



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji

Yüksek Lisans Tezi

**AKNE VULGARİSİN İZOTRETİNOİN İLE TEDAVİSİNDE DİYETİN
SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Hilal GÜVEN
ORCID: 0000-0002-9867-6417

Danışman
Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL
ORCID: 0000-0001-9670-0789

İkinci Danışman
Doç. Dr. İlkay ÖZER
ORCID: 0000-0001-6170-0930

Konya – 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda bana her tűrlű desteęi veren tez danıőmanım Doç. Dr. Faik ŐZDENGŪL'e, ikinci tez danıőmanım Doç. Dr. İlkey ŐZER'e, veri analizine katkıda bulunan Őęrt. Gör. Mehmet Sinan İyisoy'a çok teőekkűr ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan sevgili eőim Ramazan GŪVEN'e , desteklerini hep hissettięim sevgili annem Sema KAHRİMAN, sevgili babam Faruk KAHRİMAN'a ve canım kardeőim Safa KAHRİMAN'a sonsuz teőekkűrler...

Hilal GŪVEN

Ocak 2024



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akne Vulgaris Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyopatogenez	3
2.3.1. Foliküler Hiperkeratinizasyon	4
2.3.2.Aşırı Sebum Üretimi	4
2.3.3. Propionibacterium Acnes Kolonizasyonu	5
2.3.4. İnflamasyon	5
2.4. Akne Vulgarisi Etkileyen Diğer Faktörler	6
2.4.1. Genetik	6
2.4.2. Stres.....	6
2.4.3. Ultraviyole.....	6
2.4.4. Sigara	7
2.4.5. İlaçlar	7
2.4.6. Kozmetik ve Nemlendiriciler	7
2.4.7. Diyet.....	7
2.5. Akne Vulgaris Tedavisi	8
2.5.1. Topikal Tedaviler.....	9
2.5.2. Sistemik Tedaviler	10
2.6. Akne Vulgaris ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi	13
2.7. Akne Vulgaris ve Beslenme İlişkisi	14
2.7.1. Süt ve Süt Ürünleri	14
2.7.2. Glisemik Yük ve Glisemik İndeks.....	15
2.7.3. Yağ Asitleri	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Araştırmanın Türü	17

3.2. Araştırmanın Evreni ve Çalışma Grubu.....	17
3.3. Veri Toplama Araçları.....	18
3.4. Araştırmanın Etik Boyutu	19
3.5. Araştırmanın İstatistiksel Analizi	19
4.BULGULAR.....	21
5.TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47
8. EKLER.....	55



TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **HİLAL GÜVEN**'in "*Akne Vulgarisin İzotretinoin ile Tedavisinde Diyetin Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması*" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 12.01.2024

Tez Danışmanı	Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi /Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi /Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Leyla AYDIN Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Fizyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 24/01/2024 tarih ve 02/14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Akne Vulgarisin İzotretinoin ile Tedavisinde Diyetin Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması başlıklı tez çalışmamın toplam **48** sayfalık kısmına ilişkin, 11.12.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%26** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

11.12.2023

Hilal GÜVEN

Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

12.01.2024

Hilal GÜVEN

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein

Sİİ : Sistemik immün-inflamasyon indeksi

DHT: Dihidrotestosteron

TG: Trigliserid

IL-1 α : İnterlökin-1 alfa

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

CRH: Kortikotrop salıverici hormon

UV: Ultraviyole

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

SHBG: Seks hormonu bağlayıcı globulin

FoxO1 : Forkhead box O1

mTORC1: Metabolik homeostazın ana düzenleyicisi olan rapamisin kompleksi 1

OKS: Oral kontraseptifler

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MHR: Monosit/HDL oranı

Gİ: Glisemik indeks

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Akne vulgarisli bireylerde grupların genel özelliklerine göre dağılımı.	21
Tablo 4.2. Akne vulgarisli hastalarda süt tüketimi durumu.	22
Tablo 4.3. Akne oluşumunu tetikleyen besinler(diyet+ilaç grubu).	23
Tablo 4.4. Akne oluşumunu tetikleyen besinler(ilaç grubu)	24
Tablo 4.5. Hastaların serum lipid düzeylerinin aylık ortalamaları.	25
Tablo 4.6. Hastalarda total kolesterol değerlerinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması .	27
Tablo 4.7. Hastalarda HDL kolesterol değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	30
Tablo 4.8. Hastaların tedavilerinde aylara göre LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.9. Hastalarda tedavilerinde aylara göre trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 4.10. Hastalarda trigliserit değerlerinin aylara göre gruplar arasında karşılaştırılması. .	31
Tablo 4.11. Hastaların TSH ölçümlerinin aylık ortalamaları	32
Tablo 4.12. Hastaların nötrofil, lenfosit, trombosit sonuçlarının aylara göre ortalamaları	32
Tablo 4.13. Hastalarda nötrofil düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması	34
Tablo 4.14. Hastalarda lenfosit düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.	35
Tablo 4.15. Hastalarda platelet düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.	36
Tablo 4.16. Hastaların Sİİ ve NLR oranlarının aylara göre ortalamaları	36
Tablo 4.17. Hastalarda Sİİ düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması	36
Tablo 4.18. Hastalarda NLR düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.3.1. Akne vulgaris patogenezi	4
Şekil 2.7.1. Akne vulgaris ve diyet faktörlerinin ilişkisi	14
Şekil 4.1. Hastalarda total kolesterol değerinin aylara göre değişimi	26
Şekil 4.2. Hastalarda HDL kolesterol değerinin aylara göre değişimi	28
Şekil 4.3. Hastalarda LDL kolesterol değerinin aylara göre değişimi	29
Şekil 4.4. Hastalarda trigliserit değerinin aylara göre değişimi.....	30
Şekil 4.5. Hastalarda nötrofil düzeyinin aylara göre değişimi	33
Şekil 4.6. Hastalarda lenfosit düzeyinin aylara göre değişimi	34
Şekil 4.7. Hastalarda platelet düzeyinin aylara göre değişimi	35
Şekil 4.8. Hastalarda Sİİ değerlerinin aylara göre değişimi	37
Şekil 4.9. Hastalarda NLR değerlerinin aylara göre değişimi	38

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalını
Fizyoloji
Yüksek Lisans Tezi

AKNE VULGARİSİN İZOTRETİNOİN İLE TEDAVİSİNDE DİYETİN SİSTEMİK İMMÜN-INFLAMASYON İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hilal GÜVEN

Konya-2024

Akne vulgaris oluşumunun sebum salgısı, hormon seviyeleri, bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar reaksiyonlar gibi faktörler ve bunlara ek olarak diyetle de ilişkili olduğu bilinmektedir. Akne vulgaris tedavisi için 1982'de onaylanan oral izotretinoin (13- cis -retinoik asit), dirençli patolojilerde kullanılan etkili bir tedavi olmaya devam etmektedir. İzotretinoin, inflamasyon dahil olmak üzere akne patogenezinin tüm aşamalarında etkili olan bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı akne vulgaris tedavisinde oral izotretinoin tedavisiyle süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyetin kan bulgularına ve sistemik immün-inflamasyon indeksi(SII) düzeyleri üzerine etkinliğinin değerlendirmesi ve karşılaştırılmasıdır. Mart- Temmuz 2023 tarihleri arasında Deri ve Zührevi hastalıklar anabilim dalına başvurmuş, çalışmaya gönüllü seçilmiş 18-65 yaş aralığında, 0,3 mg/kg oral izotretinoin tedavisi alan ve tedaviye en az 3 ay devam eden toplamda 60 akne vulgarisli hasta incelenmiştir. Bu hastaların 30'u sadece izotretinoin tedavisi alan ve 30'u da izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet uygulanan hasta grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Bireylere genel bilgilerin, süt tüketim durumlarının, akneyi tetikleyecek besinlerin sorgulandığı anket yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır. Hastalardan alınan tam kan ve biyokimyasal tetkik sonuçları başvuru anında, tedavinin 1. ayında ve tedavinin 3. ayında kayıt edilmiştir. Grupların alınan hemogram değerlerinden SII(nötrofil x trombosit/lenfosit) değeri hesaplanmıştır.

İki grupta da tedavinin 1. ayındaki ölçüm değerlerine bakıldığında ortalama TSH değerinde artış görülmüştür sadece izotretinoin grubunun diğer gruba göre artışındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0,05$). İki grubun tedavisinde 1 ay içerisinde LDL, total kolesterol, trigliserid artışları karşılaştırıldığında sadece izotretinoin tedavisi alan grubun değerlerindeki artış daha fazla olmuştur ve bu farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmaya katılan akne vulgarisli hastalarda iki grubun da tedavisinin ilk 3 ayı içerisinde nötrofil, lenfosit, trombosit ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Sadece izotretinoin tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre 1. ayın sonunda SII' de düşüş gözlenmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Akne vulgaris tedavisinde oral izotretinoin önemli olmakla birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyetin de etkili olabileceği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, İzotretinoin, Sistemik immün inflamasyon, Süt.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Physiology Anabilim Dalını
Physiology
Master Thesis

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF DIET ON THE SYSTEMIC IMMUNE- INFLAMMATION INDEX IN THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS WITH ISOTRETINOIN

Hilal GÜVEN

Konya-2024

The occurrence of acne vulgaris is known to be related to factors such as sebum secretion, hormone levels, bacterial infection and inflammatory reactions, as well as diet. Oral isotretinoin (13-cis-retinoic acid), approved in 1982 for the treatment of acne vulgaris, remains an effective treatment used in resistant pathologies. Isotretinoin is a drug that is effective in all stages of acne pathogenesis, including inflammation. The aim of this study was to evaluate and compare the efficacy of oral isotretinoin treatment with a dairy-restricted diet on blood findings and systemic immune-inflammation index (SII) levels in the treatment of acne vulgaris. A total of 60 acne vulgaris patients between the ages of 18-65, who were admitted to the Department of Dermatology and Venereology between March and July 2023, who received 0.3 mg/kg oral isotretinoin treatment and continued the treatment for at least 3 months, were voluntarily selected for the study. Of these patients, 30 were divided into two groups: 30 patients who received isotretinoin treatment alone and 30 patients who received isotretinoin treatment with a diet restricted from milk and dairy products. The questionnaire, in which general information, milk consumption status, and foods that may trigger acne were questioned, was administered by face-to-face interview technique. Complete blood and biochemical test results obtained from the patients were recorded at the time of admission, in the first month of treatment and in the third month of treatment. The SII (neutrophil x platelet/lymphocyte) value was calculated from the hemogram values of the groups.

An increase in the mean TSH value was observed in both groups in the 1st month of treatment, but the difference in the increase in the isotretinoin group compared to the other group was found to be statistically significant ($p < 0.05$). When the increases in LDL, total cholesterol, and triglyceride values were compared within 1 month in the treatment of the two groups, the increase in the values of the group receiving only isotretinoin treatment was higher and these differences were found to be significant ($p < 0.05$). When neutrophil, lymphocyte and platelet measurements were evaluated in the first 3 months of treatment in both groups in patients with acne vulgaris, no statistical significance was found ($p > 0.05$). In the group treated with isotretinoin only, a decrease in SII was observed at the end of the 1st month compared to the pre-treatment period, but statistical significance was not found ($p > 0.05$).

Although oral isotretinoin is important in the treatment of acne vulgaris, it has been observed that a diet restricted from milk and dairy products may also be effective.

Keywords: Acne vulgaris, Milk, Isotretinoin, Systemic immune inflammation.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir (Thielitz vd., 2006). Güncel araştırmalar, akne oluşumunun sebum salgısı, hormon seviyeleri, bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuvar reaksiyonlar gibi faktörler ve ek olarak diyetle ilişkili olduğunu göstermektedir (Li ve ark., 2017).

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) (nötrofil x trombosit/lenfosit) dermatoloji bölümünün da yer aldığı birçok dalda inflamasyon göstergesi olarak başarıyla kullanılmaktadır (Turan ve Metin, 2022).

İzotretinoin akne vulgaris dahil olmak üzere birçok dermatolojik hastalık tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon sentetik vitamin A analogu olup, inflamasyon başta olmak üzere akne patogenezinin diğer aşamalarında da etkili olan bir ilaçtır (Katsambas ve Papakonstantinou, 2004).

İnsülinotropik süt ve süt ürünlerinin artan tüketimi sonucunda artan insülin sekresyonuna ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'e (IGF-1) yol açar. Süt ve süt ürünlerinin akne vulgaris insidans ve şiddetinde artışa neden olabileceği üzerine çok çalışma vardır. Önceleri yağı alınmış sütün etkisi üzerinde durulurken zamanla yüksek oranda tam yağlı süt ürünlerinin (süt, kefir ve yoğurt) tüketimi ile akne vulgaris oluşumu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Ulvestad ve ark., 2017). Tam ve yarım yağlı sütün hiperinsülinemiye; pastörize günlük sütün IGF-1 artışına; yoğurt, dondurma, sporcuların kullandığı peynir altı suyu ve kazein gibi protein tozlarının rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi-1(mTORC1) aktivasyonuna neden olduğu bulunmuştur (Melnik, 2015). Bu nedenle akne şikayeti olan bireylerin beslenme planlarında süt ve süt ürünleri tüketiminin kısıtlanması tavsiye edilmiştir.

Çalışmanın varoluş sebebi ise akne vulgarisli bireylerin tedavisinde sadece izotretinoin kullanımı ile süt ve süt ürününden kısıtlı diyetle birlikte kullanımının sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) üzerine etkisinin karşılaştırılması hususunda akla getirdiği soruların yanı sıra bildiğimiz kadarı ile bu sorulara daha önce verilmiş bir yanıtın bulunmamasıdır. Bununla birlikte süt ve süt ürünleri tüketiminin akne vulgarisli bireylerde daha önce yapılan projeler değerlendirildiğinde bu konuda genellikle 3 günlük besin tüketim kaydı ve/veya gıda sıklığı anketi kullanılarak süt tüketiminin akne vulgaris patogenezi ile ilişkili olduğu görülmektedir (Aghasi ve ark., 2018; Aalemi ve ark., 2019). İzotretinoin tedavisinin ise akne vulgarisli bireylerde sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) üzerine etkileri konusunda yapılan çalışma sayısı çok olmasına rağmen tedavinin süt ve süt ürünlerinden kısıtlı bir diyetle desteklendiği herhangi bir çalışma yoktur. Geçmiş projeler değerlendirildiğinde bu konuda

sistemik çalışmaların da yetersiz olduğu görülmektedir. Projemizin nemi ise akne vulgariste kullanılan izotretinoin tedavisini süt ve süt ürünlerinden kısıtlı bir diyetle destekleyerek hemogram ve inflamatuvar bir parametre olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) zerine etkilerini incelemek, değerlendirmek ve bu sayede literatüre süt ve süt ürünlerinden kısıtlı bir diyetin akne tedavisinde kan bulguları üzerine etkileri hakkında bilgi sunmaktır.

Bu çalışmanın amacı akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet uygulaması ile sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) düzeyleri üzerine etkinliğinin değerlendirmesi ve karşılaştırılmasıdır. Bu bilgiler ışığında, akne vulgaris ve diyet ilişkisi daha net anlaşılmış olup mevcut literatüre katkısı olacağı, izotretinoin tedavisine ek olarak süt ve süt ürününden kısıtlı diyetin de akne vulgarisli bireyler üzerine etkilerinin literatüre katkıları olacağının görüşünde yiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris Tanımı

Akne vulgaris; androjen salınımı, yağ bezi aktivasyonu, değişen keratinleşme, inflamasyon ve bakteriyel kolonizasyondan dolayı multifaktöriyel ve kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (Koo, 1995). En fazla yüz, boyun üst gövde ve kolların üst bölgelerinde bulunmakta ve çoğunlukla pubertede başlayıp adolesan döneminin ortalarına doğru hormon seviyeleri değiştikçe daha şiddetli inflamatuvar lezyonlar görülebilmektedir (James ve ark., 2016). Literatürde 'Akne' kelimesinin, sivri uç ya da nokta anlamına gelen 'acme' kelimesinden türediği ve 19.yüzyılda tıp literatürüne geçtiği belirtilmiştir (Grant, 1951).

