen bu ilaçların toleransı zor, uzun süre kullanımda çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 üzerinde olan veya 35-40 kg/m^2 arasında olup ek hastalığı olanlarda bariyatrik cerrahi uygulanabilir. Cerrahi sonrasında DM ve HT'de hızlı bir düzelme ve %25-30 arasında ağırlık kaybı izlenmektedir (112, 128).

İnsülin Direnci Ve Diyabetes Mellitus: Yaşam tarzı değişikliği MetS'de bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya glukoz tolerans bozukluğu (BGT) olanlarda DM gelişmesini geciktirmektedir. Metformin, tiazolidinedionlar ve Akarboz; BAG

veya BGT olanlarda Tip 2 DM gelişmesini azaltmaktadır. Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltarak BGT'nin DM'ye ilerlemesini %31 oranında azalttığı gösterilmiştir. İştahı azaltarak kilo kaybına yardımcı olmaktadır. Akarbozun hem DM gelişimini azalttığı hem de KVH ve HT riskini azalttığı gösterilmiştir. Tiazolidinedionlar (TZD), hiperglisemi, TG ve kan basıncı yüksekliğini düzelttiği aynı zamanda albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Çoklu mekanizma ile MetS'de iyileşme sağlamaktadır (110, 112) .

Dislipidemi: Tedavide ilk hedef LDL kolesteroldür. Yüksek riskli kişilerde 100 mg/dL, çok yüksek riske sahip kişilerde ise 70 mg/dL nin altına düşürülmesi önerilmektedir. Non-HDK kolesterol hedefi LDL'nin 30 mg daha fazlasıdır. TG düzeyi 500 mg/dL üzerinde olanlarda öncellikle TG'e yönelik tedavi verilmeli 500 mg/dL altındaki değerlerde ilk hedef LDL kolesterol olmalıdır. LDL kolesterol ve non-HDL kolesterolden sonraki hedef HDL kolesterol olmalıdır.

Statinler en etkili ilaçlardır. LDL kolesterolde 15-60 mg düşme, HDL kolesterolde %5-10 düzelme, TG'de %7-30 arasında düzelme sağlamaktadır. Aterojenik dislipidemideki bu düzelme sonucunda KVH olaylar, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon üzerinde fayda sağlamaktadır.

Niasin, HDL üzerine etkili en iyi ilaçtır. HDL kolesterolde %35'e yakın iyileşme sağlamaktadır. Statin ile birlikte kullanımı daha iyi sonuç vermektedir. Yan etkisi olarak en sık flushing ve hiperglisemi görülmektedir (124).

Fenofibrat ve gemfibrozil gibi fibrat grubu ilaçlar, özellikle TG yüksekliği tedavisinde kullanılır. TG düzeylerinde %20-30 arasında düşme, HDL kolesterol %5-15'lik artış sağlayabilir. Gemfibrozil daha ucuzdur ancak fenofibratın hem ilaç etkileşimi daha az hem de Fenofibrat statinler ile birlikte kullanılmaktadır. Birlikte kullanımda gibi özellikle ileri yaş, kadın cinsiyet, alkol kullanımı, ağır egzersiz, KC ve börek hastalığı gibi ek faktörlerin varlığında miyopati, rabdomiyoliz yan etkiler açısından dikkatli olmak gerekmektedir (124).

Safra asit sekestranları ve kolesterol emilim inhibitörleri, kullanılan diğer ajanlardır. Bağırsaklarda safra asitlerinin ve kolesterolün emilimini engelleyerek LDL kolesterolde %30'a varan düşüş sağlamaktadır. Ezetimib, bir kolesterol emilim inhibitörü olup MetS olan hastalarda majör kardiyovasküler komplikasyonlarda azalma sağlamaktadır (112).

Hipertansiyon: Metabolik sendromu olan kişilerde mutlaka kan basıncı takibi yapılmalı, hafif yüksek olanlarda yaşam tarzı değişikliği ile sıkı takibi yeterli olurken, evre 1 ve üzerindeki kan basıncı yüksekliklerinde YTD ile birlikte ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Kan basıncındaki 5 mmHG düşme KVH, inme ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranını azaltmaktadır. İlk seçenek olarak anjiotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) tercih edilmelidir. Özellikle prediyabet, DM olanlarda hem kan basıncı kontrolü, hem de albuminüriyi azaltma da etkilidir. ACEİ tolere edemeyen hastalarda Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) tercih edilmelidir. Diğer bir grup ise tiazid diüretikleri, yapılan çalışmalarda beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri ve ACEİ ile karşılaştırıldığında kardiyovaküler olayları daha iyi azalttığı görülmüştür. Ancak bu ilaçların hiperglisemi yapma riski bulunmaktadır. Çoğu hastada kan basıncı kontrolü için birden fazla ilaç kullanımı gerekmektedir (112).

Anti inflamatuar: Metabolik sendromu olanlarda KVH gelişme riskini belirlemek için CRP düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Üç mg/dL üzerindeki değerlerin inflamatuar süreçlerle ilişkili olduğu, KVH riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. MetS için kullanılan bazı ilaçların (ACEİ, TZD, fibrat, statin, nikotinik asit) CRP düzeyinde azalma yaptıkları gösterilse de anti inflamatuar ajan olarak kullanılmaları önerilmemektedir. KVH riski düşük olanlarda salisilik asit kullanımı önerilmemekle birlikte orta ve yüksek riskli olanlarda makrovasküler komplikasyonları azaltmak için düşük doz salisilik asit kullanılması önerilmektedir (112).

2.4. VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ

2.4.1. Tanım

Vücut yağ doku miktarında artış olarak tanımlanan “obezite”nin son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. Yağ dokunun bu etkilerinin, yağ doku hacminden öte vücuttaki dağılımıyla ilgili olduğu belirtilmektedir. Subkutan yağ doku özellikle gluteofemoral bölge gibi vücut alt yarısında toplanırken (jinekoid obezite), visseral yağ dokusu ise karın içi organların çevresinde toplanmaktadır (android, santral tip obezite). Visseral yağ doku miktarı fazla olan kişiler, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesi

açısından risk altındadır. Visseral dokuda lipolitik aktivitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129). Visseral adipoz dokudan çok miktarda TNF-α, İL-6 ve CRP gibi pro inflamatuar ve aterojenik sitokinler salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez olmayan kişilerde de hiperinsülinemi, insülin direnci, tip 2 DM, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, dislipidemi gibi bir takım endokrin ve metabolik durumların geliştiği gösterilmiştir (130). Bu kişiler "metabolik obez" olarak adlandırılmaktadır. Visseral dokuda bulunan büyük adipositlerin insüline daha dirençli olduğu gösterilmiştir (131). Visseral yağ dokusu fazla olan kişilerde, artmış kan insülin düzeyi ve insülin direncine bağlı renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu, sempatik aktivitenin artması nedeniyle kan basıncında yükselme görülür. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada visseral yağ doku artışının albüminüri ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (132).

Visseral adipoz dokuyu belirlemek için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar arasında bel çevresi, bel kalça oranı, VKİ yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi, dual x-ray absorbsiyometri, biyoelektrik empedans analizi (BİA) gibi maliyeti yüksek ve uygulaması zaman gerektiren yöntemler yer almaktadır (133). VKİ vücut yağ doku artışıyla paralellik gösterse de visseral ve subkutan yağ dağılımını tam olarak yansıtmamaktadır. NHANES III sonuçlarının analizine göre VKİ'nin KVH riskini öngörmek için kullanılmaması gerektiği söylenmiştir. 2006 yılında yapılan bir metaanaliz sonucunda VKİ'nin kardiyovasküler riski değerlendirmek için kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır (134).

Amato ve ark. bel çevresinin visseral yağ dokuyu yansıtan indirekt bir ölçüm olduğunu, visseral ve subkutan yağ doku ayırımını yapmadığı için kardiyometabolik riski yansıtmadığını belirtmişlerdir. 2010 yılında 1498 Kafkas erişkin ile yaptıkları "Alkam Metabolik Sendrom" çalışmasından elde edilen verileri kullanarak VAİ formülünü geliştirmişlerdir. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar ve MetS parametreleri ile VAİ'yi karşılaştırmışlar. VAİ'nin tüm MetS parametreleriyle korelasyon gösterdiği, kardiyovasküler hastalık riskinde 2,6 kat, serebrovasküler hastalık riskinde 1.5 kat artış ile ilişkili olduğunu bildirmişler. İlk önce MRG bulguları ile korelasyon gösteren yağ dağılım modelini (MOAD) geliştirmişler. Daha sonra MOAD'a TG ve HDL değerleriyle uygulayarak VAİ'yi

tanımlanmıştır. Basit ve güvenilir bir yöntem olan visseral adipozite indeksi (VAİ); bel çevresi, vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümler ile TG ve HDL gibi laboratuvar testleriyle hesaplanmaktadır. VAİ cinsiyete özgü, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olup kardiyometabolik riski göstermede kolay uygulanabilir bir yöntemdir (7).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümü öngörmede VAİ'nin bel çevresi ve bel/kalça oranından daha iyi olduğu bildirilmiştir (135). Birçok çalışmada İD ve PKOS ilişkisi gösterilmiş olsa da, her zaman bulunmayabilir ve VKİ normal kişilerde de İD görülebilmektedir. Metabolik sağlıklı obez olarak adlandırılan, genellikle jinekoid tip obezitesi olanlar her zaman kardiyometabolik risk artışı ile beraber değildir (136). Yapılan bazı çalışmalarda bel çevresi, bel/kalça oranı ve VAİ'nin MetS bileşenlerinin belirlenmesinde iyi birer araç oldukları, VAİ'nin özellikle HT ve Tip 2 DM'yi öngörmede oldukça güçlü bir gösterge olduğu vurgulanmıştır ancak VAİ 'nin PKOS'u öngörmek için kullanılmayacağı belirtilmiştir (137, 138).

Çinde obez hastalar ile yapılan prediyabet ve DM'yi tahmin etmek için bel çevresi ve VAİ'nin değerlendirildiği bir çalışmada, VAİ ve bel çevresinin prediyabet ve DM öngörmede bağımsız faktörler olduğu belirtilmiştir (139).

Yapılan bir çalışmada katılımcıların başlangıç VAİ değeri ile VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, glukoz, total kolesterol, TG ve kan basıncı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Hastaları VAİ düzeylerine göre 3 gruba ayırarak yapılan 10 yıllık takip sonucuna göre, VAİ düzeyi arttıkça ölümcül ya da ölümcül olmayan kardiyovasküler olay görülme riskinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiş. KVH riskindeki artışın sadece erkeklerde anlamlı olduğu rapor edilmiştir. Visseral adipoz dokudan salgılanan pro inflamatuar sitokinlerin bu risk artışında etkili olabileceği belirtilmiştir (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma akne vulgaris ile İD, MetS ve VAİ arasındaki ilişkiyi değerlendiren kesitsel bir araştırmadır. Bu çalışmaya Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik olarak orta ve şiddetli akne tanısı konan, 18-35 yaş arasında 92 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Etik Kurul Karar Sayısı:2018/07 Onay Tarihi:03.01.2018) (Bkz. EK 4).