2.2. Epidemiyoloji

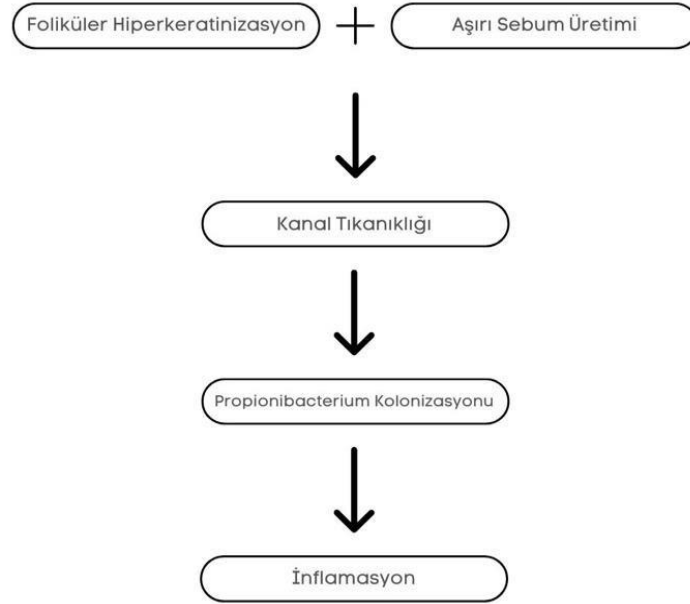
Akne vulgaris 15-17 yaşları arasındaki hemen hemen tüm insanları çeşitli derecelerde etkilemektedir (Bhate ve Williams,2013). Puberte dönemi ile artış yapan aknenin sıklığı yaş ilerledikçe azalsa da son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yetişkinlik döneminde kadınlarda daha sık görülen geç başlangıçlı akne prevalansında giderek artış olduğu belirtilmektedir (Bhate ve Williams, 2013; Chan ve Rohr, 2000).

Akne vücudun pek çok bölgesinde görülmekle birlikte en sık yüz bölgesinde görülmekte, yüzün yanı sıra %52 sırt bölgesinde, %30 göğüs bölgesinde, %22 bel bölgesinde ve diğer bölgelerde de görülmektedir (Goncalves ve ark., 2012).

2.3. Etyopatogenez

Akne vulgaris etyopatogenezi multifaktöriyeldir, oluşumunun başlangıç ve sonraki gelişim aşamaları altındaki mekanizmalar tam olarak netliğe kavuşturulamamıştır (Kistowska ve ark., 2014). Akne vulgaris gelişimine neden olan faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, Propiyonibacterium acnes kolonizasyonu ve inflamasyondur. Aknenin patogenezi bu etkenlerin bağlantısını içererek kalıtsal ve diyetlerden etkilenen doğal immün cevaplar oluşturmaktadır (Gollnick, 2003).

Şekil 2.3.1. Akne vulgaris patogenezi (Chandrasekaran ve ark.,2021)



2.3.1. Foliküler hiperkeratinizasyon

Akne vulgarisin oluşumunda ilk bulgu hiperkeratinizasyondur. Üst foliküldeki keratinositlerin kohezyonundaki artış ile hiperkeratinizasyon oluşmaktadır. Kohezyon ve hücre sayısındaki artış sonucu foliküler ağızda bir tıkaç ortaya çıkmaktadır. Bu tıkaç yani üst kıl folikülü, epitelin alt kısmında keratin, sebun ve bakteri birikimi ile oluşmaktadır (Till ve ark., 2000)

2.3.2. Aşırı sebun üretimi

Akne vulgaris, sebun bezlerde artmış sekresyon ve bu bezlerin inflamasyonu ile ilişkili bir hastalıktır (Zouboulis, 2004). Androjen reseptörleri yoğun olarak sebun bezlerin bazal tabaka hücrelerinde ve kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunmaktadır. Bu reseptörlerin testosteron ve daha güçlü etkiye sahip olan dihidrotestosteron (DHT) tarafından uyarılması sebun üretimini arttırmaktadır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında akne vulgarisli grupta artmış sebun üretimi görülmektedir. Bunun nedeni androjenik hormonların fazla salgılanması olabileceği gibi, sebun bezlerin normal androjen seviyelerine rağmen artmış hassasiyeti olabilmektedir (Gollnick ve ark., 2003; Thiboutot, 2001). Sebundaki artışla beraber içindeki triglisitler, propionibacterium acnes tarafından serbest yağ asidine parçalanır ve serbest yağ asitlerinin artışı propionibacterium acnes kolonizasyonuna ve bakteri birikimine neden olarak mikrokomedon oluşumu ortaya çıkmaktadır (Bojar ve Holland, 2004).

2.3.3. Propionibacterium acnes kolonizasyonu

Akne vulgaris oluşumunda rol oynayan bir diğer faktör, foliküler üniteye yaşayan propionibacterium acnes'in varlığıdır. Bu mikroorganizma gram-pozitif, anaerobik bir bakteri türüdür (Findley ve Grice, 2014).

Propionibacterium acnes'i baskılayan antibiyotiklerle akne lezyonlarında iyileşme görülmesi ve ek olarak propionibacterium acnes direnciyle yanıtızsızlık arasında ilişki saptanması propionibacterium acnes'in akne etiolojisinde en önemli mikroorganizma olduğunu desteklemektedir (Chronnell ve ark., 2001).

Propionibacterium acnes, yağ bezi, saç ve cildi koruyan hidrofobik bir tabaka oluşturan zengin bir lipit salgısı üretilip salgılamaktadır. Sebumun antibakteriyel işlevleri olmasına rağmen propionibacterium acnes salgıda bulunan trigliseridleri hidrolize eder ve bu bezlerde kolonizasyonu kolaylaştırarak bakteriyel yapışmayı teşvik eden serbest yağ asitleri salgılamaktadır (Rocha ve Bagatin, 2018).

2.3.4. İnflamasyon

İnflamasyon komedon oluşumundan ve foliküler hiperkeratinizasyondan sonra ortaya çıkmaktadır ve akne patogenezinin kilit faktörünü oluşturmaktadır.

Keratin birikimi, sebum birikimi ve bakteri birikiminin ardından genişlemeye başlar ve folikül duvar yırtılır, komedon oluşur. Dermis ise derinin, epidermisle deri altı doku arasında bulunmaktadır ve bu bölgede ortaya çıkan bakteriler inflamatuvar yanıtı başlatmaktadır (Emin ve ark., 2018).

Propionibacterium acnes inflamasyonda IL-1 β ve TNF- α gibi nötrofil kemotaksisi yapan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Folikül lümeninde bulunan lökositler, bakterileri fagosite eder ve folikül duvar bütünlüğünü bozan hidrolitik enzimler ile reaktif oksijen ürünleri salgıladıktan sonra folikül içeriği dermise geçerek inflamasyona sebep olmaktadır (Lee ve ark., 2003). Aynı zamanda akne vulgaris lezyonlarında kapalı komedonların çevresinde nötrofillerin varlığı ve komedonlardaki inflamatuvar faktörlerin de salınımının inflamasyonda etkili olduğu düşünülmektedir (Tuğrul, 2015). Sonuçta akne vulgarisin inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir ve yapılan çalışmalarla inflamasyon akne lezyonlarının her evresinde görülmektedir (Tanghetti, 2013).

2.4. Akne Vulgarisi Etkileyen Diğer Faktörler

2.4.1. Genetik

Birinci dereceden aile bireylerinde akne vulgarisi var olanlar, akne probleminde risk altında olmaktadır. Yapılan çalışmalarla çok şiddetli akne vakalarında genellikle aile öyküsü bulunmuştur. Literatürdeki kontrollü vaka çalışmalarında birinci dereceden aile yakınlarında akne vulgaris olan bireylerde 3 katın üzerinde risk artışı bulunmuştur (Xu ve ark., 2007). Sebase bez büyüklüğü ve aktivitesi de kalıtsal olarak aktarılan özellikler arasındadır. Akne vulgarisin görülme sıklığı ve şiddetinin ailede akne vulgaris öyküsü olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde akne vulgaris görülme sıklığının benzer olduğu görülmüştür (Taylor ve ark., 2011). Akne vulgaris multifaktöriyel kalıtsal bir hastalıktır. Ailede akne vulgaris hikayesi olan bireylerde akne vulgaris gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Androjen reseptör duyarlılığı ile ilişkili olduğu bilinen Cystein-Adenine-Guanine trinükleotit tekrarının uzun olması akne vulgariste önem taşımakta olup bu bireylerde akne vulgaris oluşumunun daha düşük olduğu görülmüştür (Mammadova, 2015).

2.4.2. Stres

Akne lezyonlarının artmasına ve şiddetlenmesine sebep olan bir faktörün de stres olduğu bilinmektedir ve bu durum retrospektif çalışmalarla görülmüştür (Elibüyük ve ark., 2018). Stres ile birlikte salgılanan, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın elemanı olan kortikotropin salıcı hormon (CRH), strese bağlı davranışsal cevabı ayarlamaktadır. CRH, insanda sebase bezlerdeki sebositlerde aktiftir ve serum salınımını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarla stres sırasında reseptör yoluyla sebositlerde sebum yapımının uyarılmasına ve inflamatuvar sitokin salınmasına sebep olduğu görülmüştür (Orion ve Wolf, 2014).

2.4.3. Ultraviyole

Ultraviyole (UV) radyasyon altında sebumun komedon oluşturma özelliği artmaktadır. Doğal radyasyon ve Psoralen Ultra-Violet A'ya göre suni UV, akne lezyonlarını daha çok arttırmaktadır (Wilson, 1989). Yapılan bir başka çalışmada ise UV uygulanan akne vulgarisli hastaların sitokin seviyelerinin arttığı görülmüştür (Çinpolat, 2016).

2.4.4. Sigara

Yapılan çalışmalarla sigara içiminin oksidatif stresi arttırarak komedonlarda lipid peroksidasyon maddelerinin fazlalığına yol açmasının akne patogeneziye katkıda bulunduğu görülmüştür. Artan lipid peroksid ürünleri IL-1 α 'yı indükleyerek komedonogenezi ve inflamasyonu alevlendirdiği bulunmuştur (Yang ve ark., 2014).

2.4.5. İlaçlar

İlaçlar doku üzerinde akne lezyonlarına veya olan akne vulgarisin alevlenmesine yol açabilmektedir. İlaçların kullanımı ile birlikte follüküler epitel hasar gelişmekte ve follüküler hiperkeratoz olmadan direkt inflamasyonu başlatmakta olup böylece lezyon görünümüne sebep olmaktadır (Williams ve ark.,2012).

Bu tetikleyici ilaçlar arasında; androjenler, anabolik steroidler, aktinomisin D, progestinler, disülfam, adrenokortikotropik hormon (ACTH), fenitoin, lityum, glukokortikoidler, isoniazid, kloralhidrat, tetrasiklinler, siklosporin, pridoksin, siyanokobalamin, B6 vitamini, B12 vitamini, solid tümörlerde kullanılan kemoterapi ajanları gibi epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri (erlotinib, gefitinib, setüksimab), halojenli bileşikler (iyot, brom, klor) akne vulgaris etyopatogeneziinde etkilidir (Degitz ve ark., 2007).

2.4.6. Kozmetik ve nemlendiriciler

Kozmetik ürünlerin bilinçsizce kullanılmasıyla birlikte 'kozmetik aknesi' olarak adlandırabileceğimiz bir durumla karşılaşılabilir. Çoğunlukla kadın hastalarda akne vulgarisin, estetik ve güzellik amacıyla kullanılan cilt bakım ürünlerinin hemen ardından meydana geldiği görülmüştür.

Lanolin, stearil alkol, bütil stearat, kakao yağı, oleik asit ve izopropil miristat gibi komedojenik maddeler veya halojenli hidrokarbon içeren yağlı ve oklüziv özellik gösteren kozmetik ürünler ile nemlendiriciler akne oluşumuna sebep olabilmektedir (Altunay ve Küçükunal, 2015).

2.4.7. Diyet

Hormonal ve genetik yapıdan sonra bireylerde diyet içeriğinin, akne gelişmesinde önemli bir etken olduğu ortaya çıkmıştır. Diyetin derideki sebum salgısının miktarını ve içeriğini değiştirebileceği görülmüştür (Yel ve Güneş, 2018).

Glisemik indeksi yüksek yiyeceklerin sürekli yenmesi serum insülin seviyesini yükseltmektedir. İnsülinin serum seviyesinin yükselmesi sebosit proliferasyonunu ve sebum üretimini uyarmakta olup buna ek olarak seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının seviyesini arttırdığı görülmüştür. Doymuş yağdan zengin diyet ve süt tüketimi de IGF-I konsantrasyonlarını artırarak akne gelişimine katkıda bulunmakta olup omega-3'ten zengin diyet ise inflamatuvar faktörler ve IGF-I düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır (Bowe ve ark.,2010; Liu ve Willett,2002).

Batı tipi diyetteki, hiperglisemik karbonhidratlardan oluşan beslenmede glisemik yükün ve insülinotropik süt ve süt ürünlerinin insülin/IGF-1'in sinyalizasyonunu artırırken insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein 3 (IGFBP-3) düzeylerini ise azalttığı bulunmuştur (Hoppe ve ark., 2009).

Süt ve süt ürünlerinin 5- α reduktaz steroid hormonlarını içerdikleri ve böylece sebace bez fonksiyonlarını ciddi bir şekilde etkilediklerine dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca süt tüketiminin bireyin kan glikoz fazlalığı ve kan insülinle herhangi bir orantı olmaksızın IGF-1 seviyesini de yükselttiği bilinmektedir (Spencer ve ark., 2009). Bir bireyin süt tüketimi ile insülinin artışı, FoxO1 fosforilasyonunu da arttırmaktadır. Artan FoxO1 fosforilasyonunun mTORC1 reseptörünü aktive ettiği ve sebace bezlerin uyarılmasına sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle akne vulgaris şikayeti olan bireylerin beslenme örüntülerinde süt ve ürünlerinden fakir beslenmesi önerilmektedir (Bronsnick ve ark., 2014).

2.5. Akne Vulgaris Tedavisi

Akne vulgaris tanılı hastaların %15-30'u hastalığın şiddetli ve dirençli olması sebebiyle medikal tedaviye ihtiyaç duymaktadır (Zouboulis ve Piquero-Martin, 2003).

Akne patogeneğinde pek çok faktör yer alabilmektedir. Tedavinin daha doğru olabilmesi için bu rol oynayan faktörlerin daha iyi bilinmesi önemlidir. Akne vulgaris'te tedavi planlanırken hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık şiddeti, aile öyküsü, var olan hastalıkları ve daha önce uygulanmış tedavilere yanıt, skarlar ve pigmentasyonun varlığı gibi faktörler göz önünde bulundurularak bir planlama yapılmalıdır (Özbahar, 2023).

2.5.1. Topikal tedaviler

Hafif ve orta şiddetli akne vulgarisli hastalarda topikal tedaviler tek başına kullanılabilir. Şiddetli olgularda ise bu ajanlar sistemik tedavilerle kombine edilebilir (Zaenglein ve ark., 2012; James ve ark., 2016).

Topikal retinoidler

Hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde ilk tercihler arasında yer alan topikal retinoidler; idame tedavisinde de sıklıkla tercih edilmektedir. Hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu etkileyen retinoidler, ayrıca anormal folliküler deskuamasyonu da düzenlemektedir. Mikrokomedon oluşumunu inhibe eder. Toll like reseptörler, sitokinler ve nitrik oksit salınımında rol alan yolaklar üzerinde aktif bir rol oynayarak inflamasyonu baskılamaktadır (Kim ve Armstrong, 2011).

Eritem, kuruluk, kaşıntı, yanma, batma gibi bölgesel yan etkiler tedavinin erken aşamasında sıklıkla görülmektedir. Bu lokal irritasyon bulguları çoğunlukla tedavinin 2- 4. haftalarında en yüksek düzeye ulaşmakta ve tedaviye devam edilmesiyle giderek azalma göstermektedir (Simonart, 2012).

Topikal antibiyotikler

Topikal antibiyotikler inflamatuvar aknenin tedavisinde etkili olup, deri yüzeyindeki propionibacterium acnes kolonizasyonunu ve propionibacterium acnes'in komedogenez üzerindeki proinflamatuvar etkilerini azaltmada kullanılmaktadırlar. Ayrıca lökosit kemotaksisini baskılamaları ve deri yüzeyindeki serbest yağ asidi miktarını azaltmaları da antiinflamatuvar etkilerini göstermektedir (Kim ve Armstrong, 2011; Alexis, 2008).

Topikal antibiyotiklerin etkileri yavaştır ve direnç gelişme ihtimalinden dolayı tek ilaç kullanımı şeklinde üç aydan fazla kullanılmamalıdır. Uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile propionibacterium acnes direnci oluşmaması için benzoil peroksit, azelaik asit, çinko asetat veya topikal retinoidler ile topikal antibiyotikler kombine edilmektedir. Sıklıkla tercih edilen topikal antibiyotikler; eritromisin ve klindamisin (Zaenglein ve ark.,2008; Eady ve ark., 1996).

Benzoil peroksit

Antibiyotik olmayan antimikrobiyal bir ajan olan benzoil peroksit folikül içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu sağlayarak bakterisidal etki göstermektedir. Bakterisidal etkisi sayesinde de inflamatuvar lezyonlarda tedavide hızlı bir iyileşme görülmektedir. Komedolitik ve antiinflamatuvar özellikleri de vardır (Dawson ve Dellavalle, 2013).

Benzoil peroksit özellikle yüksek konsantrasyonlarda cilt tahrişine sebep olabilmektedir. Tahriş; eritem, pullanma, kseroz, batma ya da yanma hissi şeklinde hissedilebilir. Propionibacterium acnes'e karşı direnç gelişimini azaltmak ve tedavinin etkinliği artırmak için sıklıkla topikal antibiyotiklerle kombine edilmektedirler (Gollnick, 2003).

Salisilik asit

Esas olarak komedolitik etkiye sahip olmakla beraber hafif antiinflamatuvar etkisi de vardır. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda bakteriostatik olarak da etkili olabilmektedir. Diğer akne ilaçlarının deriye nüfuz etmesinde rolü vardır (Fox ve ark., 2016).

Azelaik asit

Azelaik asit tek ilaç şeklinde veya diğer ajanlarla kombine olarak kullanılan akne tedavisinde alternatif bir ajandır. Antibakteriyel, komedolitik ve antiinflamatuvar özellikler göstermektedir. Gebelerde kullanımı güvenlidir. Akneye bağlı gelişen postinflamatuvar hiperpigmentasyon üzerinde de oldukça etkilidir (Zaenglein ve ark., 2016). Fotosensitizan etkisinin olmaması nedeniyle yaz aylarında veya topikal retinoidleri tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir (Katsambas ve ark., 2004).

2.5.2. Sistemik tedaviler

Oral antibiyotikler

Sistemik olarak kullanılan antibiyotikler; özellikle topikal tedaviye yanıt alınamayan, topikal tedavi uygulamanın zor olduğu bölgelerde lezyonu olan, skar ve pigmentasyon değişikliği bırakma eğilimi olan hastaların aknelerinde tercih edilebilmektedir (Tan, 2003; Brown ve Shalita, 1998).

İlk olarak tercih edilen ajan tetrasiklin grubudur. Gebelerde ve 12 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır. Fotosensitivite, özefajit, dişlerde renk değişimi başlıca bilinen önemli yan etkileridir (Simonart,2012; James ve ark., 2016).

Antibiyotik tedavisinin başarısı, ajanın propionibacterium acnes' in kolonize olduğu bölge olan pilosebase ünitenin lipit ortamına ulaşabilmesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Tetrasiklinlerden doksisisiklin ve minosiklin, yağda daha fazla çözündükleri, pilosebase foliküle daha etkili bir şekilde nüfuz ettikleri için tercih edilmektedirler (Gollnick ve ark.,2003). Diğer antibiyotikler (makrolidler, trimetoprim-sülfametoksazol, sefalosporinler ve penisilinler) genellikle tetrasiklinleri tolere edemeyen veya başarısız olan hastalar için tercih edilmektedir. Oral antibiyotiklere direnç gelişimini önlemek için en kısa süre içinde antibiyotik kesilmeli ve uygun olarak tedaviye eş zamanlı topikal bir retinoid veya topikal antibiyotik tedaviye eklenmelidir (Zaenglein ve ark., 2016).

Hormonal tedavi

Hormon tedavisi adölesan ve yetişkin kadınlarda ikinci basamak bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (Fox ve ark., 2016).

Hormonların içinde özellikle androjenlerin akneye olan etkisi tanımlanmıştır (George ve ark., 2008). Androjenler temel olarak sebum üretimini ve akne oluşumunda önemli rol oynayan foliküler keratozisi artırmaktadır (Cunliffe, 1982).

Akneyi tedavi etmek için kullanılan hormonal ajanlar şöyle sıralayabiliriz (Elsaie, 2016):

- 1.Androjen reseptör blokörleri ve anti-androjenler: Siproteron asetat, spironolakton, flutamid
- 2.Androjen üretim blokörleri: Oral kontraseptifler (OKS), glukokortikoidler

Akne için en yaygın kullanılan hormonal tedavi seçeneği, oral kontraseptiflerdir (OKS). Etki mekanizması ise seks hormonu bağlayıcı globulinin hepatik sentezini artırarak biyolojik aktif serbest testosteronu ve ovulasyon supresyonu ile androjenin ovaryen üretimini azaltmaktır (Katsambas ve Papakonstantinou, 2004).

Oral retinoidler

İzotretinoin (13 cis-retinoik asit) 1982'den beri üretilmekte olup, AV tedavisinde çığır açmıştır. Günümüzde 12 yaşından büyük, hamile ve emzikli olmayan bireylerde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration FDA) tarafından onaylanmıştır (Yeh ve ark., 2016).

Oral izotretinoin şiddetli nodülökistik aknenin ilk basamak tedavisidir fakat artan klinik deneyimler orta şiddetli, hatta uzun süreli diğer oral- topikal ajanlardan fayda görmemiş hafif şiddetli akne de etkili olduğunu göstermektedir. Önerilen doz 0,5-1 mg/kg/gün şeklindedir. Yiyeceklerle beraber alındığında biyoyararlanımı artmaktadır. Tedaviye düşük doz ile başlanır ve tolere edilebilirliğe göre doz yükseltilebilir. Tedavi, 120 ila 150 mg/kg'lık kümülatif doza ulaşıncaya kadar 16 ile 30 hafta süreyle sürdürülebilir. Tedavi bittikten sonra klinik iyileşme birkaç ay daha devam edebilir (Layton ve Cunliffe, 1992).

Sistemik izotretinoin tedavisi birçok yan etkiyle ilişkilidir. Çoğu iyi tolere edilir, doza bağımlıdır ve kendi kendini sınırlar. Mukokutanöz yan etkiler en yaygın olanıdır ve neredeyse tüm hastalarda görülür. Dudak (%100), cilt (%50), nazal pasaj (%30), göz (%20) kuruluğu, keilit, epistaksis, konjonktivit gece görüş bozukluğu ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler genellikle tedavinin ilk iki ayında ortaya çıkar (Katsambas ve Papakonstantinou, 2004).

İzotretinoin tedavisi sırasında depresyon, psikoz, intihar eğilimi gibi psikiyatrik hastalıkların bildirildiğine dair yayınlar vardır fakat nedensel rolü çelişkilidir. Ancak hastaların tedavi sırasında duygudurum bozuklukları açısından takip edilmesi önerilir (Ellis ve Krach,2001; Leyden, 2001). İzotretinoinin bir diğer etkisi karaciğer metabolizması ve lipitler üzerinedir. Karaciğerde metabolize edilirler ve kandaki yarı ömürleri yaklaşık 14 saattir (Brzezinski ve ark., 2017). Bu nedenle vücutta önemli ölçüde birikip kan testi sonuçlarını etkilemesi 5-6 ayı bulabilir (Brzezinski ve ark., 2017; Almond-Roesler ve ark., 1998). İzotretinoin, karaciğerde metabolize edildiğinden karaciğer fonksiyonlarını da değiştirebilmektedir (Dessinioti ve Katsambas,2010; Jeong ve ark., 2022).

Oral izotretinoin tedavisinin doza bağlı yaygın yan etkileri arasında kseroderma, keilit, akne sayısında artma, göz kuruluğu, baş ağrıları ve lipid ve karaciğer enzim düzeylerinde artış yer alır (Zaenglein ve ark., 2016).

Teratojenik bir ilaç olduğundan hastalar tedavi bittikten sonra en az 1 ay süreyle hamile kalmamaları konusunda uyarılmalı ve en az iki doğum kontrol yöntemi önerilmelidir (Güngör, 2012).

2.6. Akne Vulgaris ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Sistemik immün inflamatuvar indeks (SII), tam kan sayımı parametreleri kullanılarak hesaplanan basit, kolay erişilebilir ve ucuz bir biyobelirteçtir. Periferik kan trombosit sayısı x nötrofil sayısı/lenfosit sayısı ($P \times N/L$) ile hesaplanır (Hu ve ark., 2014).

Sİİ, 2014 yılından beri özellikle onkoloji alanında olmak üzere birçok inflamatuvar hastalık aktivitesinde, inflamasyon ve prognoz ölçüsü olarak kullanılması önerilmiştir. İlk olarak 2014'te hepatoselüler karsinomda kötü prognoz göstergesi olarak raporlanmış olup çok sayıda malignite çalışmasında prognostik amaçla kullanılmaya başlanmıştır (Hu ve ark., Sun ve ark., 2019).

Sİİ yakın zamanda dermatolojide araştırılmıştır ve bugüne kadar yalnızca psoriasis, akne vulgaris ve Behçet hastalığı aktivitesi ile bir ilişki rapor edilmiştir (Tanacan ve ark.,2021; Dincer Rota ve Tanacan,2021).

Akne vulgarisin erken lezyonlarında kapalı komedonların çevresinde nötrofillerin varlığı ve komedonlardan çözünebilir inflamatuvar faktörlerin salınmasının da inflamasyonda etkili olduğu düşünülmüştür (Tuğrul, 2015). Trombositlerin, yalnızca hemostaz ve trombozda değil, aynı zamanda iltihap ve bağışıklık süreçlerinde de rol aldığı bilinmektedir (Özer,2021). Büyük miktarda inflamatuvar mediatör salgılayan trombositler de inflamasyonda etkin rol oynar ve artan trombosit sayısı inflamasyonu destekler. Öte yandan birçok bağışıklık hastalığında ortaya çıkan lenfopeni de inflamatuvar yük ile ilişkilidir (Park ve ark., 2018). Bugüne kadar akne sistemik inflamasyonu ve hastalık aktivitesini belirlemek için tam kan sayımından belirlenen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), ortalama trombosit hacmi (MPV), monosit/HDL oranı (MHR) gibi belirteçler kullanılmıştır (Göre Karaali ve Özdemir, 2022; Özüguz ve ark., 2015 ; Kutlu, 2020 ; Gencer Başol, 2020). Çalışmalarda sistemik iltihabi durumun bir belirteci olarak akne vulgaris, büllöz pemfigoid, psöriyazis, atopik dermatit, pemfigus vulgaris, behçet hastalığı ve kutanöz vaskülitte kullanıldığı bildirilen kolay parametrelerdir (Özer ve ark.,2018).

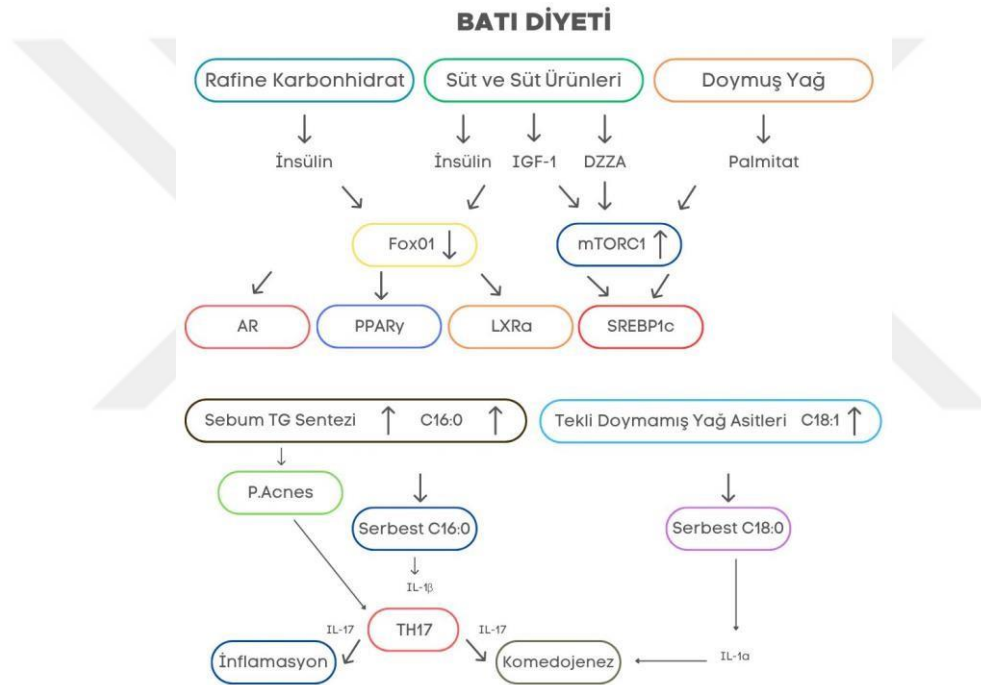
Sİİ'nin, tam kan sayımındaki üç ana parametreyi de bir arada içermesi nedeniyle diğer inflamasyon belirteçlerine kıyasla sistemik inflamasyonu göstermede üstün olabileceği

düşünülmektedir ancak, bu konuya dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Turan ve Metin, 2022).

Yapılan bir çalışmada izotretinoin tedavisi öncesinde akne vulgarisli hastalarda nötrofil sayısı ve Sİİ düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (Turan ve Metin, 2022). Diğer bir çalışmada akne vulgarisli hastalarda izotretinoin tedavisinden sonra nötrofil, NLR ve Sİİ’de anlamlı azalma görülmüştür (Coşansu ve ark., 2022).

2.7. Akne Vulgaris ve Beslenme İlişkisi

Şekil 2.7.1 Akne vulgaris ve diyet faktörlerinin ilişkisi (Melnik, 2015).



2.7.1. Süt ve süt ürünleri

Yapılan bazı çalışmalar süt tüketiminin akne lezyonlarının oluşmasına sebep olabileceğini göstermiştir. Sütün glisemik indeksi düşük olmasına rağmen IGF-1 düzeylerini artırarak akne vulgaris gelişimini etkilediği bilinmektedir. Akne vulgarisli hastaların IGF-1 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (Çalık, 2023). Süt, sütle beslenen danalarda büyümeyi destekleyen büyüme faktörleri ve anabolik steroidler içerir. Bu faktör sütün akne lezyonlarını uyarıcı etkisinin olduğunu göstermektedir. Sütte bulunan IGF-1, 5 α steroidi ve α -laktalbumini gibi bazı hormonların pilosabase birimi etkilediği düşünülmüştür (Emin ve ark., 2018).