Kontrol grubuna aynı zaman aralığında aile hekimliği ve dermatoloji polikliniğe başvurup akne vulgarisi olmayan 92 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya hafif düzeyde aknesi olanlar ile DM, HT, tiroid hastalığı, KC hastalığı, Cushing sendromu, akromegali, PKOS, sigara öyküsü, izotretionin, steroid, hormonal kontraseptif gibi ilaç kullananlar dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen kişilere öncelikle çalışma hakkında bilgilendirme yapıldı, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onamları alındı (Bkz. EK 2). Anamnez, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra katılımcılara sosyodemografik veri formunu doldurmaları istendi (Bkz. EK 1). Katılımcıların boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı. Bel çevresi; ayakta durur pozisyonda, ekspiryumda iken arkus kosta ile iliak krestin tam orta noktasından geçen hat, kalça çevresi simfizis pubis hizasından geçen yatay hat ölçülerek tespit edildi. Kan basıncı en az 10 dk istirahat sonrasında kola uygun manşon ile ölçüldü. VKİ kg/m^2 olarak vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Hasta grubunda akne şiddeti Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) ile belirlendi. GADS'a göre seboreik bölgeler ağırlığına göre alın, sağ yanak, sol yanak, burun, çene ve göğüs ile sırtın üst kısmı olmak üzere 6 bölgede incelenir. Her bölge ağırlığına göre kat sayı (alın:2, sağ yanak:2 sol yanak:2, burun:1, çene:1, göğüs ile sırtın üst kısmı:3) ile bulunan lezyonun derecesinin (lezyon yok:0, komedon:1, papül:2, püstül:2, nodül:4) çarpılmasıyla her bölgenin skoru hesaplanıp toplanır. Toplam skor; 0 ise yok, 1-18 arası hafif, 19-30 orta, 31-38 şiddetli, 39-44 arası çok şiddetli olarak derecelendirilmiştir (Bkz. EK 3).

Serum örnekleri 12 saat açlıktan sonra sabah biyokimya ve hormon tüpüne alındı. Kan tahlilleri Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında aynı gün çalışılmıştır.

Glukoz, Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, Inc., CA 92821, USA) cihazında firmanın orijinal kitleri ile enzimatik olarak çalışıldı.

Total kolesterol, HDL kolesterol ve TG, Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, Inc., CA 92821, USA) cihazında firmanın orijinal kitleriyle enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

İnsülin, Siemens İmmulite 2000 (ABD) cihazında direkt kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı.

İnsülin direnci;

HOMA indeksi=(açlık glukoz (mmol/L)*açlık insülin (mIU/mL)) / 405

formülü kullanılarak hesaplandı. HOMA indeksi 2.5'in üzeri insülin direnci var olarak kabul edildi (4).

Metabolik sendrom tanısı İDF kriterlerine göre konuldu. [Abdominal obezite (bel çevresi erkekte>94 cm, kadında>80 cm) ilave olarak kriterlerden en az 2 tanesinin olması; hiperglisemi≥100 mg/dL, TG≥150 mg/dL veya tedavi almak, HDL erkekte<40 mg/dL, kadında<50 mg/dl veya tedavi almak, SKB≥ 130 mmHg, DKB≥ 85 mmHg veya tedavi almak] (110).

Visseral adipozite indeksi, aşağıdaki cinsiyete özgü formüller kullanılarak hesaplandı.

Erkekler için hesaplama;

VAI = [BÇ / (39.68 + (1.88*VKİ))] *(TG /1.03) * (1.31 / HDL-K)

Kadınlar için hesaplama;

VAI = [BÇ / (36.58 + (1.89* VKİ))] *(TG/0.81) * (1.52 / HDL-K)

Bel çevresi: cm, TG ve HDL-K: mmol/l (141).

Toplanan veriler hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Aknesi olanlar orta ve şiddetli olmak üzere 2 kategoriye ayrıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Katılımcılara ait veriler kadın ve erkek cinsiyete göre karşılaştırıldı.

Tüm katılımcılar VKİ'ye göre 18,5 kg/m^2 altında, 18,5-24,9 kg/m^2 ve 25 kg/m^2 üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrılarak tüm veriler karşılaştırıldı.

Tüm katılımcılara ait parametrelerin korelasyon analizleri yapıldı.

3.1. Verilerin Analizi

Statistical Package for Social Sciences for Windows version 22,0 (SPSS) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Kolmogrow-Smirnow ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılan verilerde Student-t testi, normal dağılmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi ve Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılan veriler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyonu, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Çoklu grup analizinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Normal dağılan veriler ortalama standart hata, normal dağılmayan veriler medyan (25-75 çeyreklik) ve kategorik veriler frekans yüzdelik olarak sunulmuştur. $P<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Güç analizi GPower 3.1 paket programı kullanılarak elde edilmiştir. Yapılan güç analizi sonucunda %5 anlam seviyesinde, 0,5 etki büyüklüğü ve %85 güç değeri için gereken toplam gözlem sayısı 146 olarak belirlenmiştir. Çalışmamız toplam 184 birey ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

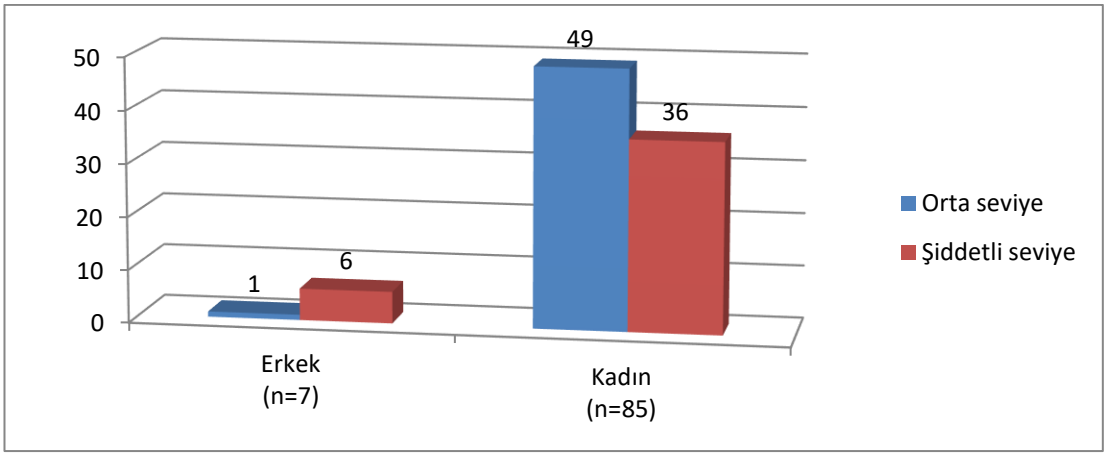
Çalışmamızda 92 akneli hasta ve 92 aknesi olmayan ve dışlama kriterlerine uygun gönüllü kişilerin verileri karşılaştırıldı. Hastaların yaş medyan değeri 21 (19-23), kontrol grubunun yaş medyan değeri ise 22 (19-25) idi. Hasta grubunun %92,4'ü (n=85) kadın, %7,6'sı (n=7) erkek, kontrol grubunun %87'si (n=80) kadın, %13'ü (n=12) erkekti. Hastaların %92,4'ü (n=85) bekar, %7,6'sı (n=7) evli kontrol grubunun ise %77,2'si (n=71) bekar, %22,8'i (n=21) evli idi (p=0,004). VKİ ortalaması hasta grubunda 21,17±0,22 iken kontrol grubunda 21,50±0,26 idi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer oranlara sahipti (sırasıyla p=0,157, p=0,226, p=0,334). Sosyodemografik veriler **Tablo 8**'de sunulmuştur.

Hasta grubunda erkeklerin 1'inde (%14,3) orta şiddette, 6'sında (%85,7) şiddetli derecede akne lezyonları vardı. Kadınların ise 49'unda (%57,6) orta şiddette, 36'sında (%42,4) ise şiddetli derecede akne lezyonları vardı. Erkeklerde şiddetli akne görülme oranı daha fazla yüksekti (**p=0,044**)(**Şekil 2**)

Tablo 8: Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Kontrol (n=92)	Hasta (n=92)	P Değeri
Yaş (yıl)		21 (19-23)	22 (19-25)	0,157 [a]
Cinsiyet n (%)	**Kadın**	80 (%87)	85 (%92,4)	
	Erkek	12 (%13)	7 (%7,6)	0,226 [c]
Vücut kitle indeksi(kg/m^2)		21,50±0,26	21,17±0,22	0,334 [b]
Medeni durum n (%)	**Evli**	21 (%22,8)	7 (%7,6)	
	Bekar	71 (%77,2)	85 (%92,4)	**0,004** [c]
Meslek n (%)	**Çalışmıyor**	10 (%10,9)	13 (%14,1)	
	Çalışıyor	35 (%38)	25 (%27,2)	0,279 [c]
	Öğrenci	47 (%51,1)	54 (%58,7)	
Eğitim düzeyi n (%)	**Lise ve öncesi**	30 (%32,6)	23 (%25)	0,254 [c]
	Üniversite	62 (%37,4)	69 (%75)	
Aylık geliri n (%)	**3000 TL altı**	77 (%83,7)	81 (%88)	
	3000 TL üstü	15 (%16,3)	11 (%12)	0,526 [c]
Egzersiz durumu n (%)	**Haftada 3 ten az**	90(%97,8)	87 (%94,6)	
	Haftada 3 ten fazla	2 (%2,2)	5 (%5,4)	0,444 [c]

[a] Mann Whitney U, [b] Student–t testi, [c] Ki-kare testi, [a] Medyan 25-75 çeyreklik, [b] ort.±standart hata, [c] frekans (%)



Şekil 2: Cinsiyete Göre Hasta Gruplarının Dağılımı

HOMA indeksi medyan değeri hasta grubunda 1,749 (1,005-3,573), kontrol grubunda 1,78 (1,040-3,038) idi (p=0,704). Hasta grubunda 30 kişide insülin direnci varken, benzer şekilde kontrol grubunda da 30 kişide insülin direnci vardı (p=1,000).

Hasta grubunda hiç kimsede MetS tespit edilmezken kontrol grubunda 4 (%4,3) kişide MetS vardı (p=0,121).

Visseral adipozite indeksi yönünden bakıldığında; hasta grubunun medyan değeri 1,123 (0,792-1,538), kontrol grubunun medyan değeri 1,075 (0,803-1,455) olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,879).

MetS parametrelerinin her biri incelendiğinde; bel çevresi, SKB, DKB ve TG düzeyi kontrol grubunda daha yüksek, açlık glukoz ve HDL düzeyinin daha düşük olduğu ancak istatistiksel fark olmadığı gözlendi (**Tablo 9**). Bakılan diğer parametreler yönünden Hasta ve kontrol arasında istatistiksel fark yoktu. Hasta ve kontrol grubuna ait verilerin karşılaştırılması **Tablo 9'**da verilmiştir.