Forkhead box O1 proteini (FoxO1), karaciğerde fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve glikoz-6-fosfataz gibi glikoneogenezdeki enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörüdür (Puigserver ve ark., 2003). Forkhead box O1 (FoxO1) proteini androjen sinyalini zayıflatır, sebasöz lipogenez için önemli olan regülatör proteinlerle etkileşir ve en önemlisi hücre büyümesi, çoğalması ve metabolik homeostazın ana düzenleyicisi olan rapamisin kompleksi 1 (mTORC1)'i destekler. Süt tüketimi ile birlikte insülinin artışı, FoxO1 fosforilasyonunu arttırmaktadır. Artan FoxO1 fosforilasyonunun mTORC1 reseptörünü aktive ettiği ve sebasöz bezlerin uyarılmasına neden olduğu belirtilmektedir (Melnik ve ark., 2009; Danby, 2013). Bu nedenle akne şikayeti olan kişilerin beslenme planlarında süt alımının kısıtlanması tavsiye edilmektedir (Bronsnick ve ark., 2014).

2.7.2. Glisemik yük ve glisemik indeks

Besinlerin kan şekerini yükseltme potansiyelinin ölçeni olarak Glisemik indeks (Gİ) kavramı geliştirilmiştir. Herhangi bir besinin glisemik indeksi, bunun, referans olarak alınmış bir besin ile karşılaştırılarak test edilmesiyle ölçülmektedir. Kullanılan ve test edilen referans gıdalarda sindirilebilir karbonhidrat miktarları (genelde 50 gr olmakla birlikte) aynı olmalıdır (Mızrak, 2021).

Düşük Gİ'li diyetin akne tedavisi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Bronsnick ve ark., 2014). Glisemik indeksi yüksek bir diyet hiperinsülinemiye neden olabilir ve androjen sentezini artırabilmektedir. Artan androjen sentezi IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein 3'ü (IGFBP-3) artırır, bu da akne oluşumunu artırmaktadır (Cordain ve ark., 2002; Melnik ve Schmitz, 2009). Androjenler sebum üretimini, sebasöz bezlerin gelişimini ve hiperkeratinizasyonunu uyarmaktadır (Szyszkowska ve ark., 2014). Akne şiddeti ile glisemik indeks, kan insülin seviyesi, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (Çerman ve ark., 2016).

Reynolds ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmaya göre glisemik indeks değeri düşük olan diyetle beslenen bireylerin yüz bölgelerindeki akne şiddeti ve seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (Reynolds ve ark., 2010). Glisemik indeksi düşük besinlerle 10 hafta süren bir diyet çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre çalışmaya katılan bireylerde yağ bezlerinde küçülme klinik lezyonda ve inflamasyonda azalma olduğu görülerek glisemik indeks ile akne vulgaris arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Çalık, 2023).

2.7.3. Yağ asitleri

Doğada 40'tan fazla yağ asidi olduğu bilinmekte olsa da insan vücudunun gereksinimi olan yaklaşık 20 farklı yağ asidi bulunmaktadır. Bu yağ asitlerinin bir kısmın vücut kendi kendine üretebilirken diğer kısmın vücut kendi üretemeyip besinler aracılığı ile dışardan almaya ihtiyaç duymaktadır. Bu tür yağ asitleri elzem yağ asitleri olarak bilinmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri olarak bilinen omega6 (n-6) ve omega-3 (n-3) elzem yağ asitleridir. Omega 3 yağ asitleri antiinflamatuvar yönde etki gösterirken omega6 yağ asitleri inflamasyon artırıcı yani proinflamatuvar etki göstermektedir (Çalık, 2023). Batı tipi diyetle omega 6 yağ asidi tüketiminin, omega 3 yağ asidi tüketiminden daha fazla olduğu bilinmektedir. Omega-6 yağ asidi içeren besinlere baktığımızda soya, mısırozü, aspir, fındık ve ayçiçek yağlarını görürken, Omega-3 yağ asidi içeren besinlere baktığımız da yeşil yapraklı sebzeleri, keten tohumu, uskumru, sardalye ve ringa gibi yağlı balıkları görmekteyiz (Aksoy, 2016).

Diyetle alınan linoleik asit (n-6) alımının artışı IL-8 salınımını arttırarak inflamasyonu tetiklemektedir. Bu durum inflamatuvar akne lezyonları ile ilişkilendirilmiştir (Makrantonaki ve ark., 2011). Diğer yandan, diyetle linolenik asit (n-3) alımının artışı inflamatuvar reaksiyonları engellemektedir. Böylece n-3 alımı IGF-1 seviyelerini düşürmekte ve sebasöz foliküllerin hiperkeratinizasyonunu azaltmaktadır. Diyetle alınan n-6 yağ asidi alım düzeyinin azaltılıp n-3 yağ asidi alım düzeyinin arttırılması ile akne oluşumunun azaltılabileceği belirtilmiştir (Jappe, 2003).

Akne hastalarında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, omega-3 yağ asitleri alan grupta kontrol grubuna göre noninflamatuvar, inflamatuvar lezyon sayıları ve akne şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (Jung ve ark., 2014).

Diğer yandan beslenme örüntüsünde doymuş yağ asidi alım oranı akne oluşumunu etkileyen mekanizmaları tetiklemektedir. Doymuş yağ asidi oranı yüksek olan bir diyet IGF-1 konsantrasyonunu yükseltirken, doymuş yağ asidi oranı düşük bir diyet IGF-1 ve androjen konsantrasyonunu azaltmakta, SHBG konsantrasyonunu arttırmaktadır (Kaaks ve diğ., 2003).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu çalışma 30 Mart 2023-30 Ekim 2023 tarihleri arasında yapılmış kesitsel tipte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Çalışma Grubu

Çalışmanın evrenini, Konya ilinde yer alan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesinin Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na 30 Mart-30 Temmuz 2023 tarihleri arasında başvurmuş, çalışmaya gönüllü seçilmiş 18-65 yaş aralığında, 0,3 mg/kg oral izotretinoin tedavisi alan ve tedaviye en az 3 ay devam eden 60 akne vulgarisli hasta oluşturdu. Bu hastaların 30'u sadece izotretinoin tedavisi alan ve 30'u da izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet uygulanan hasta grubu olarak ikiye ayrıldı. Gruplar kendi içerisinde Grup 1 ve Grup 2 olarak adlandırıldı;

Grup 1; Akne vulgarisli hastalara 3 aylık oral izotretinoin tedavisiyle (0,3 mg/kg/gün) birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı, düşük glisemik yüklü bir diyet uygulandı.

Grup 2; Akne vulgarisli hastalara sadece 3 aylık oral izotretinoin tedavisi (0,3 mg/kg/gün) uygulandı.

Hastalardan tedavi için alınan tam kan ve biyokimyasal tetkik sonuçları başvuru anında, tedavinin 1. ayında ve tedavinin 3. ayında kayıt edildi. Grupların hemogram değerlerinden Sİİ (nötrofil x trombosit/lenfosit) değeri kayıt edildi.

3.2.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Akne vulgarisli olmak

3.2.2. Araştırmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- 65 yaşından büyük olmak
- Gönüllü olmamak
- Anket sorularını eksik cevaplamak
- Son 3 ay içinde herhangi bir ilaç kullanmak
- Kanseri olmak

- Herhangi bir enfeksiyonu olması
- Hematolojik hastalığı olan
- Kalp yetmezliği olan
- Kronik hastalığı olan
- Hemogloblin düzeyi düşük veya yüksek olmak
- Kafa içi basınç artışı sendromu olması
- Baş ağrısı olması

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Anket formu

Veriler Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesinin Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran gönüllü akne vulgarisli hastalardan yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Tüm katılımcılara çalışma hakkında sözel bilgi verilip “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” kullanılarak yazılı onayları alınmıştır.

Çalışma sırasında kullanılacak olan anket formu literatür verileri ışığında özgün olarak düzenlenmiştir. Araştırmaya katılan gönüllülerin cinsiyet, yaş, eğitim durumu, meslek, ailede akne varlığı, ilaç kullanım durumu gibi demografik ve genel soruları içermektedir. Süt tüketimi ile ilgili bilgileri tespit etmek amacıyla sorulan; süt sevgisi, süt tüketim sıklığı, hangi sütü tercih ettiği gibi soruları içermektedir. Aynı zamanda beslenme durumları hakkında fikir sahibi olmak için günlük beslenmesinin ağırlıklı olarak hangi besin grubunu içerdiği ve akneyi tetikleyen besinleri içeren soruları da içermektedir.

3.3.2. Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ)

Sistemik immün inflamasyon indeksi(Sİİ), tam kan sayımı parametreleri kullanılarak hesaplanan, basit, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli bir biyobelirteçtir. Periferik kandaki platelet sayısı \times nötrofil sayısı/lenfosit sayısı ($P \times N/L$) formülü ile hesaplanmaktadır (Hu ve ark., 2014).

Bu indeks 2014 yılından beri özellikle onkoloji alanında olmak üzere birçok inflamatuvar hastalık aktivitesi, inflamasyon ve prognoz ölçüsü olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 2014'te hepatoselüler karsinomda kötü prognoz göstergesi olarak raporlanmış olup çok sayıda

malignite çalışmasında prognostik amaçla kullanılmaya başlanmıştır (Hu ve ark.,2014; Sun ve ark., 2019).

Sİİ yakın zamanda dermatolojide de araştırılmıştır ve şu ana kadar sadece psoriasis,akne vulgaris ve Behçet hastalığı aktivitesinde ilişkisi rapor edilmiştir (Tanacan ve ark.,2021; Dincer Rota ve Tanacan,2021).

3.4. Araştırmanın Etik Boyutu

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 8 Mart 2023 tarihinde 2023/1051 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan 30 Kasım 2023 tarihinde onaylanmıştır.

3.5. Araştırmanın İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler R 4.3.1 (R Core Team,2023) programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ya da medyan(Q1-Q3),frekans ve yüzde istatistikleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi, sayısal değişkenlerin analizinde t testi, karma etki modelleri (mixed effects models) kullanılmıştır. Posthoc karşılaştırmalarda en küçük kareler ortalamaları kullanılmıştır. $P < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya akne vulgaris tanısı ile oral izotretinoin tedavisi alan hastaların yaşları 18-65 yaş arasında olup, yaş ortalaması 26.10 ± 6.12 idi.

Tablo 4.1. Akne vulgarisli bireylerde grupların genel özelliklerine göre dağılımı. (n:60)

Değişken	Diyet+ilaç(n:30)		İlaç (n:30)		p	
	N	%	N	%		
Cinsiyet	Erkek	2	6.7	4	13	0.67
	Kadın	28	93	26	87	
Eğitim Durumu	İlköğretim	3	10	3	10	0.30
	Lise Mezunu	10	33	4	13	
	Üniversite	16	53	22	73	
	Yüksek L./Doktora	1	3.3	1	3.3	
Meslek	Ev Hanımı	6	50	5	42	0.99
	Memur	1	8.3	2	17	
	Serbest Meslek	5	42	5	42	
Ailede Akne Varlığı	Var	20	67	19	63	0.79
	Yok	10	33	11	37	

Tablo 4.1. incelendiğinde çalışmaya akne vulgaris tanısı ile oral izotretinoin tedavisi alan hastalardan 54'ü (%90) kadın ve 6'sı (%10) erkek olmak üzere toplam 60 birey dahil edildi. Bu hastaların 30'una oral izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet uygulanmış olup diğer 30 hastaya ise sadece oral izotretinoin tedavisi uygulandı. Diyet+ilaç grubu hastaların 3'ü (%10) ilköğretim mezunu iken 16'sı (%53) lise mezunu, 10'u (%33) yüksekokul ve 1'i (%3.3) yüksek lisans mezunuydu. İlaç grubu hastaların 3'ü (%10) ilköğretim mezunu iken 22'si (%73) lise mezunu, 4'ü (%13) ve 1'i (%3.3) yüksek lisans mezunuydu.

Diyet+ilaç grubu hastaların mesleklerine bakıldığında 6'sı (%50) ev hanımı iken 1'i (%8.3) memur ve 5'i (%42) serbest meslekti. İlaç grubu hastaların 5'i (%42) ev hanımı iken, 5'i (%17) memur ve 5'i (%42) serbest meslekti.

Diyet+ilaç grubu hastaların birinci dereceden ailesinde akne varlığına bakıldığında 20'sinde (%67) akne var olup 10'unda (%33) yoktu. İlaç grubu hastaların birinci dereceden ailesinde akne varlığına bakıldığında 19'unda (%63) akne var olup 11'inde (%37) yoktu.

Tablo 4.2. Akne vulgarisli hastalarda süt tüketimi durumu.

Değişken		Diyet+ilaç (n:30)		İlaç (n:30)		p
		N	%	N	%	
Süt Tercihi	Erkek	19	63	16	53	0.43
	Kadın	11	37	14	47	
Süt Tüketim Sıklığı	Günde 1-2	16	84	12	75	0.68
	Haftada 1-2	3	16	4	25	
Sütün Kaynağı	İnek	17	89	15	94	0.99
	Koyun	2	11	1	6.3	
Sütün Yağ Oranı	Tam	14	74	11	69	0.99
	Yarım	5	26	5	31	
Sütün Geçirildiği Isıl İşlem	Açık	1	5.3	0	0	0.86
	Farketmez	10	53	10	63	
	Pastorize	8	42	6	38	

Tablo 4.2. 'de diyet+ilaç grubu hastaların süt tüketim durumlarına bakıldığında; süt içmeyi 19'u (%63) sevmekte olup 11'i (%37) sevmemektedir. Süt tüketim sıklıkları 16'sı(%84) günde 1-2 defa, 3'ü (%16) haftada 1-2 defa tüketmektedir. Hangi sütü tükettikleri sorulduğunda 17'sinin (%89) inek sütü, 2'sinin (%11) koyun sütü tükettiği bulundu.

Tablo 4.3. Akne oluşumunu tetikleyen besinler(diyet+ilaç grubu).

Değişken	Diyet+ilaç Grubu(n:30)					
	Arttırıyor		Azaltıyor		Etkisiz	
	N	%	N	%	N	%
Kuruyemişler	16	53	0	0	14	47
Çikolata	8	27	0	0	22	73
Süt	20	67	0	0	10	33
Kızartmalar	22	73	1	3.3	7	23
Cips	25	83	0	0	5	17
Bisküvi, kek, kraker vb. gibi paketlenmiş ürünler	6	20	3	10	21	70
Hamburger, pide, lahmacun, pizza vb.	18	60	0	0	12	40
Kahve	12	40	2	6.7	16	53

Tablo 4.3.' e akneyi tetikleyen besinlere bakıldığında diyet+ilaç grubu hastalarda 16'sı (%53) kuruyemişlerin, 8'i (%27) çikolatanın ve 20'si (%67) sütün , 22'si (%73) kızartmaların, 25'i (%83) cipsin ve 6'sı (%20) bisküvi, kek, kraker vb. gibi paketlenmiş ürünlerin , 12'si (%40) kahvenin, 18'i (%60) hamburger, pide, lahmacun, pizza vb gıdaların akneyi artırdığını söyledi.

Tablo 4.4. Akne oluşumunu tetikleyen besinler(ilaç grubu).

Değişken	İlaç Grubu(n:30)					
	Arttırıyor		Azaltıyor		Etkisiz	
	N	%	N	%	N	%
Kuruyemişler	17	57	0	0	13	43
Çikolata	10	33	0	0	20	67
Süt	14	47	0	0	16	53
Kızartmalar	18	60	1	3.3	11	37
Cips	27	90	0	0	3	10
Bisküvi, kek, kraker vb. gibi paketlenmiş ürünler	5	17	3	10	22	73
Hamburger, pide, lahmacun, pizza vb.	16	53	0	0	14	47
Kahve	12	40	2	6.7	16	53

Tablo 4.4.' e akneyi tetikleyen besinlere bakıldığında ilaç grubu hastalarda 17'si (%57) kuruyemişlerin, 10'u (%33) çikolatanın, 14'ü (%47) sütün, 18'i (%60) kızartmaların, 27'i (%90) cipsin ve 5'i (%17) bisküvi, kek, kraker vb. gibi paketlenmiş ürünlerin , 12'si (%40) kahvenin ve 16'sı (%53) hamburger, pide, lahmacun, pizza vb. gıdaların akneyi artırdığını söyledi.

Tablo 4.5. Hastaların serum lipid düzeylerinin aylık ortalamaları.

Değişken	Diyet+ilaç (n:30)		p	İlaç (n:30)		p
	İlk	1.Ay		İlk	1.Ay	
Total Kolesterol (mg/dL)	170.54±36.38	183.27±41.7	0.017	142.07±39.65	173.17±37.50	0.000
HDL Kolesterol (mg/dL)	52.63±11.58	51.33±12.15	0.429	49.50±12.31	46.40±8.39	0.062
LDL Kolesterol (mg/dL)	85.07±23.75	94.57±29.87	0.0003	78.97±22.49	92.93±23.42	0.000
Trigliserid (mg/dL)	92.27±41.69	101.40±51.11	0.329	112.30±46.91	135.53±71.39	0.015

Laboratuvar parametrelerine ait veriler 2 grup olacak şekilde tedavi öncesi, tedaviden 1 ay ve 3 ay sonraki kan değerlerine göre 60 akne vulgarisli hasta üzerinden düzenlendi.

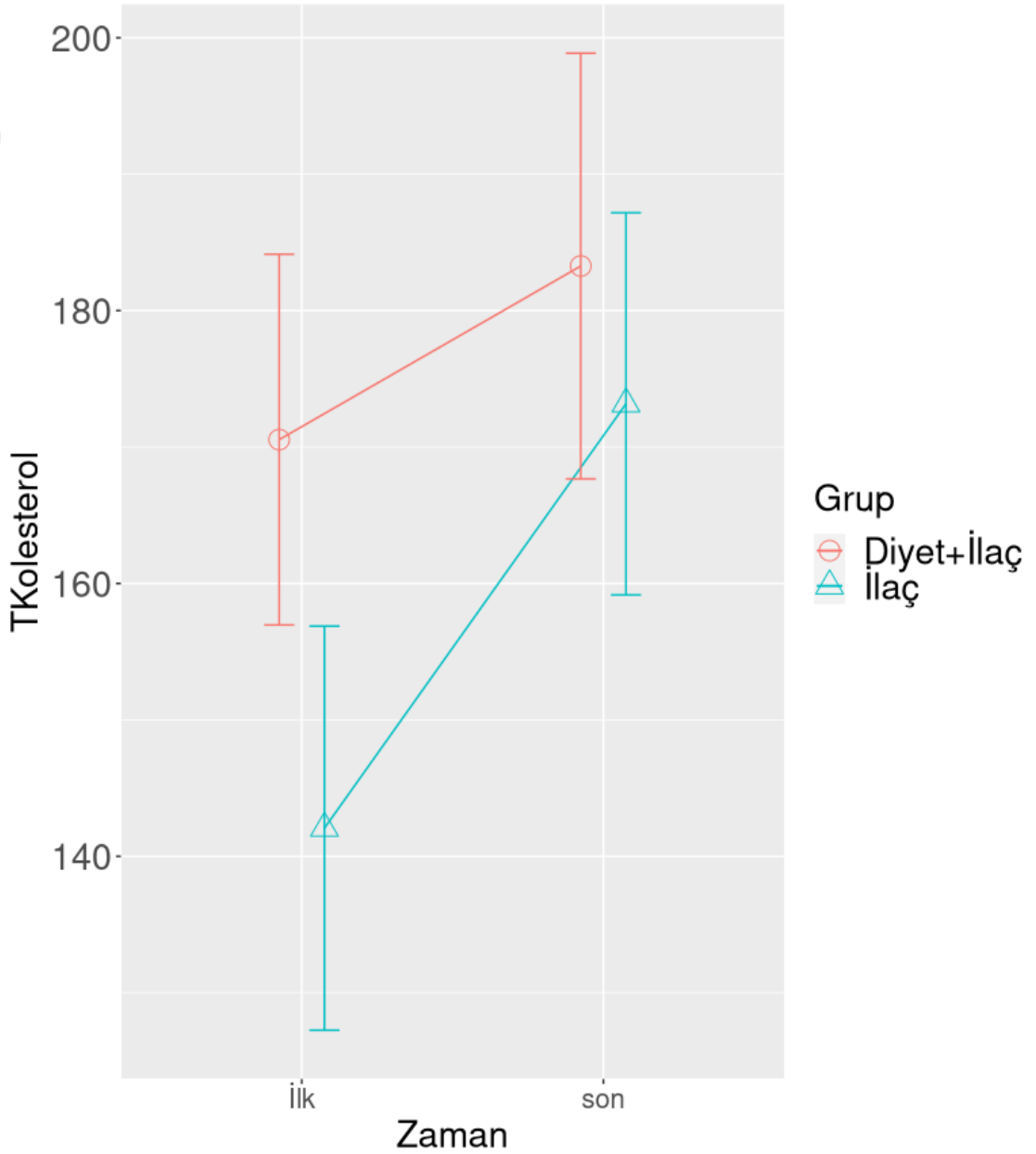
Tablo 4.5.'de diyet+ilaç grubunda tedavi öncesi Total kolesterol değerlerinin ortalaması 170.54±36.38 mg/dL olup tedavinin 1.ayında 183.27±41.78 mg/dL olarak artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Tedavi öncesi LDL kolesterol değerlerinin ortalaması 85.07±23.75 mg/dL olup tedavinin 1.ayında 94.57±29.87 mg/dL olarak artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Diyet+ilaç grubunda tedavi öncesi HDL ve Trigliserid ölçümlerinin ortalaması sırasıyla 52.63±11.58 mg/dL ve 92.27±41.69 mg/dL olarak bulundu. Tedavinin 1.ayında ölçülen bu değerlerin ortalamalarının tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

İlaç grubunda tedavi öncesi HDL ölçümlerinin ortalaması 49.50±12.31 mg/dL olarak bulundu. Tedavinin 1.ayında ölçülen bu değerlerin ortalaması tedavi öncesi değerlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

İlaç grubunda tedavi öncesi total kolesterol değerlerinin ortalaması 142.07 ± 39.65 mg/dL olup tedavinin 1. ayında 173.17 ± 37.50 mg/dL olarak değişmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Tedavi öncesi LDL kolesterol değerlerinin ortalaması 78.97 ± 22.49 mg/dL olup tedavinin 1. ayında 92.93 ± 23.42 mg/dL olarak arttı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Tedavi öncesi Trigliserid değerlerinin ortalaması 112.30 ± 46.91 mg/dL olup tedavinin 1. ayında 135.53 ± 71.39 mg/dL olarak arttı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Şekil 4.1. Hastalarda total kolesterol değerinin aylara göre değişimi.



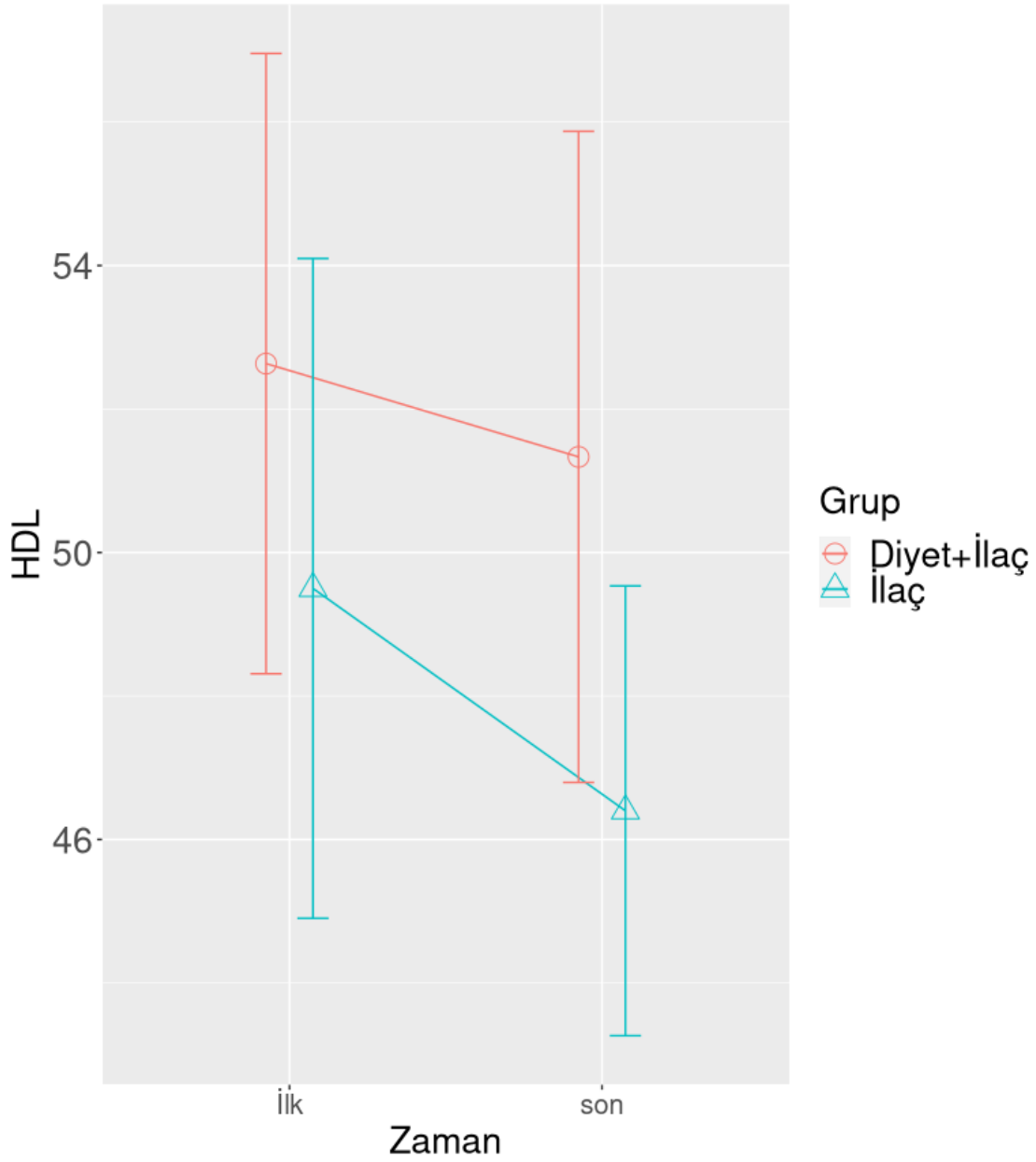
Şekil 4.1’de diyet+ilaç grubunda tedavi öncesi total kolesterol değeri tedavinin 1.ayına göre daha düşük çıktı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). İlaç grubunda tedavi öncesi total kolesterol değeri tedavinin 1.ayına göre daha düşük çıktı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4.6. Hastalarda total kolesterol değerlerinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.

	Zaman	P
(Diyet+İlaç) - İlaç	İlk	0.006
(Diyet+İlaç) - İlaç	1.Ay	0.318

Tablo 4.6.’ya bakıldığında iki grupta tedavi öncesi total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında ilaç grubunun diyet+ilaç grubundan daha düşük total kolesterol değeri olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). İki grubun tedavisinde 1 ay içerisinde total kolesterol artışları karşılaştırıldığında ilaç grubunun kolesterol değerindeki artış diyet+ilaç grubundan daha fazla oldu ve ikisinin total kolesterol değerleri birbirine yaklaşık değerlere ulaştı,1.ay sonrasında total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Şekil 4.2. Hastalarda HDL kolesterol değerinin aylara göre değişimi.

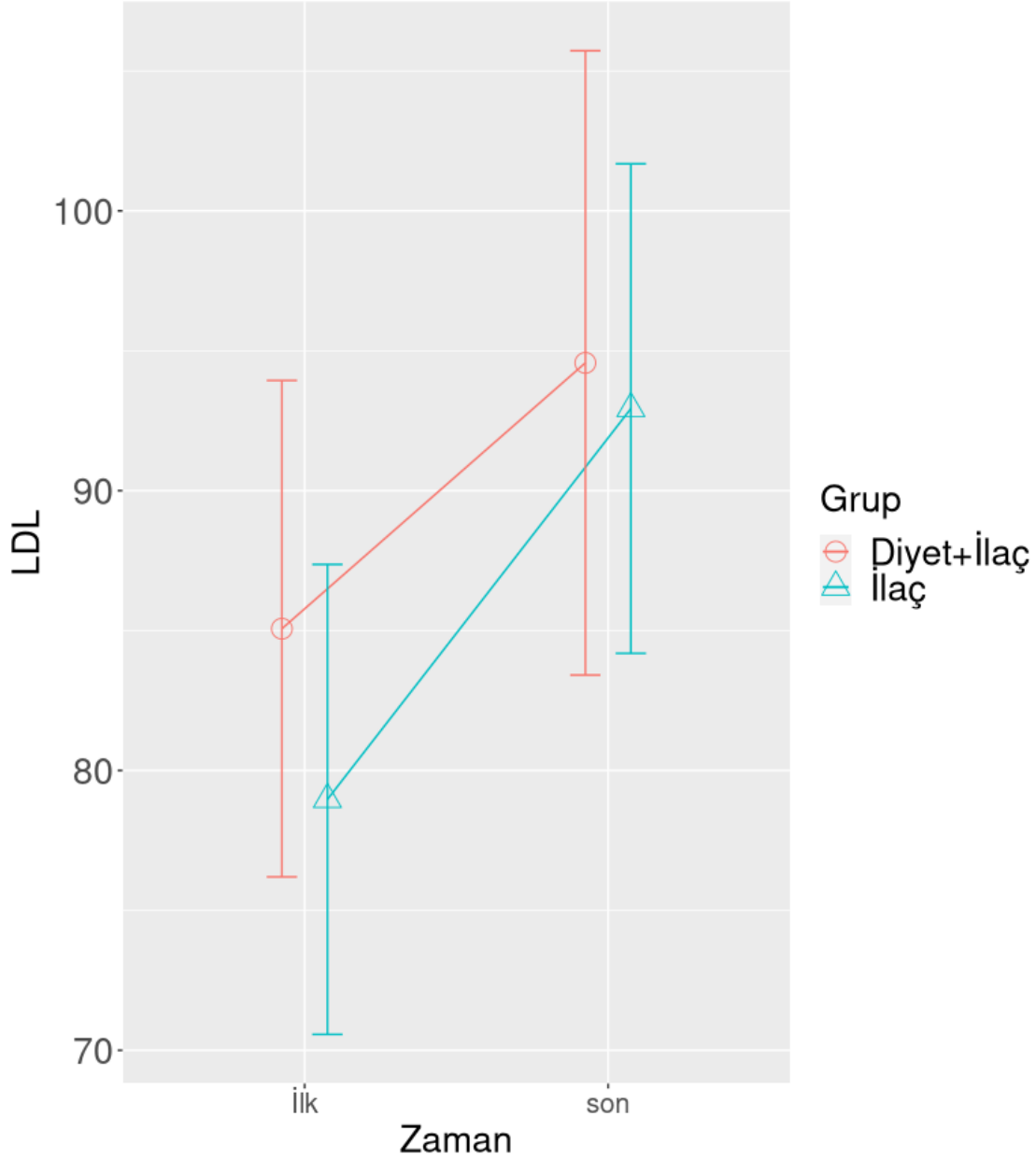


Çalışmaya katılan akne vulgarisli hastalarda iki grubun da aylara göre HDL kolesterol ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$). Ancak iki grubun tedavisinde 1 ay içerisinde HDL kolesterol düşüşleri karşılaştırıldığında ilaç grubunun HDL kolesterol değerindeki düşüş diyet+ilaç grubundan daha fazla oldu.