Tablo 9: Hasta Ve Kontrol Grubunda Verilerin Karşılaştırılması

	KONTROL (n=92)	HASTA (n=92)	P Değeri
Yaş	22 (19-25)	21 (19-23)	0,157 [a]
Boy (m)	1,65±0,01	1,64±0,01	0,114 [b]
Vücut ağırlığı (kg)	59 (54-64,5)	56 (52-61,5)	0,092 [a]
VKİ (kg/m^2)	21,50±0,26	21,17±0,22	0,334 [b]
Bel çevresi (cm)	74 (68,5-79,5)	72 (68-78,5)	0,488 [a]
Kalça çevresi (cm)	92,5 (90-97)	93 (89-97)	0,861 [ad]
Bel Kalça Oranı	0,77 (0,74-0,83)	0,77 (0,75-0,81)	0,822 [ad]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110 (100-112,5)	105 (100-110)	0,198 [a]
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (60-75)	65 (60-70)	0,104 [a]
Trigliserid (mg/dL)	70,5 (56-91)	74 (53,5-102)	0,973 [a]
Total kolesterol (mg/dL)	159 (142-183)	158 (138,5-184)	0,834 [a]
HDL kolesterol (mg/dL)	51 (43-58)	51 (45-57)	0,578 [a]
LDL kolesterol (mg/dL)	91,2 (80,5-111,8)	89 (77,7-111,7)	0,542 [a]
Glukoz (mg/dL)	82 (76,5-87)	82,5 (78-88)	0,280 [a]
İnsülin (mIU/L)	9,33 (5,27-14,5)	9,16 (4,98-17,6)	0,877 [a]
HOMA indeksi	1,78 (1,040-3,038)	1,749 (1,005-3,573)	0,704 [a]
Visseral adipozite indeksi	1,123 (0,792-1,538)	1,075 (0,803-1,455)	0,879 [a]
İnsülin Direnci var n (%)	30 (%32,6)	30 (%32,6)	1,000 [c]
Metabolik sendrom var n (%)	4 (%4,3)	-	0,121 [c]

[a] Mann Whitney U, [b] Student–t testi, [c] Ki-kare testi, [a] Medyan 25-75 çeyreklik, [b] ort.±standart hata, [c] frekans (%), [d]149 katılımcının kalça çevresi ve bel kalça oranı değerlendirildi. HOMA: homeostasis model assessment.

Cinsiyete göre analiz yapıldığında, kadınlarda akne şiddet skoru medyan değeri 27 (23-32) iken erkeklerde 35 (32-35) olarak bulunmuş olup, istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,005). Boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, BKO, SKB, DKB erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek iken HDL kolesterol kadınlarda anlamlı

olarak daha yüksekti. Kadınlarda HOMA indeksi ve VAİ değerleri daha yüksekti. Kadınların 4'ünde (%2,4) MetS varken erkeklerde MetS tanısı alan olmadı. Kadınların 52'sinde (%31) İD varken erkeklerin 8'inde (%42,1) İD tespit edildi (p=0,351) (**Tablo 10**).

Tablo 10: Tüm Katılımcıların Verilerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Kadın (n=165)	**Erkek (n=19)**	**P Değeri**
Yaş	21 (19-24)	22 (18-23)	0,482 [a]
Boy (m)	1,64 (1,60-1,68)	1,73 (1,67-1,78)	**<0,001** [a]
Vücut ağırlığı (kg)	56,912± 0,543	67,263± 1,862	**<0,001** [b]
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	21,19 (19,43-22,60)	23,18 (21,13-24,31)	**0,012** [a]
Bel çevresi (cm)	72 (67-77)	80 (75-85)	**<0,001** [a]
Kalça çevresi (cm)	93 (89-97)	91,5 (90-98)	0,979 [ad]
Bel Kalça Oranı	0,77 (0,75-0,81)	0,86 (0,84-0,89)	**0,002** [ad]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	100 (100-110)	110 (110-120)	**0,002** [a]
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	65 (60-70)	70 (70-80)	**0,001** [a]
Akne şiddeti skoru	27 (23-32)	35 (32-35)	**0,005** [ae]
Trigliserid (mg/dL)	71 (56-93)	83 (51-109)	0,508 [a]
Total kolesterol (mg/dL)	159 (143-184)	145 (127-186)	0,078 [a]
HDL kolesterol (mg/dL)	51 (44-59)	44 (35-55)	**0,010** [a]
LDL kolesterol (mg/dL)	90,4 (79-112)	85,8 (70,8-111,4)	0,240 [a]
Glukoz (mg/dL)	82 (77-88)	84 (80-86)	0,457 [a]
İnsülin (mIU/L)	9,20 (5,31-15,4)	6,88 (4,44-20,60)	0,787 [a]
HOMA indeksi	1,812 (1,047-3,115)	1,291 (0,885-4,120)	0,836 [a]
İnsülin Direnci n (%)	52 (%31)	8 (%42,1)	0,351 [c]
Metabolik sendrom n (%)	4 (%2,4)	-	1,000 [c]
Visseral Adipozite İndeksi	1,123 (0,809-1,153)	1,060 (0,514-1,478)	0,406 [a]

[a] Mann Whitney U, [b] Student–t testi, [c] Ki-kare testi, [a] Medyan 25-75 çeyreklik, [b] ort.±standart hata, [c] frekans (%), [d]149 katılımcının kalça çevresi ve bel kalça oranı değerlendirildi. [e] Hasta grubundaki 92 kişi değerlendirildi. HOMA: homeostasis model assessment.

Tablo 11: Kontrol Grubu Ve Akne Şiddet Grupları Arasında Verilerin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=92)	**Orta Seviyede Akne (n=50)**	**Şiddetli Seviyede Akne (n=42)**	**P Değeri**
Yaş (yıl)	22 (19-25)	21,5 (20-23)	20 (19-23)	0,241 [a]
Boy (m)	1,65± 0,1	1,64±0,01	1,64±0,01	0,266 [b]
Vücut ağırlığı (kg)	59 (54-64,5)	56 (52-61)	57 (52-62)	0,232 [a]
VKİ (kg/m^2)	21,62± 0,26	21,16±0,29	21,17±0,34	0,628 [b]
Bel çevresi (cm)	74 (768,5-79,5)	70 (67-77)	75 (69-80)	0,232 [a]
Kalça çevresi (cm)	92,5 (90-97)	92 (87-96)	93 (89-99)	0,493 [ad]
Bel kalça oranı	0,77 (0,74-0,83)	0,77 (0,75-0,8)	0,79 (0,76-0,84)	0,377 [ad]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110 (100-112,5)	105 (100-110)	105 (100-110)	0,424 [a]
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (60-75)	60 (60-70)	70 (60-70)	0,133 [a]
Akne şiddeti skoru	-	23,3± 0,36	33,24±0,26	**<0,05** [be]
Trigliserid (mg/dL)	70,5 (56-91)	70 (53-107)	75,5 (55-92)	0,996 [a]
Total kolesterol (mg/dL)	159 (142-183)	161 (145-183)	148 (130-184)	0,370 [a]
HDL kolesterol (mg/dL)	50,641± 1,072	52,920±1,577	50,571±1,393	0,402 [b]
LDL kolesterol (mg/dL)	91,2 (80-111)	91,7 (79,6-111,4)	88,2 (70-112)	0,616 [a]
Glukoz (mg/dL)	82 (76,5-87)	82 (79-88)	83,5 (77-90)	0,499 [a]
İnsülin (mIU/L)	9,33 (14,5-5,27)	8,48 (4,86-14,8)	9,84 (5,1-19,7)	0,666 [a]
HOMA indeksi	1,780 (1,040-3,038)	1,704 (1,056-3,234)	1,983 (0,982-4,335)	0,670 [a]
İnsülin Direnci n (%)	30 (% 32,6)	14 (% 28)	16 (% 38,1)	0,590 [c]
Metabolik Sendrom n (%)	4 (%4,3)	-	-	0,060 [c]
Visseral adipozite indeksi	1,075 (0,803-1,455)	1,111 (0,779-1,465)	1,134 (0,806-1,586)	0,947 [a]

[a] Mann Whitney U, [b] Student–t testi, [c] Ki-kare testi, [a] Medyan 25-75 çeyreklik, [b] ort.±standart hata, [c] frekans (%), [d]149 katılımcının kalça çevresi ve bel kalça oranı değerlendirildi. [e] Hasta grubundaki 92 kişi değerlendirildi. VKİ: vücut kitle indeksi, HOMA: homeostasis model assessment.

Hasta grubunda Global akne derecelendirme sistemine göre orta ve şiddetli düzeydeki akneye sahip olanlar yer almaktaydı. 50 (%54) kişi orta seviyede, 42 (%46) kişi şiddetli seviyede akneye sahipti. Akne şiddet skoru; orta seviye grubunda 23,30±0,36, şiddetli seviyede aknesi olanlarda ise 33,24±0,26 idi ($p<0,05$). Kontrol grubu ile orta ve şiddetli aknesi olan 3 grubun karşılaştırmasında İD, MetS ve VAİ yönünden anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,590$, $p=0,060$ ve $p=0,947$). Kontrol grubunda 30 (%32,6) kişide İD ve 4 (%4,3) kişide MetS varken orta düzeyde aknesi olanlarda 14(%28) kişide İD, şiddetli düzeyde aknesi olan 16 (%38,1) kişide İD varken hasta grubunda MetS olan yoktu. VAİ değeri şiddetli olan grupta daha yüksek olsa da istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (**Tablo 11)**.

Vücut kitle indeksine göre alt grup analizinde beklenildiği gibi vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi açısından fark vardı ($p>0,001$, $p>0,001$, $p>0,001$). VKİ arttıkça bel çevresi anlamlı artış göstermekteydi. 149 katılımcının kalça çevresi değerlendirildiğinde, VKİ'ye paralel olarak anlamlı artmaktaydı. İnsülin, HOMA indeksi, VAİ, BKO, total kolesterol, DKB medyan değerleri, fazla kilolu olan grupta daha fazla, HDL kolesterol daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark yoktu. Fazla kilolu olanların %16,7'sinde (n=2), normal kilolu olanların %1,3'ünde (n=2) MetS vardı. Vücut kitle indeksi yüksek olanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda MetS vardı ($p=0,04$) **(Tablo 12).**

Tablo 12: Vücut Kitle İndeksine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	Düşük Kilolu (n=21)	Normal Kilolu (n=151)	Fazla Kilolu (n=12)	P Değeri
Yaş (yıl)	22 (20-24)	21 (19-24)	22 (19,5-23)	0,852 [a]
Boy (m)	1,63 (1,6-1,67)	1,65 (1,6-1,68)	1,65 (1,6-1,67)	0,901[a]
Vücut ağırlığı (kg)	47 (46-50)	58 (55-62)	70 (66,5-73,5)	**<0,001**[a]
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	17,91 (17,63-18,20)	21,5 (20-22,7)	25,99 (25,5-26,1)	**<0,001**[a]
Bel çevresi (cm)	65 (63-70)	73 (69-79)	84 (79-91,5)	**<0,00** [a]
Kalça çevresi (cm)	86 (85-90)	93 (90-97)	104 (98-112)	**<0,001**[ac]
Bel kalça oranı	0,76 (0,74-0,80)	0,77 (0,75-0,82)	0,84 (0,78-0,88)	0,053 [ac]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110 (100-110)	110 (100-110)	110 (100-120)	0,458 [a]
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	60 (60-70)	70 (60-70)	72,5 (60-80)	0,270 [a]
Trigliserid (mg/dL)	57 (44-83)	74 (56-101)	82 (62,5-129)	0,117 [a]
Total kolesterol (mg/dL)	151 (137-168)	158 (140-184)	163 (157-196,5)	0,234 [a]
HDL kolesterol (mg/dL)	52 (46-56)	51 (44-57)	47 (41,5-57,5)	0,578 [a]
LDL kolesterol (mg/dL)	88,6 (75,8-98,6)	89,4 (77,8-112,6)	106,5 (84,7-113,2)	0,154 [a]
Glukoz (mg/dL)	83 (76-88)	82 (77-88)	82 (80-88)	0,737 [a]
İnsülin (mIU/L)	5,71 (4,11-10,7)	9,28 (5,34-16,5)	9,305 (6,46-16,7)	0,165 [a]
HOMA indeksi	1,142 (0,842-2,329)	1,187(1,02-3,30)	1,908 (1,28-3,49)	0,199 [a]
İnsülin Direnci n (%)	4 (% 19)	53 (% 35,1)	3 (% 25)	0,261[b]
Metabolik sendrom n (%)	-	2 (%1,3)	2 (%16,7)	**0,04**[b]
Visseral adipozite indeksi	1,006 (0,625-1,249)	1,123 (0,81-1,50)	1,472 (0,946-2,052)	0,105 [a]

[a] Kruskal-Wallis, [b] Ki-kare testi, [a] Medyan 25-75 çeyreklik, [b] frekans (%), [c]149 katılımcının kalça çevresi ve bel kalça oranı değerlendirildi. HOMA: homeostasis model assessment.

HOMA indeksi 2.5 değerinden büyük olan kişilerde İD var kabul edildi. Buna göre her iki grupta 30'ar kişi olmak üzere toplam 60 (%32) kişide insülin direnci varken 124 (%68) kişide insülin direnci yoktu. İnsülin direnci olan grupta açlık glukozu, insülin, TG ve VAİ değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,001, p=<0,001, p=<0,001, p=0,002). Boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, DKB her ne kadar insülin direnci olan grupta yüksek olsa da istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Metabolik sendrom, İD olanların 1'inde (%1,7), İD olmayanların 3'ünde (%2,4) tespit edildi (**Tablo 13**).

Tablo 13: İnsülin Direncine Varlığına Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	İnsülin Direnci Var (n=60)	**İnsülin Direnci Yok (n=124)**	**P Değeri**
Yaş (yıl)	21(19-23)	22(19-25)	0,060 [a]
Boy (m)	1,65 (1,62-1,70)	1,64(1,60-1,68)	0,121 [a]
Vücut ağırlığı (kg)	58,957±1,021	57,508±0,688	0,236 [b]
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	21,40±0,29	21,30±0,21	0,789 [b]
Bel çevresi (cm)	73,5 (67,5-80)	73(68-78)	0,553 [a]
Kalça çevresi (cm)	94,21±1,02	92,11±0,72	0,098[bd]
Bel kalça oranı	0,77 (0,75-0,83)	0,78 (0,75-0,82)	0,938 [ad]
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110 (100-110)	110 (100-110)	0,985 [a]
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 (60-70)	67,5 (60-70)	0,963 [a]
Trigliserid (mg/dL)	82,5 (64,5-111,5)	67,5 (51,5-88)	**0,001** [a]
Total kolesterol (mg/dL)	152(140-167,5)	161(141,5-186,5)	0,121 [a]
HDL kolesterol (mg/dL)	49,617±1,291	52,032±0,927	0,135 [b]
LDL kolesterol (mg/dL)	86,90 (76,5-105,5)	93,70 (79,2-114,1)	0,080 [a]
Glukoz (mg/dL)	86,76±1,493	80,72 ±0,635	**<0,001** [b]
İnsülin (mIU/L)	20,7 (16,5-29,35)	6,060 (4,12-9,18)	**<0,001** [a]
HOMA indeksi	4,360 (3,241-6,222)	1,215 (0,827-1,798)	**<0,001** [a]
Metabolik sendrom n (%)	1 (%1,7)	3 (%2,4)	1,000 [c]
Visseral adipozite indeksi	1,243 (0,963-1,710)	1,021 (0,705-1,434)	**0,002** [a]

[a] Mann Whitney U, [b] Student–t testi, [c] Ki-kare testi, [a] Medyan 25-75 çeyreklik, [b] ort.±standart hata, [c] frekans (%), [d]149 katılımcının kalça çevresi ve bel kalça oranı değerlendirildi. HOMA: homeostasis model assessment.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (İDF) metabolik sendrom tanı kriterlerinin hasta ve kontrol gruplarında bulunma sıklığına bakıldığında; her iki grup arasında parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 14**).

Tablo 14: İDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterlerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

İDF Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri		Hasta (n=92)	Kontrol (n=92)	P Değeri[a]
Glukoz (≥100 mg/dL)	Normal	86 (%93,5)	90 (%97,8)	0,278
	Yüksek	6 (%6,5)	2 (%2,2)	
HDL (kadın<50 mg/dL, erkek<40 mg/dL)	Normal	54 (%58,7)	53 (%57,6)	0,881
	Düşük	38 (%41,3)	39 (%42,4)	
Trigliserid (≥150 mg/dL)	Normal	90 (%97,8)	88 (%95,7)	0,682
	Yüksek	2 (%2,2)	4 (%4,3)	
Sistolik Kan Basıncı (≥130 mmHg)	Normal	92 (%100)	87 (%94,6)	0,059
	Yüksek	-	5 (%5,4)	
Diyastolik Kan Basıncı (≥85 mmHg)	Normal	92 (%100)	90 (%97,8)	0,497
	Yüksek	-	2 (%2,2)	
Bel Çevresi (kadın>80 cm, erkek>94 cm)	Normal	75 (%81,5)	75 (%81,5)	1,000
	Yüksek	17 (%18,5)	17 (%18,5)	
Metabolik Sendrom	Yok	92 (%100)	88 (%95,7)	0,121
	Var	-	4 (%4,3)	

[a] Ki-kare testi, İDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein.

Metabolik sendrom parametreleri, insülin, HOMA indeksi ve antropometrik ölçümler arasında yapılan korelasyon analizinde, hasta grubunda VAİ ile bel çevresi, kalça çevresi, HOMA indeksi, insülin, glukoz, TG, arasında pozitif yönde, VAİ ile HDL arasında negatif yönde korelasyon tespit ettik (**Tablo 15**). HOMA indeksi ile VKİ, insülin, glukoz ve TG arasında pozitif korelasyon vardı (**Tablo 15**).Vücut ağırlığı ile bel çevresi, kalça çevresi ve VKİ pozitif korelasyon vardı (**Tablo 15**).

Tablo 15: Hasta Grubunda VAİ, İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ve Bazı Antropometrik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

		Bel çevresi	VKİ	HOMA indeksi	İnsülin	Glukoz	TG	HDL	Kalça Çevresi	BKO
VAİ	r	0,252	0,061	0,298	0,273	0,298	0,856	-0,446	0,260	0,162
	p	**0,015**	0,564	**0,004**	**0,009**	**0,004**	**<0,001**	**<0,001**	**0,019**	0,149
VKİ	r	0,500	1000	-0,008	0,003	-0,038	0,097	-0,044	0,582	0,191
	p	**<0,001**	-	0,937	0,978	0,723	0,360	0,674	**<0,001**	0,087
HOMA	r	0,298	-0,008	1000	0,992	0,335	0,263	-0,143	0,079	0,076
	p	**0,004**	0,937	-	**<0,001**	**0,001**	**0,011**	0,175	0,483	0,498
Vücut ağırlığı	r	0,579	0,828	0,022	0,023	0,046	0,039	0,004	0,639	0,176
	p	**<0,001**	**<0,001**	0,832	0,830	0,537	0,713	0,973	**<0,001**	0,116

VAİ: visseral adipozite indeksi, VKİ: vücut kitle indeksi, TG: trigliserid, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, BKO: bel kalça oranı, HOMA: homeostasis model assessment

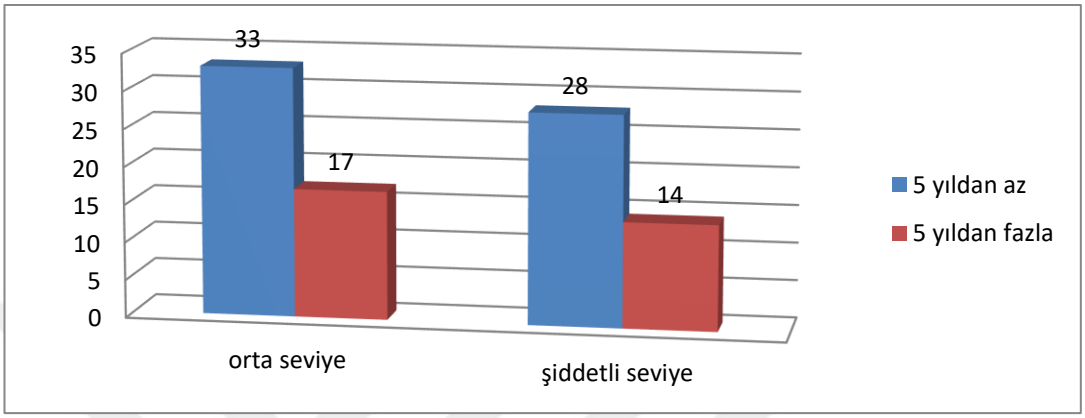
Hasta grubunda akne şiddeti skoru ile çalışmasında değerlendirilen parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki tespit edemedik (**Tablo 16**).

Tablo 16: Hasta Grubunda Akne Şiddet Skoru İle Bakılan Parametrelerin Korelasyon Analizi

	r	**P** [a]
Vücut ağırlığı (kg)	,021	,844
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	-,082	,440
Bel çevresi (cm)	,076	,474
Kalça çevresi (cm)	,012	,915
Bel Kalça oranı	,104	,355
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	-,052	,626
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	,080	,449
Trigliserid (mg/dL)	-,017	,869
Total kolesterol (mg/dL)	-,138	,188
HDL kolesterol (mg/dL)	-,079	,456
LDL Kolesterol (mg/dL)	-,110	,299
Glukoz (mg/dL)	,039	,713
İnsulin (mIU/L)	,057	,591
HOMA indeksi	,047	,659
Visseral adipozite indeksi	-,001	,990

[a] Spearman korelasyon analizi

Hasta grubunda orta şiddette aknesi olanların %34'ü (n=17) 5 yıldan uzun süredir aknesi olduğunu belirtirken, şiddetli aknesi olanların %33,3'ü (n=14) 5 yıldan uzun süredir aknesi olduğunu belirtmiştir. Akne şiddeti ile akne süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,946) **(Şekil 3).**



Şekil 3: Hastaların Akne Şiddeti ve Süresine Göre Dağılım

5. TARTIŞMA

Yaptığımız literatür taramasına göre AV olan hastalarda kardiyometabolik riskin göstergesi kabul edilen VAİ ile ilgili çalışma bugüne kadar yapılmamıştır. Bizim çalışmamız AV ve kontrol grubunda insülin direnci, MetS ve VAİ'nin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda AV olan ve sağlıklı yetişkinlerde VAİ düzeyi, HOMA indeksi ve MetS oranları arasında anlamlı fark çıkmadı. VAİ ile glukoz, insülin, HOMA indeksi, TG, bel çevresi ve kalça çevresi arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde bir korelasyon vardı. VAİ ile VKİ arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamızda akne şiddet skoru ile bel çevresi, kalça çevresi, BKO, VAİ gibi ölçümler arasında anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Bu çalışmada orta ve şiddetli seviyedeki akne vulgaris ile insülin direnci, MetS ve VAİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için aknesi olan 92 kişi ile yaş ve VKİ yönünden benzer, aknesi olmayan 92 kişinin verileri karşılaştırılmıştır.