Tablo 4.7. Hastalarda HDL kolesterol değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Grup	Zaman	p
(Diyet+İlaç) - İlaç	İlk	0.283
(Diyet+İlaç) - İlaç	1.Ay	0.093

Şekil 4.3. Hastalarda LDL kolesterol değerinin aylara göre değişimi.



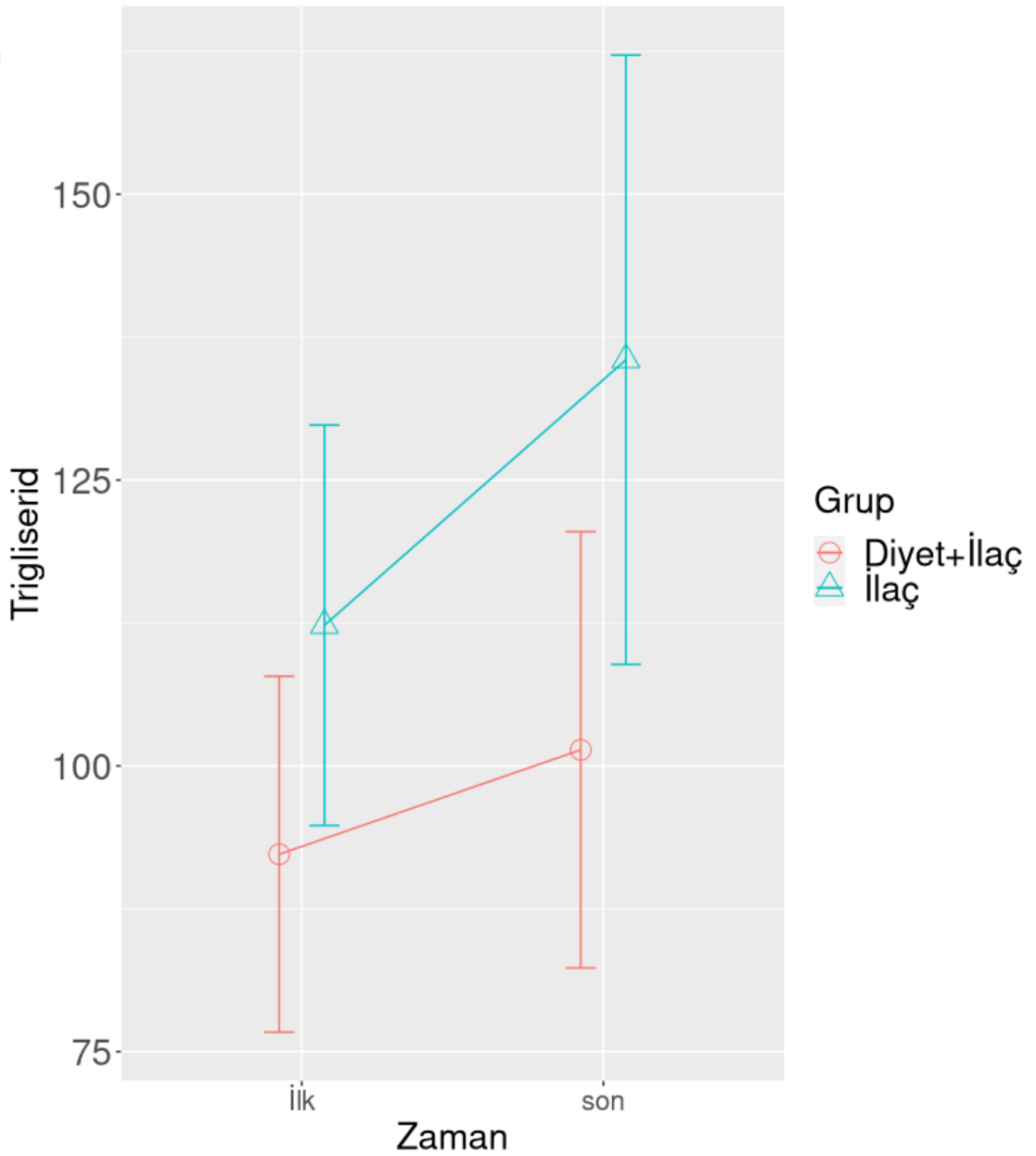
Çalışmaya katılan akne vulgarisli hastalarda iki grubun da aylara göre LDL kolesterol ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Hastaların tedavilerinde aylara göre LDL kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması.

Zaman	Grup	P
İlk-1.ay	Diyet+İlaç	0.003
İlk-1.ay	İlaç	0.000

Ancak Tablo 4.8.'de diyet+ilaç grubu LDL kolesterol değerinde tedavinin 1. ayında tedavi öncesi değere göre artış oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). İlaç grubu LDL kolesterol değerinde tedavinin 1. ayında tedavi öncesi değere göre artış oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Şekil 4.4. Hastalarda trigliserit değerinin aylara göre değişimi.



Şekil 4.4. 'e bakıldığında ilaç grubunun trigliserid değerinde tedavinin 1. ayında tedavi öncesi değere göre artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Diyet+ilaç grubu trigliserid değerinde tedavinin 1. ayında tedavi öncesi değere göre artış oldu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Hastalarda tedavilerinde aylara göre trigliserit düzeylerinin değişiminin karşılaştırılması.

	Grup	P
İlk-1.ay	Diyet+İlaç	0.329
İlk-1.ay	İlaç	0.015

Tablo 4.10. Hastalarda trigliserit değerlerinin aylara göre gruplar arasında karşılaştırılması.

	Zaman	P
(Diyet+İlaç) - İlaç	İlk	0.154
(Diyet+İlaç) - İlaç	1.Ay	0.016

Tablo 4.10.'a bakıldığında iki grupta tedavi öncesi trigliserid değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). İki grubun tedavisinde 1 ay içerisinde trigliserid artışları karşılaştırıldığında ilaç grubunun trigliserid değerindeki artış diyet+ilaç grubundan daha fazla oldu ve 1.ay sonrasında trigliserid değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4.11. Hastaların TSH ölçümlerinin aylık ortalamaları.

Değişken	Diyet+ilaç (n:30)		p	İlaç (n:30)		p
	İlk	1.Ay		İlk	1.Ay	
TSH (µIU/mL)	1.96±1.20	2.03±1.06	0.554	1.12±0.60	1.64±0.65	0.000

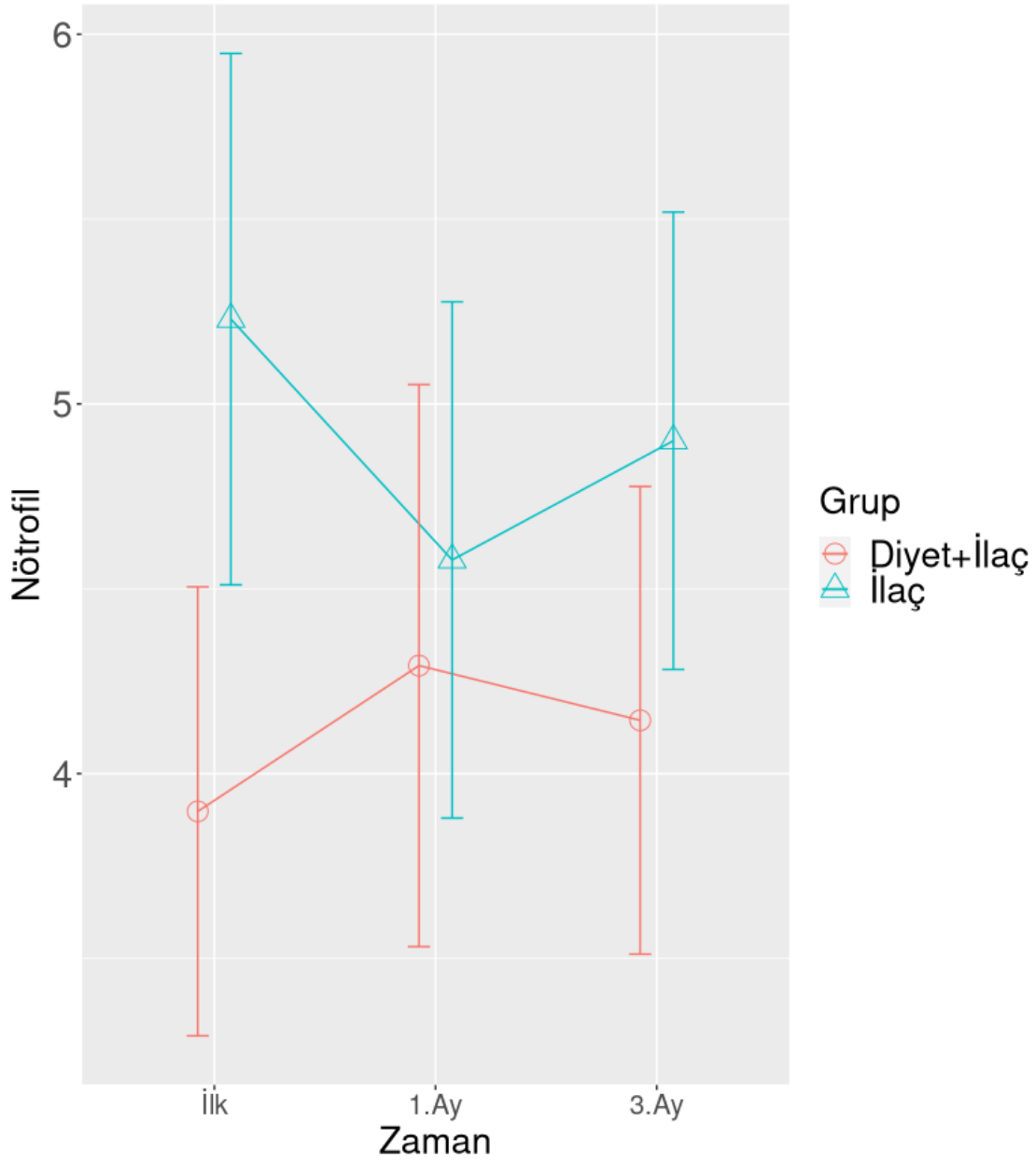
Tablo 4.11.'de TSH değeri ortalaması diyet+ilaç grubunda tedavi öncesi 1.96±1.20 µIU/mL iken tedavinin 1.ayında 2.03±1.06 µIU/mL oldu ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p >0,05).

İlaç grubunda tedavi öncesi TSH değeri ortalaması 1.12±0.60 µIU/mL olup tedavinin 1.ayında 1.64±0.65 µIU/mL olarak değişti ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0,05).

Tablo 4.12. Hastaların nötrofil, lenfosit, trombosit sonuçlarının aylara göre ortalamaları.

	Diyet+ilaç (n:30)			İlaç (n:30)		
	İlk	1.Ay	3.Ay	İlk	1.Ay	3. Ay
Nötrofil	3.90±1.63	4.29±2.04	4.14±1.69	5.23±1.93	4.58±1.87	4.90±1.66
Lenfosit	2.56±0.75	2.49±0.66	2.48±0.46	2.69±0.74	2.62±0.68	2.67±1.33
Trombosit	293.10±56.77	298.63±56.76	296.43±58.97	269.80±73.30	275.13±73.09	280.40±86.78

Şekil 4.5. Hastalarda nötrofil düzeyinin aylara göre değişimi.



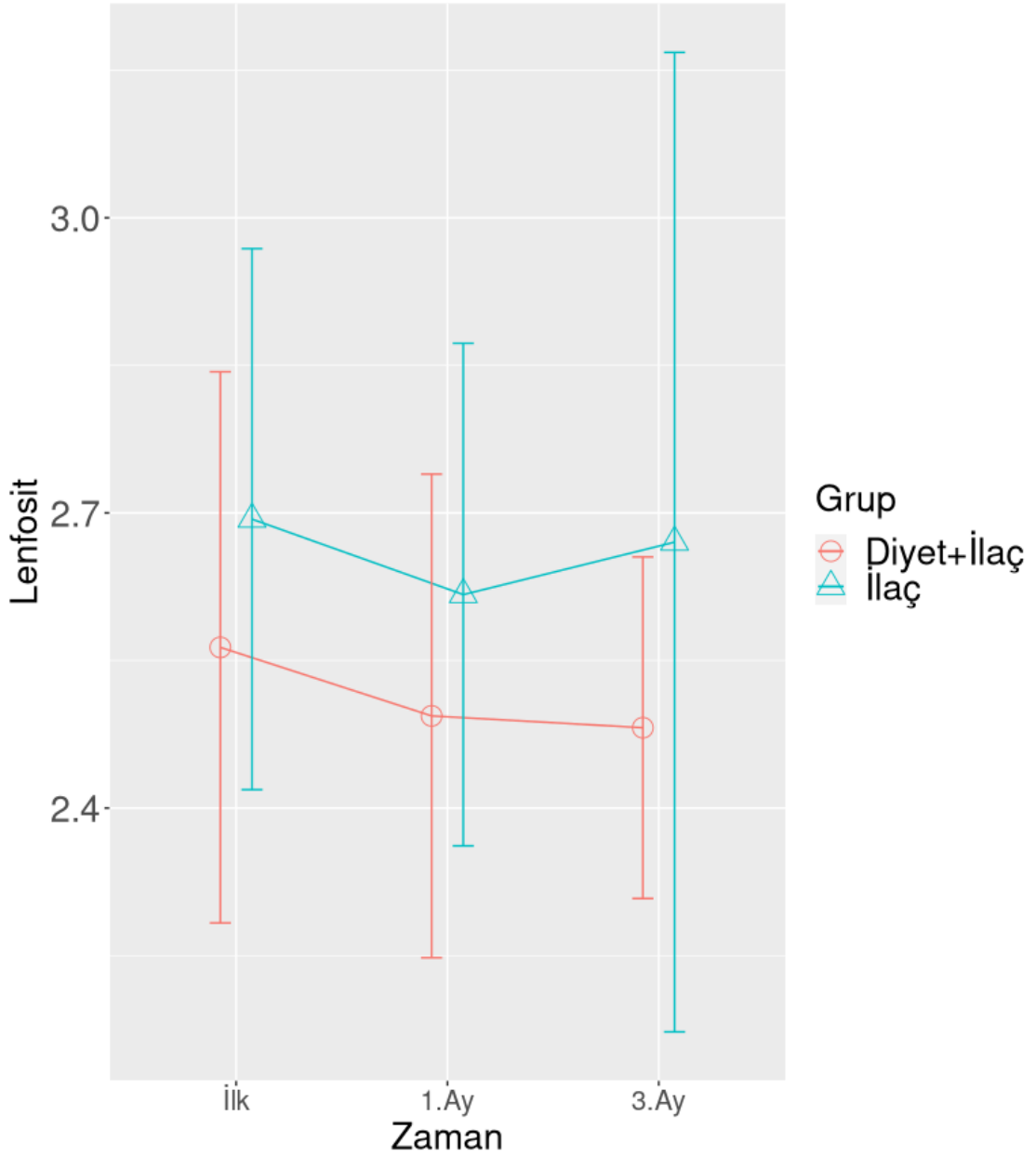
Çalışmaya katılan akne vulgarisli hastalarda iki grubun da aylara göre nötrofil ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Hastalarda nötrofil düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.