Akne vulgaris, sık görülen, pilosebase ünitenin kronik inflamatuar bir hastalığıdır. Görülme sıklığı adölesan dönemde en yüksek düzeydedir (1). Türkiye'de yapılmış iki farklı çalışmada akne vulgaris prevalansının adölesan dönemdeki bireylerde %60,7 ve %63,9 olarak rapor edilmiş. Erkek ve kadınlarda benzer oranlarda görüldüğü, ileri yaşta, vücut ağrılığı arttıkça, erkeklerde ve uzun süre devam edenlerde daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (13, 14). Bazı çalışmalarda akne prevalansı erkeklerde %66,8, kadınlarda % 51,7 olduğu, 15 yaş civarında erkeklerde, diğer yaş gruplarında ise kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiş. Farklı çalışmalarda akne derecesinin %68-94 arasında hafif, %5-%10 arasında şiddetli derecede olduğu belirtilmiş. Kadınlarda akne şiddeti genellikle daha hafif iken erkeklerde daha şiddetli derecede olduğu belirtilmiş (142-144). Hogewoning 9-16 yaş aralığındaki öğrenciler ile yaptığı çalışmada akne görülme oranının %12,6 olduğunu, yaş ve VKİ artışının akne gelişimi için birer risk faktörü olduğunu belirtmiş (145). Bizim çalışmamızda hasta grubundaki kadınların %57,6'sında orta, %42,4'ünde şiddetli derecede akne varken, erkeklerin %14'ünde orta, %86'sında ise şiddetli derecede akne vardı. Orta ve şiddetli aknesi olan bireyler arasında akne süresi, VKİ, yaş artışı ile akne şiddeti arasında ilişki yoktu. Erkeklerde şiddetli akne görülme yüzdesi kadınlara kıyasla daha yüksekti. Akne süresine

baktığımızda toplamda %66,3'nün (n=61) 5 yıldan daha kısa zamandır aknesi olduğu, %33,7'sinin (n=31) ise 5 yıldan daha uzun süredir akne şikayeti olduğu görülmüştür. Akne şiddeti ile süresi arasında anlamlı ilişki yoktu.

Akne vulgarisin patogenezindeki önemli etkenlerden birisi hormonlardır. AV'in görülme sıklığının arttığı ergenlik döneminde androjenler, büyüme hormonu (GH), insülin ve İGF-1 düzeylerinde artış olmaktadır (40). Puberte ile birlikte artmaya başlayan DHEAS, sebase bezlerde testosteron ve DHT'a dönüşmektedir. DHT'nin sebum üretiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yine süt ve süt ürünlerini içeren gıdaların alımından sonra serum insülin ve İGF-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiş. Bu kişilerde akne lezyonlarında alevlenme olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3). İnsülin ve İGF-1'in, keratinositlerde proliferasyon, sebum üretiminde artış, KC'de SHBG sentezinde azalma, testosteronun DHT'ye dönüşümünde artmaya yol açarak akne lezyonlarının oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (51). İnsülin direnci ile inflamasyon arasında ilişki olduğu, İD'nin MetS'nin önemli bir parçası olduğu bilinmektedir. İD olan kişilerde obezite, MetS, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu bilinmektedir (128).

Melnik, AV'nin mTORC1 aktivitesi ile ilişkili hastalıklar grubuna ait olduğunu belirtmektedir. mTORC1 aktivitesindeki artış akne lezyonlarının erken başlamasına, insülin direncine, obeziteye, tip 2 DM'ye ve kanser gelişimine neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca keratinosit proliferasyonu ve lipogenezi artırarak akne lezyonlarına yol açtığı gösterilmiş. Glisemik indeksi yüksek, aşırı yağlı ve süt ürünlerini içeren batı tipi beslenmenin mTORC1 aktivitesini ve insülin sinyal iletimini artırdığı gösterilmiştir (146, 147).

Çerman ve ark yaptığı çalışmada akne vulgarisi olan kişilerin diyetinde glisemik indeks ve glisemik yükün daha fazla olduğunu belirtmiş. Bu kişilerin kan glukoz, insülin, HOMA indeksi açısından kontrol grubu ile benzer değerlere sahip olduğunu belirtmişler. Şiddetli akneye sahip olanlarda serum insülin düzeyini daha yüksek bulmuşlar (148). Burris ve ark. benzer şekilde aknesi olanlarda glisemik indeksi ve glisemik yükü daha fazla olan beslenme tarzı olduğunu rapor etmişler. Orta ve şiddetli aknesi olanlarda serum insülin ve HOMA indeksi değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiş (149). Bu iki çalışmanın aksine kayma ve ark. akne vulgarisi olan kişiler ile sağlıklı kontroller arasında glisemik indeks,

glisemik yük açısında fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada açlık glukoz, insülin, leptin düzeylerinin iki grup arasında benzer, İGF-1'in ise aknesi olanlarda daha düşük olduğu belirtilmiş. Akne şiddet grupları arasında bakılan parametreler açısından fark olmadığı bildirilmiş (150).

Emiroğlu ve ark. şiddetli akne vulgaris ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, 14-35 yaş arası şiddetli akne vulgarisi olan hasta grubu ile yaş, cinsiyet, VKİ yönünden benzer kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Açlık plazma glukozu açısından gruplar arasında fark bulunmazken, açlık insülin ve HOMA indeksi değerlerinin aknesi olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişler. İnsülin direncinin akne patogenezinde rolü olabileceğini vurgulamışlardır (151). Daha az sayıdaki hasta grubuyla yapılmış iki farklı çalışmada ise hafif orta ve şiddetli akne vulgarisli hastalarda glukoz, insülin ve HOMA indeksi değerlerinin kontrol grubuyla benzer olduğunu, insülin direncinin tek başına akne patogenezinden sorumlu olmadığını bildirmişler (152, 153). Benzer şekilde Çetinözman ve ark. postadölesan dönemdeki şiddetli aknesi olan kadınlarda açlık glukoz, insülin ve HOMA indeksinin kontrol grubuyla benzer olduğunu, şiddetli akne vulgaris ile insülin direncinin ilişkili olmadığını belirtmişler (154).

Gündoğan ve ark.nın Türkiye'deki erişkinlerde MetS ve ilişkili faktörleri araştırdıkları çalışmada 18-25 yaş arasında MetS sıklığını %7,6 olarak rapor etmişler. Yaş ile birlikte görülme sıklığının arttığını ve 50-55 yaş arasında en yüksek olduğunu bildirmişler. MetS'in fazla kilolularda 2,7 kat fazla, obezlerde ise 7 kat daha fazla olduğu bildirilmiş (111).

Erkeklerde akne vulgaris ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi inceleyen 3 farklı çalışmada, serum insülin düzeyi ve HOMA indeksinin daha yüksek olduğu belirtilmiş. İnsülin direnci ve metabolik sendromun anlamlı olarak aknesi olanlarda daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir. Aknesi olanların %22-36'sında MetS olduğu, %17-27'sinde insülin direnci olduğu belirtilmiş. Ayrıca akne şiddet skoru ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişler (155-157). Hussain ve ark ile Nagpal ve ark. hastaları akne şiddeti derecesine göre hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak karşılaştırmış. Akne şiddet grupları arasında insülin

direnci ve MetS görülme oranı bakımından anlamlı fark olmadığını belirtilmişler (155, 157).

Yaptığımız çalışmada orta ve şiddetli akne vulgaris ile kontrol grubu arasında insülin direnci ve MetS açısından anlamlı farklılık yoktu. Hasta ve kontrol grubu dahil 184 katılımcı arasında 4 kişide (%2,1) MetS tespit ettik. MetS oranının düşük çıkmasında katılımcıların yaş ortalamasının 21 olması, VKİ'lerinin normal olması etken olabilir.

Akne vulgarisi olanlarda lipid profili ve hormonları inceleyen çalışmalarda, şiddetli akne vulgarisi olanlarda kontrol grubuna kıyasla total kolesterol ve LDL kolesterolün anlamlı olarak daha yüksek olduğu, HDL kolesterolün ise daha düşük olduğu bildirilmiş. Akne vulgarisin kontrolünde düşük kalorili, sebze ve meyve ağırlıklı beslenmenin serum kolesterol düzeylerini dengeleyerek akne lezyonlarını iyileştirebileceği belirtilmiştir (158, 159). İzotretionin tedavisinin etkilerini araştıran 2 farklı çalışmada akne vulgarisli bireylerin tedavi öncesindeki bazal serum glukoz, insülin, HOMA indeksi, total kolesterol, HDL, LDL ve TG değerlerinin normal olduğu belirtilmiş (154, 160). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında lipid profili yönünden anlamlı farklılık yoktu.

Prete ve ark yaptığı çalışmada akne vulgarisi olan hastalarda VKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiş. VKİ 24,9 kg/m^2 grupta akne şiddeti ile HOMA indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu, akne şiddeti ile yaş arasında ise negatif korelasyon olduğunu belirtmiş (156). Alan ve ark benzer şekilde aknesi olan kadınların VKİ'lerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (161). Başka bir çalışmada akne vulgaris ile insülin direnci arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu belirtilmiş (153). bizim çalışmamızda olduğu gibi, Balta ve ark. akne şiddet skoru ile açlık glukoz, insülin ve HOMA indeksi arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (152).

Salgıladığı adipokin ve proinflamatuar sitokinler nedeniyle kronik inflamasyon, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, KVH ve çeşitli kanserlerin gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir

Visseral adipoz dokunun, VKİ'den bağımsız olarak insülin direnci, diyabet, KVH ve mortalitenin önemli bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (162).

Vücut yağ dokusunu tahmin etmek için kullanılan bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, VKİ, bel boy oranı gibi antropometrik ölçümler subkutan ve visseral yağ dokuyu ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Visseral adipozite indeksi hem antropometrik ölçümler (Bel çevresi, VKİ) hem de lipid değerlerinin (TG, HDL) kombinasyonundan oluşmaktadır. Visseral yağ dokuyu belirlemede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (163).

Amato ve ark. 1764 erişkin ile yaptığı çalışmada orta ve şiddetli visseral adipoz fonksiyon bozukluğunun KVH, hafif, orta ve şiddetli visseral adipoz fonksiyon bozukluğunun SVH ile bağımsız bir ilişkisinin oluğunu bildirmişler. Metabolik sendrom tanısı koymada kesme noktasını belirlemeye yönelik yaptıkları analizde; kesme değerinin 30 yaş altında 2,52, 30-42 yaş arasında 2,23, 42-52 yaş arasında 1,92, 52-66 yaş 1,93 ve 66 yaş üstünde 2,00 olarak tespit etmişler. Metabolik sendrom, sıklığının hafif visseral adipoz doku fonksiyon bozukluğunda en az, şiddetli adipoz doku fonksiyon bozukluğunda en fazla olduğunu belirtmişler. VAİ ile hafif düzeyde kronik inflamasyonun ilişkili olduğu, insülin direnci, tip 2 DM ve KVH gelişimini öngörmede kullanılabileceği vurgulanmıştır (141). Yapılan bir çalışmada 10 yıllık KVH hastalık riskinin öngörmede bel çevresi, VKİ, BKO, bel boy oranı, TG/HDL oranları karşılaştırılmış. Özellikle 10 yıllık KVH riski ile en güçlü ilişkinin VAİ arasında olduğu vurgulanmıştır. VAİ ile MetS, diyabet ve hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (140).

Visseral adipozite indeksi ile MetS parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada VAİ'nin abdominal obezite, hiperglisemi, HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliğinin iyi bir göstergesi, benzer şekilde başka bir çalışmada VAİ ile TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü arasında güçlü bir ilişki olduğu vurgulanmıştır (137, 164).

Ji ve ark. yaptığı çalışmada erişkinlerde VAİ ile HOMA indeksi arasındaki ilişkiyi incelemişler. Bel çevresi normal, diyabeti olan ve olmayan bireylerde VKİ, bel boy oranı, BKO ve lipid parametreleri düzeltildikten sonra HOMA indeksi ile VAİ arasında belirgin pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişler (165).

Çin'de 45 yaş üstü erişkinler ile yapılan çalışmada, diyabetik olmayan bireylerin 4 yıllık takibinde prediyabet ve diyabet gelişimini gözlemişler. Prediyabet ve diyabet gelişme riski ile VAİ arasında güçlü bir ilişki olduğu, VAİ'nin prediyabet ve diyabet gelişme riskini VKİ ve bel çevresinden daha iyi öngördüğünü bildirmişler 257. Başka bir çalışmada VAİ ile prediyabet ve diyabetin pozitif ilişkisi olduğu, VAİ'nin prediyabeti öngörmede kullanılabileceği belirtilmiştir (139).

Aboelnaga ve ark. VKİ ortalaması 32 kg/m^2 olan PKOS'lu kadınlarda, VAİ ile metabolik parametreleri incelemişler. PKOS olan kadınlarda VAİ'nin MetS'i ve kardiyometabolik riski öngörmede kullanılabileceği vurgulanmıştır. VAİ ile bel çevresi, TG ve HDL kolesterol arasında güçlü bir ilişki olduğu, VAİ ile VKİ, insülin ve HOMA indeksi, arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğunu belirtmişler (166).

Yapılan bir çalışmada PKOS'lu obez ve obez olmayan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırılmış. Hasta ve kontrol grubu arasında VAİ'nin benzer olduğu, alt grup analizinde ise obez PKOS olanlarda, obez olmayan ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek VAİ değerleri olduğunu belirtmişler. PKOS'lu hastalarda VAİ ile HOMA indeksinin pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişler (167).

Çalışmamızda hasta grubunda VAİ ile bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA indeksi, TG arasında pozitif korelasyon vardı. VAİ ile VKİ arasında korelasyon yoktu.

Çalışmamız akne vulgaris ile İD, MetS ve VAİ arasındaki ilişkiyi birlikte inceleyen ilk çalışmadır. Dışlama kriterleri geniş tutulması çalışmamızın güçlü yönü olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 184 kişi katılmıştır. Hastaların %87'si (n=80) kadın, %13'ü (n=12) erkek, kontrol grubunun ise %92,4'ü (n=85) kadın, %7,6'sı (n=7) erkekti. Hasta grubunun yaş medyan 22, kontrol grubunun yaş medyan değeri 21 idi (p=0,157).

Aknesi olanlardan global akne derecelendirme sistemine göre 50 (%54) kişide orta şiddette, 42 (%46) kişide şiddetli akne mevcuttu. Erkeklerin %85,7'sinde (n=6) şiddetli, kadınların ise %42,4'ünde (n=36) şiddetli akne vardı. Erkeklerde akne vulgaris daha şiddetli seyretmektedir (**p=0,044**).

Hasta ve kontrol grubu benzer VKİ'ye sahipti (hasta 21,5±0,26, kontrol 21,17±0,22). Bel çevresi, kalça çevresi, BKO, SKB ve DKB değerlerin açısından fark gözlenmedi (p>0,05).

Hasta ve kontrol grubu arasında bakılan glukoz, insülin, TG, HDL, LDL ve total kolesterol, HOMA indeksi, VAİ, MetS açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Cinsiyete göre bakıldığında 184 katılımcını 165'i kadın, 19'u erkekti. Kadınlarda boy, vücut ağrılığı, VKİ, bel çevresi, BKO, SKB, DKB ölçümleri anlamlı olarak daha düşük bulunurken, HDL değeri daha yüksek bulundu. Kadınlardan 4 kişide MetS tespit edilirken erkeklerde MetS tanısı alan olmadı. İnsülin direnci erkeklerin %42,1'inde (n=8), kadınları %31'inde (n=52) tespit edildi. VAİ değeri her iki cinsiyette benzerdi. Erkeklerde akne şiddet sorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,005**).

Vücut kitle indeksine göre 3 gruba ayırarak yaptığımız karşılaştırmada, fazla kilolu olanların %16,7'sinde (n=2), normal kilolu olanların %1,3'ünde (n=2) MetS vardı (**p=0,004**).

Tüm katılımcılar içinde insülin direnci olanlarda (n=60) TG ve VAİ değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla **p=0,001, p=0,002**).

Korelasyon analizinde VAİ ile bel çevresi(**p=0,015**), kalça çevresi (**p=0,019**), glukoz (**p=0,004**), insülin (**p=0,009**), TG (**p<0,001**), HOMA indeksi (**p=0,004**)

değerleri arasında pozitif korelasyon varken, VAİ ile HDL arasında negatif korelasyon tespit ettik (**p<0,001**).

Vücut kitle indeksi ile bel çevresi (**p<0,001**) ve kalça çevresi (**p<0,001**) arasında pozitif korelasyon vardı.

HOMA indeksi ile bel çevresi (**p=0,004**), glukoz (**p=0,001**), insülin (**p<0,001),** TG (**p=0,011**) arasında pozitif korelasyon vardı.

Vücut ağırlığı ile bel çevresi (**p<0,001**), kalça çevresi (**p<0,001**) ve VKİ (**p<0,001**) arasında pozitif korelasyon vardı.

Hasta grubunda akne şiddeti ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizinde, akne şiddeti ile bakılan parametreler arasında korelasyon tespit edemedik.

Analiz sonuçlarında hasta ve kontrol grupları arasında insülin direnci, metabolik sendrom ve VAİ arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. The Lancet. 2012;379(9813):361-72.
2. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. Clinics in dermatology. 2018;36(1):29-40.
3. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Experimental dermatology. 2009;18(10):833-41.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. The Lancet. 2005;365(9468):1415-28.
5. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological reviews. 2018;98(4):2133-223.
6. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. Diabetology & metabolic syndrome. 2018;10:9.
7. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index (VAI): a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes care. 2010;33(4):920-2.
8. Tabasum H, Ahmad T, Anjum F, Rehman H. The historic panorama of acne vulgaris. International Journal of Advanced Ayurveda, Yoga, Unani, Siddha and Homeopathy. 2013;2(1):pp. 99-104.
9. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. The British journal of dermatology. 2013;168(3):474-85.
10. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. The Australasian journal of dermatology. 1997;38(3):115-23.
11. Kilkenny M, Stathakis V, Hibbert ME, Patton G, Caust J, Bowes G. Acne in Victorian adolescents: associations with age, gender, puberty and psychiatric symptoms. Journal of paediatrics and child health. 1997;33(5):430-3.
12. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. The British journal of dermatology. 2001;145(1):100-4.
13. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2008;22(4):462-9.
14. Aksu AE, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012;26(12):1503-9.

15. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. Archives of dermatology. 2012;148(1):131-2.

16. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. International journal of dermatology. 2000;39(5):354-7.

17. Alanazi MS, Hammad SM, Mohamed AE. Prevalence and psychological impact of Acne vulgaris among female secondary school students in Arar city, Saudi Arabia, in 2018. Electronic physician. 2018;10(8):7224-9.

18. Dlova NC, Mankahla A, Madala N, Grobler A, Tsoka-Gwegweni J, Hift RJ. The spectrum of skin diseases in a black population in Durban, KwaZulu-Natal, South Africa. International journal of dermatology. 2015;54(3):279-85.

19. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(5):945-73 e33.

20. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocrine reviews. 2000;21(4):363-92.

21. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. Journal of Investigative Dermatology. 1974;62(3):288-307.

22. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. Dermatology and therapy. 2017;7(Suppl 1):43-52.

23. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Experimental dermatology. 2009;18(10):821-32.

24. Guy R, Ridden C, Kealey T. The improved organ maintenance of the human sebaceous gland: modeling in vitro the effects of epidermal growth factor, androgens, estrogens, 13-cis retinoic acid, and phenol red. Journal of investigative dermatology. 1996;106(3):454-60.

25. Knor T. The pathogenesis of acne. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. 2005;13(1):44-9.

26. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. Archives of dermatological research. 2007;299(9):441-7.

27. Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, Kurokawa I, Torocsik D, Biro T, et al. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2016;17(3):319-34.

28. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. The Journal of investigative dermatology. 2003;121(1):20-7.

29. Pappas A. Epidermal surface lipids. Dermato-endocrinology. 2009;1(2):72-6.

30. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermato-endocrinology. 2011;3(1):41-9.

31. Hong I, Lee M-H, Na T-Y, Zouboulis CC, Lee M-O. LXRα enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. Journal of Investigative Dermatology. 2008;128(5):1266-72.

32. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in sebostasis, seborrhoea and acne. Archives of dermatological research. 2008;300(8):397-413.

33. Stewart M, editor Sebaceous gland lipids. Seminars in dermatology; 1992.

34. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. Journal of dermatological science. 2008;50(1):41-52.

35. Pelle E, McCarthy J, Seltmann H, Huang X, Mammone T, Zouboulis CC, et al. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. Journal of Investigative Dermatology. 2008;128(5):1280-5.

36. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. Dermato-endocrinology. 2009;1(2):77-80.

37. Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2009;113(1-2):9-16.

38. Giltay E, Gooren L. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(8):2913-21.

39. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the human skin: importance of PPARs in skin physiology and dermatologic diseases. American journal of clinical dermatology. 2008;9(1):15-31.

40. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology. 1999;140(9):4089-94.

41. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. Archives of dermatology. 2005;141(3):333-8.

42. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clinics in dermatology. 2004;22(5):360-6.

43. Aksaç SE, Bilgili SG, Yavuz İH, Yavuz GÖ. Akne Vulgariste Etyopatogenez. Van Tıp Derg 2018;25(2):260-7.

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

45. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;35:207-11.

46. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. Infection and immunity. 2005;73(8):4512-21.

47. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nature reviews immunology. 2003;3(9):710.

48. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. Journal of Investigative Dermatology. 2005;124(5):931-8.

49. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. The Journal of investigative dermatology. 2006;126(9):2002-9.

50. Chen W-C, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. Dermato-endocrinology. 2009;1(2):81-6.

51. Balachandrudu B, Niveditadevi V, Rani TP. Hormonal pathogenesis of acne–simplified. Int J Sci Stu. 2015;3:183-5.

52. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. Archives of dermatology. 1999;135(9):1041-5.

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

54. Goulden V, Clark S, Cunliffe W. Post-adolescent acne: a review of clinical features. British journal of dermatology. 1997;136(1):66-70.

55. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2012;78(3):335-41.

56. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2007;39(2):85-95.

57. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. Clinical and experimental dermatology. 2015;40(2):111-5.

58. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. International journal of dermatology. 2009;48(4):339-47.

59. Kaminer MS, Gilchrest BA. The many faces of acne. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995;32(5 Pt 3):S6-14.

60. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. The British journal of dermatology. 2009;160(2):345-52.

61. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2007;5(4):316-23.

62. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. European journal of dermatology : EJD. 2011;21(3):323-33.

63. Soyuduru G, Adışen E, Aksakal AB. Akne Vulgaris Patogenezi Güncel. dermatoz. 2017;7(2).

64. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. British journal of dermatology. 2001;145(1):100-4.