	Zaman	P
(Diyet+İlaç) - İlaç	İlk	0.005
(Diyet+İlaç) - İlaç	1.Ay	0.541
(Diyet+İlaç) - İlaç	3.Ay	0.108

Tedavi öncesi iki grubun nötrofil ölçümleri kıyaslandığında ilaç grubunun nötrofil değeri, diyet+ilaç grubunun nötrofil değerinden yüksek çıktı ($p < 0,05$).

Şekil 4.6. Hastalarda lenfosit düzeyinin aylara göre değişimi.



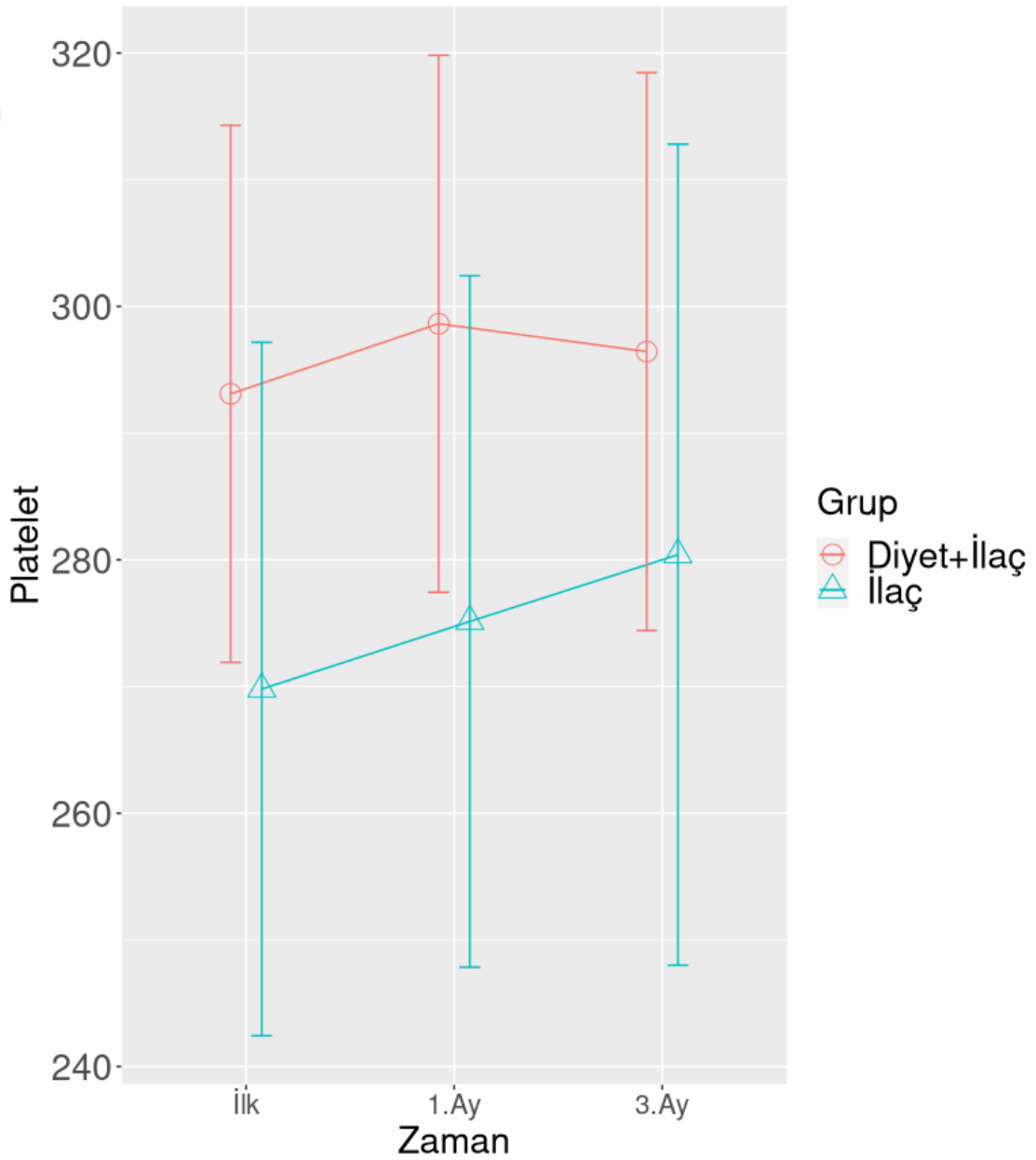
Çalışmaya katılan akne vulgarisli hastalarda iki grubun da aylara göre lenfosit ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.14. Hastalarda lenfosit düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.

	Zaman	P
(Diyet+İlaç) - İlaç	İlk	0.537
(Diyet+İlaç) - İlaç	1.Ay	0.560
(Diyet+İlaç) - İlaç	3.Ay	0.372

Tedavi öncesi, tedavinin 1.ayını ve 3.ayında iki grubun lenfosit ölçümleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$).

Şekil 4.7. Hastalarda platelet düzeyinin aylara göre değişimi.



Şekil 1’de çalışmaya katılan akne vulgarisli hastalarda iki grubun da aylara göre platelet ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Hastalarda platelet düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.

	Zaman	P
(Diyet+İlaç) - İlaç	İlk	0.192
(Diyet+İlaç) - İlaç	1.Ay	0.188
(Diyet+İlaç) - İlaç	3.Ay	0.368

Tablo 4.16. Hastaların Sİİ ve NLR oranlarının aylara göre ortalamaları.

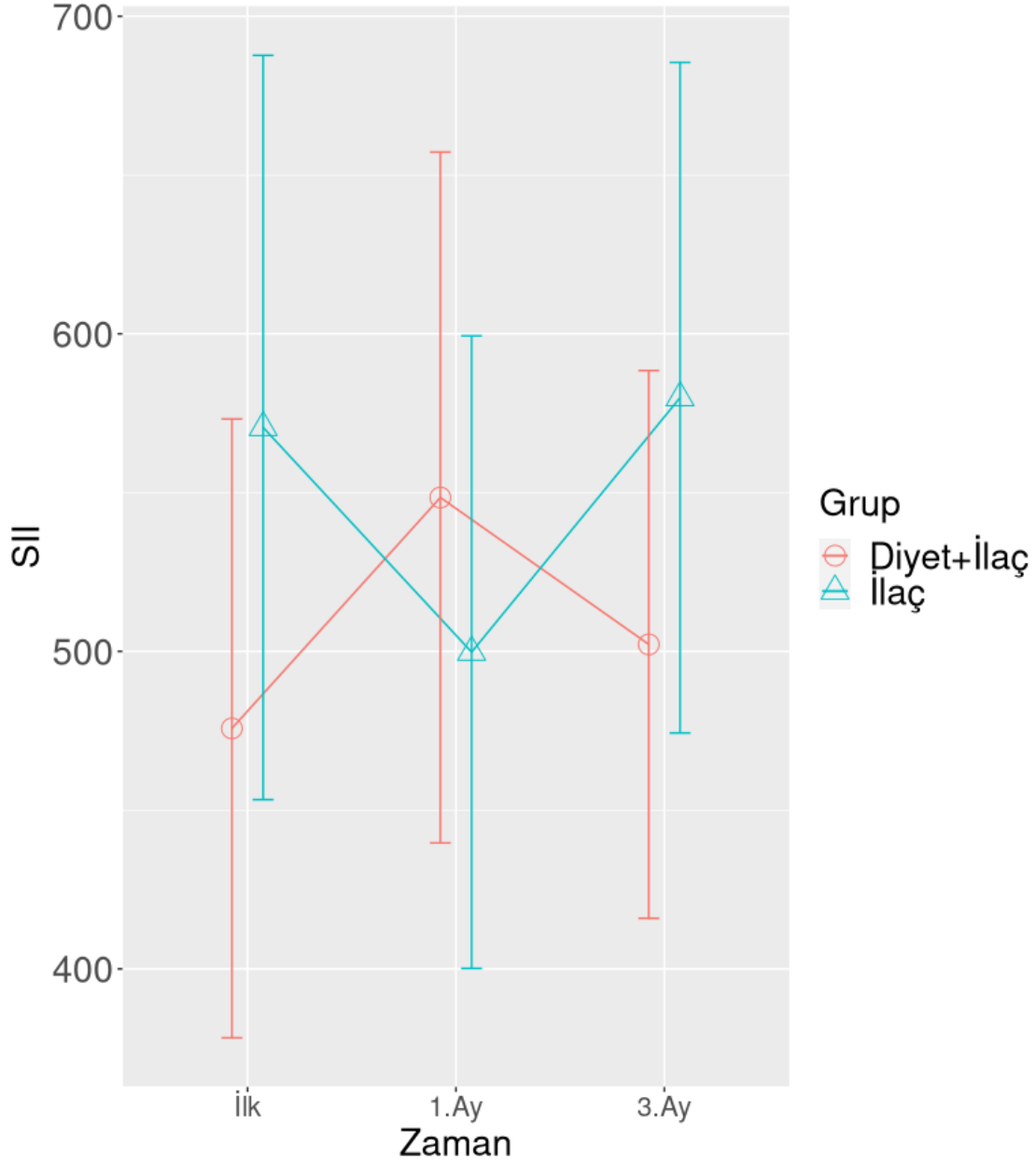
	Diyet+ilaç (n:30)			İlaç (n:30)		
	İlk	1.Ay	3.Ay	İlk	1.Ay	3. Ay
Sİİ	475.72±260.95	548.44±291.29	502.18±230.96	570.49±313.86	499.75±266.74	579.88±282.75
NLR	1.69±1.06	1.83±0.91	1.71±0.71	2.05±0.86	1.81±0.76	2.08±0.85

Tablo 4.17. Hastalarda Sİİ düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.

	Grup	P
İlk - 1.Ay	Diyet+İlaç	0.308
İlk - 3.Ay	Diyet+İlaç	0.854
İlk - 1.Ay	İlaç	0.327
İlk - 3.Ay	İlaç	0.980

Çalışmamızda, diyet+ilaç grubunda tedavi öncesinde akne vulgarisli hastalarımızın Sİİ değerleri, 3.ayın sonundaki Sİİ değerlerine göre düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Sadece izotretinoin tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre 1. ayın sonunda Sİİ' de düşüş gözlemlendi. Ama tedavide 3. ayın sonunda Sİİ değerinde tekrar artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Şekil 4.8. Hastalarda Sİİ değerlerinin aylara göre değişimi.

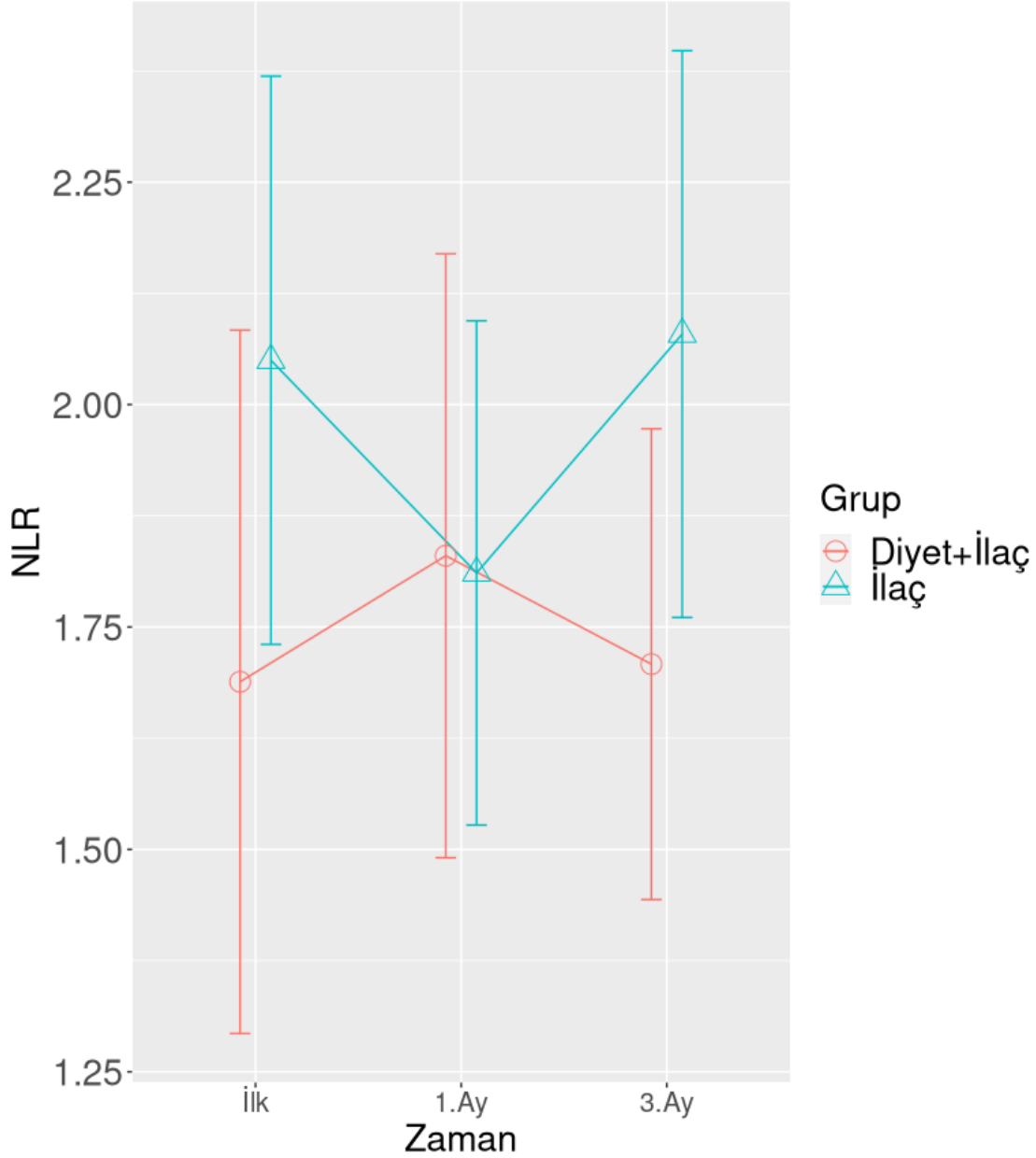


Tablo 4.18. Hastalarda NLR düzeyinin aylara göre değişiminin karşılaştırılması.

	Grup	P
İlk - 1.Ay	Diyet+İlaç	0.669
İlk - 3.Ay	Diyet+İlaç	0.992
İlk - 1.Ay	İlaç	0.322
İlk - 3.Ay	İlaç	0.983

Çalışmamızda, diyet+ilaç grubunda tedavi öncesinde akne vulgarisli hastalarımızın NLR değerleri, 3.ayın sonundaki NLR değerlerine göre düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Sadece izotretinoin tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre 1. ayın sonunda NLR' de düşüş gözlemlendi. Ama tedavide 3. ayın sonunda NLR değerinde tekrar artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Şekil 4.9. Hastalarda NLR değerlerinin aylara göre değişimi.



5.TARTIŞMA

Bu çalışmada farklı eğitim düzeylerindeki 18 yaş ve üzeri akne vulgaris şikâyeti olan bireylerde oral izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı bir diyetin kan bulguları üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı akne vulgaris tedavisinde oral izotretinoin tedavisiyle süt ve süt ürünlerinden kısıtlı, düşük glisemik yüklü diyetin kan bulgularına ve sistemik immün-inflamasyon indeksi(Sİİ) düzeyleri üzerine etkinliğinin değerlendirmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Akne; genetik yatkınlık, anormal keratinizasyon, sebace bezlerin androjen uyarımının artması, C. Acnes ile kolonizasyon ve diyetin etyolojisinde yer aldığı pilosebace folikülleri etkileyen kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (Greydanus ve ark., 2021).

Akne tedavisinde topikal ve sistemik çok sayıda tedavi seçenekleri de olup yakın tarihli Kanada, Amerika ve Avrupa klinik uygulama kılavuzları, orta ile şiddetli akne tedavisi için oral izotretinoin kullanılmasını önermişlerdir (Fallah ve Rademaker, 2021).