65. Sarýcaoðlu H. The influence of smoking on dermatologic diseases. TURKDERM. 2004;38(4):248-56.
66. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. Mediators of inflammation. 2005;2005(6):380-4.
67. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2003;17(6):663-9.
68. Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. Archives of dermatology. 2004;140(4):423-4.
69. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women : implications for the patient and for therapy. American journal of clinical dermatology. 2006;7(5):281-90.
70. Güngör E. Akne. Turkish Journal of Dermatology. 2012;6(4):138-49.
71. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. Rook's textbook of dermatology. 2004:2121-96.
72. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. Clinical and experimental dermatology. 2012;37 Suppl 1:1-6.
73. ONSUN N. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics. 2009;2(3):17-20.
74. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. International journal of dermatology. 1997;36(6):416-8.
75. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. Clinics in dermatology. 2014;32(1):24-34.
76. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;45(1):109-17.
77. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2009;35(2):171-81.
78. Yolaç Yarpuz A, Demırcı Saadet E, Erdi Şanli H, Devrımcı Özgüven H. Akne Vulgaris Hastalarinda Sosyal Kaygı Düzeyi ve Bunun Klinik Değişkenler İle İlişkisi. Turk psikiyatri dergisi. 2008;19(1):29-37.
79. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. The New England journal of medicine. 2018;379(14):1343-52.
80. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 2 volumes. Transplantation. 2008;85(654):771-2.
81. Kartal SP, Gönül M. Introductory Chapter: Acne and Acneiform Dermatoses. Acne and Acneiform Eruptions: InTech; 2017.
82. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. Fitzpatrick's dermatology in general medicine 7th ed New York: McGraw-Hill. 2008:690-703.
83. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. Dermatology. 2003;206(1):37-53.

84. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-κB and MAPK pathways. Journal of dermatological science. 2009;56(2):106-12.

85. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;77(1):109-17.

86. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;49(1):S1-S37.

87. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clinica chimica acta. 2007;375(1-2):20-35.

88. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. The Journal of Cell Biology. 2018;217(7):2273-89.

89. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. The Scientific World Journal. 2015;2015:479354.

90. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001;86(3):972-9.

91. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clinical Biochemist Reviews. 2005;26(2):19-39.

92. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. Molecular cell. 2010;40(2):310-22.

93. Griffith CM, Eid T, Rose GM, Patrylo PR. Evidence for altered insulin receptor signaling in Alzheimer's disease. Neuropharmacology. 2018;136(Pt B):202-2015.

94. Şavaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;24(3):116-25.

95. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes. 1998;47(10):1643-9.

96. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı I, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. Metabolism: clinical and experimental. 2006;55(4):445-52.

97. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nature medicine. 2005;11(2):191-8.

98. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. Journal of internal medicine. 2002;252(4):283-94.

99. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. The Journal of clinical investigation. 2006;116(7):1793-801.

100. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. Nature medicine. 2005;11(2):183-90.

101. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin, adiponektin ve omentin. Abant Medical Journal. 2013;2(1):56-62.

102. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. World journal of diabetes. 2010;1(3):68-75.

103. Boden G, Shulman G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β-cell dysfunction. European journal of clinical investigation. 2002;32:14-23.

104. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9.

105. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2548-56.

106. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. Diabetologia. 2011;54(10):2506-14.

107. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocrine reviews. 2000;21(4):363-92.

108. 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. Journal of investigative dermatology. 2008;128(5):1286-93.

109. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. Hormone Research in Paediatrics. 2008;70(5):257-67.

110. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. METABOLİK SENDROM KILAVUZU. 2009.

111. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. Archives of medical science: AMS. 2013;9(2):243-53.

112. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiology research and practice. 2014;2014:943162.

113. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. European journal of clinical nutrition. 2007;61(4):548-53.

114. Oğuz A, Telci ÖÇ, Tümerdem BÇ. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2018;46(7):613-23.

115. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan SDD, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. Türkiye'de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7):591-601.

116. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among US adults: NHANES III to NHANES 1999–2006. Diabetes care. 2011;34(1):216-9.
117. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Jama. 2002;287(3):356-9.
118. Zimmet PZ, Alberti KG, Shaw JE. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. The Medical journal of Australia. 2005;183(4):175-6.
119. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. Diabetes research and clinical practice. 2007;77(3):471-8.
120. O'neill S, O'driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obesity reviews. 2015;16(1):1-12.
121. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. The Lancet. 2005;365(9468):1398-405.
122. Lim S, Shin H, Song JH, Kwak SH, Kang SM, Won Yoon J, et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007. Diabetes care. 2011;34(6):1323-8.
123. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. Indian journal of endocrinology and metabolism. 2012;16(1):7-12.
124. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Jama. 2001;285(19):2486-97.
125. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. Diabetes care. 2005;28(11):2745-9.
126. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. Molecular medicine. 2008;14(11-12):741-51.
127. Ahbab S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni. 2011;49(3):96-8.
128. Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Acta Medica. 2004;35(2):96-9.
129. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine reviews. 2000;21(6):697-738.
130. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes. 1998;47(5):699-713.
131. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity reviews. 2010;11(1):11-8.
132. Sun K, Lin D, Li F, Qi Y, Feng W, Ren M, et al. Visceral adiposity index is associated with increased urinary albumin excretion: A population-based study. Clinical nutrition. 2018.
133. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, de la Bretonne J, Volafova J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism-Clinical and Experimental. 2001;50(4):425-35.

134. Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? The Lancet. 2006;368(9536):624-5.

135. Chen H-Y, Chiu Y-L, Chuang Y-F, Hsu S-P, Pai M-F, Yang J-Y, et al. Visceral adiposity index and risks of cardiovascular events and mortality in prevalent hemodialysis patients. Cardiovascular diabetology. 2014;13(1):136.

136. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. International journal of endocrinology. 2014;2014:730827.

137. Knowles KM, Paiva LL, Sanchez SE, Revilla L, Lopez T, Yasuda MB, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. Int J Hypertens. 2011;2011:931402.

138. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 diabetes. Lipids in health and disease. 2011;10(1):88.

139. Gu D, Ding Y, Zhao Y, Qu Q. Visceral adiposity index was a useful predictor of prediabetes. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2018;126(10):596-603.

140. Kouli G-M, Panagiotakos DB, Kyrou I, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tsigos C, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: the ATTICA study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27(10):881-9.

141. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. Lipids in health and disease. 2011;10:183.

142. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents--prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. International journal of dermatology. 2009;48(5):498-505.

143. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;58(1):56-9.

144. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. Acta dermato-venereologica. 2012;92(1):40-4.

145. Hogewoning A, Koelemij I, Amoah A, Bouwes Bavinck J, Aryeetey Y, Hartgers F, et al. Prevalence and risk factors of inflammatory acne vulgaris in rural and urban Ghanaian schoolchildren. British Journal of Dermatology. 2009;161(2):475-7.

146. Proud CG. mTOR Signalling in Health and Disease. Biochemical Society transactions. 2011;39(2):431-6.

147. Melnik B. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. Dermato-endocrinology. 2012;4(1):20-32.

148. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(1):155-62.

149. Burris J, Rietkerk W, Shikany JM, Woolf K. Differences in dietary glycemic load and hormones in New York City adults with no and moderate/severe acne. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2017;117(9):1375-83.

150. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007;57(5):819-23.

151. Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii. 2015;32(4):281-5.

152. Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Ustun I, Karaca S, Dogruk Kacar S, et al. Insulin resistance in patients with post-adolescent acne. International journal of dermatology. 2015;54(6):662-6.

153. Munichandrappa P, Manjunath K, Kiran C, Variyar A. A comparative study of insulin resistance in acne vulgaris. International Journal of Research in Dermatology. 2017;3(3):403-6.

154. Çetinözman F, Yazgan Aksoy D, Elçin G, Yıldız BO. Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne. Journal of Dermatological Treatment. 2014;25(2):119-22.

155. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men With Acne. JAMA dermatology. 2016;152(4):399-404.

156. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? Endocrine. 2012;42(3):555-60.

157. Taha Hussain ST, Pashma Farooq. Association of Acne with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Men Journal of Medicine, Physiology and Biophysics 2018;48:20-4.

158. Arora MK, Seth S, Dayal S. The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris. Clinical biochemistry. 2010;43(18):1415-20.

159. Bakry OA, El Shazly RMA, El Farargy SM, Kotb D. Role of hormones and blood lipids in the pathogenesis of acne vulgaris in non-obese, non-hirsute females. Indian dermatology online journal. 2014;5(Suppl 1):S9-16.

160. Ertugrul D, Karadag A, Tutal E, Akin K. Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne. Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology. 2011;36(2):124-8.

161. Alan S, Cenesizoglu E. Effects of hyperandrogenism and high body mass index on acne severity in women. Saudi Medical Journal. 2014;35(8):886-9.

162. Samouda H, Dutour A, Chaumoitre K, Panuel M, Dutour O, Dadoun F. VAT= TAAT-SAAT: Innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT-Scan or DXA. Obesity. 2013;21(1):E41-E50.

163. Motamed N, Khonsari MR, Rabiee B, Ajdarkosh H, Hemasi GR, Sohrabi MR, et al. Discriminatory Ability of Visceral Adiposity Index (VAI) in Diagnosis of Metabolic Syndrome: A Population Based Study. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2017;125(3):202-7.

164. Goldani H, Adami FS, Antunes MT, Rosa LH, Fassina P, Quevedo Grave MT, et al. Applicatility of the Visceral Adiposity Index (Vai) in the Prediction of the Components of the Metabolic Syndrome in Elderly. Nutricion hospitalaria. 2015;32(4):1609-15.

165. Ji B, Qu H, Wang H, Wei H, Deng H. Association between the visceral adiposity index and Homeostatic model assessment of insulin resistance in participants with normal waist circumference. Angiology. 2017;68(8):716-21.

166. Aboelnaga MM, Elshahawy H. Visceral adiposity index correlation with Rotterdam criteria in patients with polycystic ovary syndrome. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2017;5(8):2553-60.

167. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. Journal of endocrinological investigation. 2017;40(5):487-97.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: İbrahim Fuat Kayıhan KAYA

Doğum yeri ve tarihi: Beyşehir/KONYA 25.11.1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: ifkkaya@gmail.com

Yabancı dil: İngilizce

II-Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2016-2019 Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği

2005-2011 Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

2001-2004 Konya Beyşehir Vali Kemal Katıtaş Lisesi

1996-2001 Konya Beyşehir Gazi İlköğretim Okulu

1994-1996 Konya Beyşehir Ali Rıza Celepoğlu İlköğretim Okulu

III- Unvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2011-2016 Pratisyen Hekim

2016-2019 Aile Hekimliği Asistanı

IV- Mesleki Deneyimi

01.03.2015-19.01.2016 Isparta Yenişarbademli Toplum Sağlığı Merkezi Hekimliği

15.11.2011-01.03.2015 Isparta Yenişarbademli 1 Nolu Aile Sağlığı Merkezinde Aile Hekimliği

27.10.2011-15.11.2011 Isparta Yenişarbademli Toplum Sağlığı Merkezi Hekimliği (DHY)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği (TAHUD)

VI- Bilimsel İlgi Alanlar

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Olgu Sunumu İnatçı Kusma Sebebi Olarak Distal Renal Tübüler Asidoz: Olgu Sunumu. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;19(2):51-52

Evaluation of Factors Affecting the Use of the Central Physician Appointment System. Southern Clinics of Istanbul Eurasia, 2017;28(3):204-211.

Demir Eksikliği Anemisi İle Seyreden Çölyak Hastalığı; Olgu Sunumu (Poster Bildiri:11. Aile Hekimliği Güz Okulu 2017)

Sigara Bırakmanın TSH Düzeyine Etkisinin Değerlendirilmesi (E-Poster Bildiri:16.Uluslar Arası Doğu Akdeniz Aile Hekimliği Kongresi 2017)

VIII- Diğer Bilgiler

9. EKLER

Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

1)Hasta no…….

2)Yaşınız:……. **Telefon**…….

3)Medeni Durumunuz: ( )Evli ( )Bekar ( )Boşanmış

4)Mesleğiniz:

5)Eğitim Durumunuz: ( )Okur-yazar değil ( )Okur-Yazar ( )İlköğretim

( )Lise ( )Üniversite ve Üzeri

6)Aylık Geliriniz:( ) 1.300TL'nin altı ( ) 1.300-3.000

( ) 3.000-5.000 ( ) 5.000 ve üzeri

7)Egzersiz yapma durumu:( ) Hiç yapmam

( ) Nadiren yaparım

( )Haftada 1 kez yaparım

( ) Haftada 1-3 kez yaparım

( ) Haftada 3'ten fazla yaparım

8) Sigara kullanımı: ( ) Hayır

( ) Evet……..……..yıldır, günde……..……paket

( ) Bıraktım……..yıl önce

9)Alkol kullanımı: ( ) Hayır

( ) Evet…….……yıl

10) Bildiğiniz hastalığınız var mı ……

11) Kaç yıldır sivilce şikayetiniz var ……

12) Daha önce tedavi aldınız mı ( ) Hayır

( ) Evet……ilaçları kullandım

13) Kullandığınız ilaç var mı: ……

14) Tansiyon…….

15) Boy…….. **16) Kilo**……. **17) Bel çevresi**……

Ek 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

Sayın …….....

Akne vulgaris (sivilce) ilgili bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Akne Vulgaris İle İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom Ve Visseral Adipozite İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Şiddetli akne, ergenlik döneminde sık karşılaşılan bir deri hastalığıdır. Akneye neden olan pek çok faktör bulunmaktadır. Metabolik sendrom ve insülin direnci de bunlardandır. Visseral adipozite indeksi; yağ dokusunun fonksiyonun gösteren ve bu kişilerdeki kalp damar hastalıkları riskini öngörmede kullanılan yeni bir parametredir. Bu çalışmada aknesi olan kişilerde insülin direnci, metabolik sendrom ve visseral adipozite (karın içi yağlanma) indeksinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın sonuçları akne oluşumunun daha iyi anlaşılması ve özellikle insulin direncinin akne gelişimi yönünden bir risk faktörü olup olmadığının ve akne hastalarındaki metabolik sendrom ve potansiyel kalp hastalıkları riskinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (KEAH) Dermatoloji Kliniğinde yapılacak olan çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmaya sizi almak istememizin sebebi akne hastası olmanız ve buna bağlı olarak insulin direnci ve metabolik sendrom açısından riskli bir populasyona dahil olmanızdır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz öncelikle, dermatolojik muayeneniz yapılacak ve muayene sonucuna çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5-10 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Kan örneklerinden insuline karşı direnç gelişiminin olup olmadığının anlaşılabilmesi için insulin ve glukoz düzeyleri ile kolesterol değerlerine bakılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Sayın Dr.İbrahim Kaya, Dr. Orhan Külahçı, tarafından Konya EAH Dermatoloji Kliniği tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve araştırmaya davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Dr. İbrahim Kaya, Dr. Orhan Külahçı'ya 03322210000 (dahili 1802-3223)** no'lu telefonlardan ve KEAH Dermatoloji Kliniği adresinden ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım.

Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı	Katılımcı ile görüşen hekim
Adı, soyadı:	Adı soyadı:
Tel :	Ünvanı:
Tarih :	Tarih :
İmza :	İmza :

Ek 3: Global Akne Derecelendirme Sistemi

Akne derecesi (Global Akne Derecelendirme Sistemine göre):

Yerlesim	**Faktör**	**x**	**Derece (0 – 4)***	**=Lokal skor**
1. Alın	2	x		=
2. Sağ yanak	2	x		=
3. Sol yanak	2	x		=
4. Burun	1	x		=
5. Çene	1	x		=
6. Göğüs ve sırt üst kısmı	3	x		=

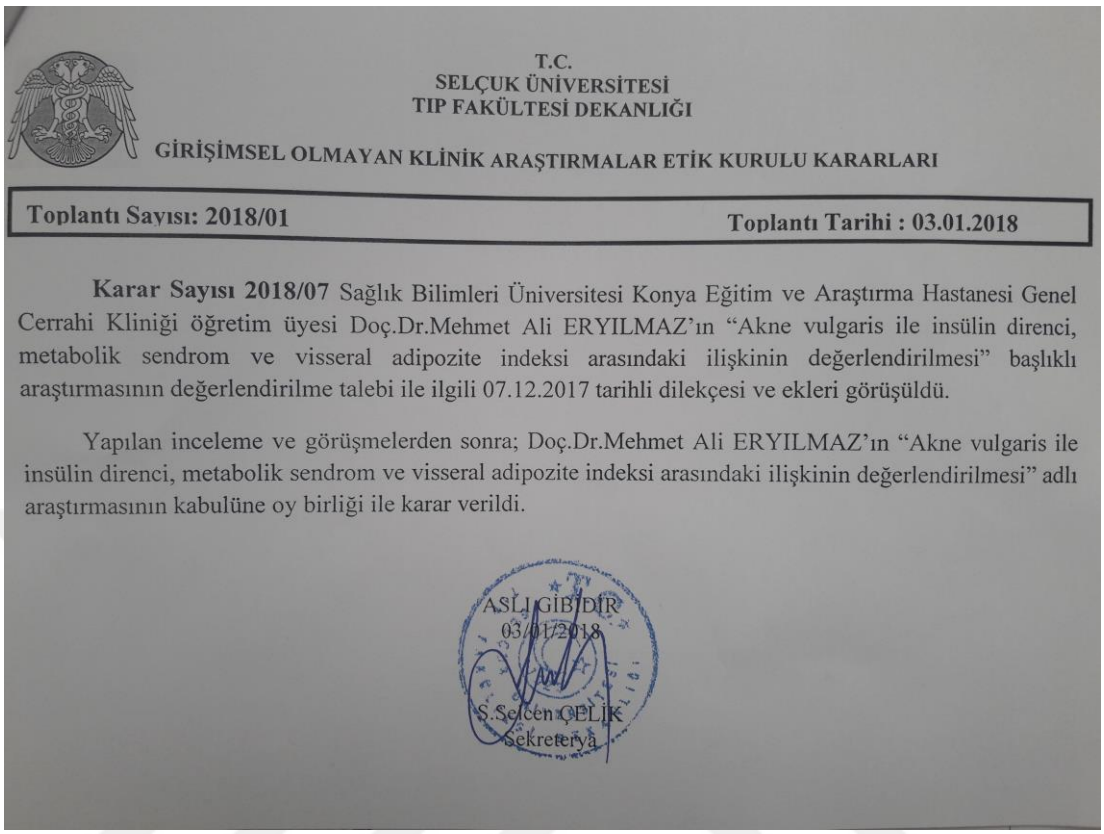
Global skor

0 = yok
1–18 = hafif
19–30 = orta
31–38 = siddetli
>39 = çok siddetli

(*0=Lezyon yok, 1>bir komedon, 2=> bir papül, 3=>bir püstül, 4=> bir nodül)

Değerlendirmeyi Yapan Hekim
Adı Soyadı, imza, kase

Ek 4: Etik Kurul Onayı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2018/01 **Toplantı Tarihi : 03.01.2018**

Karar Sayısı 2018/07 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği öğretim üyesi Doç.Dr.Mehmet Ali ERYILMAZ'ın "Akne vulgaris ile insülin direnci, metabolik sendrom ve visseral adipozite indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 07.12.2017 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Doç.Dr.Mehmet Ali ERYILMAZ'ın "Akne vulgaris ile insülin direnci, metabolik sendrom ve visseral adipozite indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
03/01/2018
S.Selcen ÇELİK
Sekreterya

Ek 5: Tez Konusu Onay Formu

[5] tarihli [6] konulu ve [2000029] sayılı yazı, : 01/03/2018-E.6536

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-020
Konu : Dr. İbrahim Fuat Kayıhan KAYA'nın
Tez Onayı Hk.

KONYA EĞİTİM S.U.A.M.

Hastanenizde Aile Hekimliği Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. İbrahim Fuat Kayıhan KAYA'nın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Şeyda DELİKGÖZ
Unvanı: Veri Hazırlama ve Kontrol İşletmeni

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Dr. İbrahim Fuat Kayıhan KAYA
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Aile Hekimliği
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Konya Eğitim S.U.A.M.

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Doc.Dr.Seçil ARICA
e-imzalıdır

Akademik Kurul Karar Tarihi:	23.02.2018
Karar No:	41
Tez Konusu:	( ) Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeyegerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	AKNE VULGARİS OLAN HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ, METABOLİK SENDROM ve VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ Araştırma yapılacak konuyu tam ve kesin olarak ifade etmektedir.
2-Araştırma sorusu:	Yapılmak istenen araştırmanın ne olduğunu yeterince açıklayıcı bir şekilde ifade edilmektedir. Ancak tez başlığı ile araştırma sorusu farklı ifadeler içermektedir. Tekrar kurgulanması yerinde olacaktır; şöyle ki başlık insülin direnci, metabolik sendrom ve visseral adipozite arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmeyi isterken, araştırma sorusunda bu şekil bir değerlendirme içerik olarak ifade edilmemektedir.
3-Araştırmanın amacı:	Yukarıdaki tanımlamalar ışığında doğru şekilde kurgulanmalıdır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Global Akne Derecelendirme formuna göre 'orta' ve 'şiddetli' aknesi olanların çalışmaya dahil edileceği belirtilmiştir. 'Hafif' olarak kategorize edilen grubun dışlanma sebebi belirtilmelidir. Ayrıca bu bölümde ifade edilen cümlelerin tamamlanması uygun olacaktır. Populasyon için 100 rakamı belirtilmektedir. Bu rakam nasıl belirlenmiştir?
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Hariç tutma kriterleri arasına Global Akne Derecelendirme formuna göre 'hafif' olarak ifade edilen grubun da eklenmesi yerinde olacaktır. Anlaşıldığı kadarıyla bu grup çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Visseral adipozite derecesi birincil sonuç değişkenleri arasında bulunmamakta mıdır?
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Araştırmanın daha belirleyici şekilde ifade edilmesi yerinde olacaktır. (Gözlemsel, analitik…vb.)
8- Araştırma hipotezi:	Hipotezin test edilebilir bilimsel bir önerme şeklinde ifade edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Aksi takdirde hipotezin ifadesi bu haliyle araştırma sorusunun tekrarı şeklinde kalmıştır.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Örnekleme esas teşkil edecek sayı belirtilmiştir; ancak sayının hangi kriterlere göre belirlendiği hakkında bir bilgilendirme yapılmamıştır.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Yukarıda belirtilen tüm düzeltmeler ışığında istatistiksel yöntemler gereğinde yeniden ele alınmalıdır.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Orjinaldir. Bilime katkı sağlamaktadır.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	**(……..) Tez konusu uygundur.** **(……X….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(……..) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.**

	(.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	MURAT ALTUNTAŞ SBÜ Bağcılar SUAM 18.02.2018

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*