Oral izotretinoin, şiddetli veya konvansiyonel tedavilere dirençli akne kullanılabildiği, akne patogeneziindeki tüm basamakları olumlu yönde etkileyen en etkili tedavi ajanıdır (Brzezinski ve ark.,2017; Zaenglein, 2018). 1982'de akne vulgaris tedavisi için onaylanan oral izotretinoin (13- cis - retinoik asit), akne lezyon sayısını azaltmada plasebo ve oral antibiyotiklere göre üstünlüğünü doğrulayan birkaç randomize kontrollü çalışma ile akne için en etkili tedavi olmaya devam etmektedir (Vallerand ve ark., 2018). İzotretinoin iyi terapötik etkinliğe sahiptir ancak birçok sistemi etkileyecek çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (Brzezinski ve ark.,2017). En sık görülen yan etkisi deri ve mukozalarda ortaya çıkan kuruluksudur. Laboratuvar değişikliği olarak serum lipid düzeylerini ve karaciğer fonksiyon testlerini etkilemekle birlikte ön planda lipid değişiklikleri yer almaktadır (Georgala ve ark., 1997; Ataseven ve ark., 2013). İzotretinoinin serum TK, TG, LDL konsantrasyonlarını arttırdığı ve HDL'yi düşürdüğü bildirilmiştir(Ataseven ve ark., 2013). Fakat bu lipid değişikliklerinin sebebi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Georgala ve ark., 1997). Laboratuvar takibinin ne sıklıkta yapılacağı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Araştırmacılar bu konuda birbirine yakın önerilerde bulunmuşlardır (Zaenglein ve ark., 2016; Karadağ,2020). Bu önerilerin benzer olmasının sebebi, genellikle serum lipid düzeylerindeki değişikliklerin tedavinin ilk 2 ayında gözlenmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak lipid düzey değişikliklerindeki anlamlı farklılık ilk 3 ayda belirgin olarak görülmüştür.

Akne vulgaris şikayetiyle 3 ay boyunca izotretinoin kullanan hastalarda yapılan çalışmada, ortalama total kolesterol, LDL seviyeleri çalışmamızla uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmıştır (Metin ve ark., 2021). Başka bir çalışmada izotretinoin tedavisi altındaki hastaların tedavi başlangıcına göre tedavinin 3 ay içindeki ortalama kan parametrelerindeki değişimini incelendiğinde, ortalama total kolesterol, LDL değerleri anlamlı olarak artmış; ortalama HDL değeri ise anlamlı olarak azalmıştır (Önder ve Öztürk, 2020). Yapılan bir çalışmada 64'ü kadın, 46'sı erkek olan 110 oral izotretinoin kullanan akne vulgaris hastasında, tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak karşılaştırılmış ve total kolesterol, LDL, trigliserid değerlerinde anlamlı bir yükselme olduğu gösterilmiştir (Ataseven ve ark., 2013). Başka bir çalışmada da oral izotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli 20 erkek hastanın lipid profilleri tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 16. haftalarında incelenmiş, tedavi öncesine göre trigliserid değerinde %67, total kolesterol seviyesinde %16, LDL seviyesinde %22 yükselme, HDL seviyesinde ise %10 azalma bulunmuştur (Zech ve ark., 1983). Başka bir çalışmada 21'i kadın, 39'u erkek olan toplam 60 oral izotretinoin kullanan hastada, lipid düzeylerindeki değişim incelenmiş ve hastaların trigliserid, LDL ve total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, HDL seviyelerinde ise düşüş olduğu tespit edilmiştir (Bershad ve ark., 1985). Diğer bir çalışmada da total kolesterol, trigliserid, LDL değerlerinde tedavi başlangıcına göre tedavinin 1, 3, 6. aylarında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Tedavinin başlangıcına göre tedavinin 3. ayında ortalama HDL ve ortalama lenfositte istatistiksel anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (Akgüç, 2022).

Yapılan literatür incelemelerinde izotretinoin kullanımına bağlı total kolesterol, LDL seviyelerinde artışla beraber HDL seviyelerinde azalma gösterilmiştir (Bozkurt ve ark., 2002; Zane ve ark., 2006). Çeşitli çalışmalar bu sonuçları gösteriyor olsa da çok farklı örneklemeler kullanıldığından çalışmalar arasında farklılıklar olabilmektedir (Altman ve ark., 2002; Zane ve ark., 2006; Bener ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda da akne vulgarisli hastalarda iki grubun da aylara göre ölçümleri karşılaştırıldığında HDL kolesterolde azalma görülmüş ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerinde ise hem izotretinoin tedavisi alan grupta hem de izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta 1. ayın sonunda artış gözlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular diğer literatür çalışmalarıyla da uyumludur.

Bir araştırmada; oral izotretinoin tedavisi sırasında trigliserid düzeyleri en az 89 mg/dl artanlar (aşırı yanıt verenler) ve 9 mg/dl'den daha az değişenler (yanıt vermeyenler) olmak

üzere iki grup ailesel metabolik sendrom risk faktörleri açısından tek veya iki ebeveyn olarak incelenmiştir. Yapmış oldukları bu çalışmada aşırı yanıt verenlerin, yanıt vermeyenlere göre bir veya iki dislipidemik ebeveyne sahip olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada diğer yandan da aile ateroskleroz öyküsü olanların 0-3. ay LDL değişimi aile öyküsü olmayanların değişiminden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmayla birlikte ailesel yatkınlığın oral izotretinoin kullanan hastalarda serum lipid düzeylerindeki değişime yön verdiği gözlemlenmiştir(Rodondi ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda ise hastalara ailesel dislipidemik yatkınlık sorgulanmadığı için bu fark kıyaslanamamıştır.

Seçkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izotretinoin kullanan hastalarda, izotretinoinin inflamasyon üzerindeki etkisi ve MPV, NLR değerleri tedavinin başlangıcına göre 3.ayında incelenmiş ve anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Fakat platelet sayısında 3. ayda anlamlı artış belirlenmiştir (Seçkin ve ark., 2016). Yapılan başka bir çalışmada ortalama platelet sayısı anlamlı olarak 3. ayda yükselmiştir. Fakat bu anlamlı artış yalnızca 0-3 aylar arasında olmuştur; yani tedavi 3. aydan sonra devam ettiğinde, ortalama platelet sayısında artış değil, istatistiksel anlamsız bir düşüş mevcuttur (Aktaş, 2023). 70 hastayla yapılan bir çalışmada ise; 3 aylık izotretinoin tedavisi sonrasında platelet düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (Karadağ ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da 3 ay sonunda iki grupta da ortalama platelet sayılarında artış olmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Başka çalışmada tedavi sonrası beyaz küre ve nötrofil sayısının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (Michaëlsson ve ark., 1986). Friedman'ın yaptığı diğer bir çalışmada ise lökopeni ve nötropeni gelişen bir olgu bildirilmiştir (Friedman, 1987). Yine başka bir çalışmada izotretinoinin tedavisi sonrasında beyaz küre ve nötrofil sayısında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Özüguz ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da 3. ayın sonunda iki grupta da nötrofil ve lenfosit ve trombosit değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Konuyla ilgili oral izotretinoin kullanımına bağlı hemogram değerlerindeki değişimlerin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

İzotretinoin tedavisinin tiroid fonksiyon testleri üzerine olan etkisi henüz tam olarak kanıtlanamamışsa da birkaç vaka sunumu ve çalışmada izotretinoin tedavisinin tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir. 6 ay süresince 20 mg/gün izotretinoin kullanan 25 yaşında kadın hastada tedavi bitiminden 4 hafta önce yapılan tiroid fonksiyon testlerinde; TSH değerlerinde yükselme ve T4' de azalma, tedavi bitiminden 6 hafta sonra tekrarlanan

testlerde ise bu değerlerin normal sınırlarda olduğunu ve hastanın kilo artışı, içe kapanma ve menoraji şikayetlerinin düzeldiği bulunmuştur. Yazarlar tiroid fonsiyon testlerindeki değişikliklerin izotretinoin kullanımı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (Masood ve ark., 2011). Yapılan başka çalışmada 7 akne hastasına 12 hafta boyunca 1mg/kg/gün izotretinoin tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası T3 ve T4 seviyelerinde belirgin düşüş görülse de TSH seviyesi sabit kalmıştır. Aynı zamanda karaciğer enzim kontrolleri de yapılan hastaların sonuçlarında karaciğer enzimlerinde artış olduğu görülmüştür. Tiroid fonksiyon testlerinde bu değişikliklerin hepatik mikrozomal enzimlerin izotretinoin ile indüklenmesiyle kısmen açıklanabileceği belirtilmiştir (Marsden ve ark., 1984).

Yine başka bir çalışmada hastaların tedavi sonrası T3 ve T4 değerlerinde anlamlı değişiklik olmazken, TSH değerleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Mammadova, 2015). Daha önce sunulmuş vakalarda ve çalışmalarda izotretinoin tedavisinin T3, T4, TSH düzeylerindeki artış veya azalma gibi değişiklikler ilacın hepatik mikrozomal enzimleri indüklemesiyle, otoimmün olayları tetiklemesiyle veya retinoidlerin TSH sentezi ve sekresyonunu etkilemesiyle açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hem izotretinoin tedavisi alan grupta hem de izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta 1. ayın sonunda TSH değerinde artış gözlenmiş ve sadece izotretinoin tedavisi alan grupta bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). İzotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta 3. ayın sonunda TSH değerlerindeki artışın sadece izotretinoin tedavi grubuna göre daha az oluşunun diyetin etkisi olabileceğini söylemekle birlikte yinede bu konuda daha ileri bir yorum yapılabilmesi için daha çok hasta sayısı ile daha uzun süreli takiplerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Akne vulgariste çeşitli belirteçler geçmişten günümüze kadar kullanılmış olup henüz sistemik inflamasyonu değerlendiren kesin bir belirteç yoktur. Sİİ, tam kan sayımı parametreleri kullanılarak $P \times N/L$ formülü ile hesaplanan, son yıllarda sistemik inflamatuvar hastalıklarda kullanımı yaygınlaşan yeni bir indekstir. Diğer serum belirteçlerine kıyasla basit olma, düşük maliyetli olma ve rutin klinik şartlarında kolay ulaşılabilme gibi avantajlara sahiptir (Hu ve ark.,2014; Dincer Rota ve Tanacan,2021; Dincer ve Sezer,2022).

Şu ana kadar literatürde akne tedavisinde kullanılan izotretinoinin Sİİ üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada izotretinoin tedavisi öncesinde orta-şiddetli akne vulgarisli hastalarda nötrofil sayısı ve Sİİ düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.Üç aylık izotretinoin tedavisinden sonra

akne vulgaris hastalarındaki nötrofil sayısı sağlıklı kontrollerinkine benzer hale gelmiştir (Turan ve Metin, 2022).

Literatürde akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoin tedavisiyle birlikte inflamasyona neden olan süt ve süt ürünlerinden kısıtlı bir diyetin Sİİ üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir. Bilgilerimize göre çalışmamız, izotretinoin tedavisiyle birlikte inflamasyona neden olan süt ve süt ürünlerinden kısıtlı bir diyetin Sİİ üzerine olan etkilerinin birbirleriyle detaylı olarak karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta tedavi öncesinde akne vulgarisli hastalarımızın nötrofil sayısı ve Sİİ değerleri, 3.ayın sonundaki nötrofil sayısı ve Sİİ değerlerine göre düşük çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece izotretinoin tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesine göre 1. ayın sonunda Sİİ' de düşüş gözlenmiştir. Ama tedavide 3. ayın sonunda Sİİ değerinde tekrar artış gözlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnflamatuvar süreçlerin erken dönemde baskılandıktan sonra tekrar artış göstermesi veya dalgalı seyretmesine neden olan mekanizmalar ise şu an için aydınlatılmayı beklenen konular arasındadır ve konuyla ilgili daha çok hasta sayısı ile daha uzun süreli takiplerin değerlendirilmesi gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akne vulgarisli bireylerin izotretinoin tedavisi ve tedavinin yanında süt ve süt ürünü içermeyen bir beslenmeyle kan bulguları ve sistemik immün inflamasyon indeksi arasındaki değişimi saptamak amacı ile yürütülen bu çalışmanın sonuçları aşağıda özet olarak verilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların aylık ortalama serum lipid değerleri incelendiğinde hem izotretinoin tedavisi alan grupta hem de izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan her iki gruptaki hastaların total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış tespit edilmiştir. İzotretinoin tedavisini alan grupta artış daha fazla görülmüştür. Bu artış miktarının gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir. Bu artışın izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta daha az olma nedeninin diyet etkisi olduğu düşünülmüştür. İki grubun da aylara göre HDL kolesterol ölçümleri karşılaştırıldığında azalma görülmüş ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda hem izotretinoin tedavisi alan grupta hem de izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta 1. ayın sonunda TSH değerinde artış gözlenmiş ancak sadece izotretinoin tedavisi alan grupta bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İzotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta 1. ayın sonunda TSH değerlerindeki artışın sadece izotretinoin tedavi grubuna göre daha az oluşunun diyetin etkisiyle olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuyla ilgili daha çok hasta sayısı ile daha uzun süreli takiplerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. ve 3. aylarında bakılan kan tetkik sonuçlarına göre nötrofil, lenfosit, platelet düzeyleri ve tedavi süresince bu düzeylerin değişimleri araştırılmış ve anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Sistemik immün inflamasyon indeksi hesaplamasına göre hem sadece izotretinoin tedavisi uygulanan grupta hem de izotretinoin tedavisiyle birlikte süt ve süt ürünlerinden kısıtlı diyet yapan grupta tedavi öncesine göre 3. ayın sonunda Sİİ' de istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda Sİİ gibi İnflamatuvar belirteçleri belirlemek için kullanılan değerlerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmemesi, hasta sayısı ve uygulanan izotretinoin dozuna bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlara göre bundan sonra yapılacak olan çalışmaların daha fazla hasta sayısı, çoklu merkezlerde, daha uzun süreli yapılması ve diğer inflamatuvar belirteçlere de bakılması önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

- Aalemi, A. K., Anwar, I., & Chen, H. (2019). Dairy consumption and acne: A case control study in kabul, afghanistan. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 481-487. <https://doi.org/10.2147/CCID.S195191>
- Aksoy, M. (2016) Lipitler. In Beslenme Biyokimyası. Hatipoğlu M.T (Ed.). Ankara: Hatipoğlu Yayınları.S: 123-140.
- Alexis, A. F. (2008). Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. *Journal of dermatological treatment*, 19(4), 199-209.
- Almond-Roesler, B., Blume-Peytavi, U., Bisson, S., Krahn, M., & Orfanos, C. E. (1998). Monitoring of Isotretinoin Therapy by Measuring the Plasma Levels of Isotretinoin and 4-Oxo-Isotretinoin A Useful Tool for Management of Severe Acne. *Dermatology*, 196(1), 176-181.
- Altman, R. S., Altman, L. J., & Altman, J. S. (2002). A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology*, 204(3), 232-235.
- Altunay İ.K., Küçükünal N.A. (2015). Akne predispozan faktörler. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics, 8(3):24-7.
- Ataseven, A., Öztürk, P., & Dilek, N. (2013). Akne Vulgaris Tedavisi İçin İso tretinoin Alan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*, 7(3).
- Bagatin, E., Costa, C. S., Rocha, M. A. D. da, Picosse, F. R., & Miot, H. A. (2020). Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95, 19-38. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>
- Bener, A., Lestringant, G. G., Ehlayel, M. S., Saarinen, K., & Takiddin, A. H. (2009). Treatment outcome of acne vulgaris with oral isotretinoin. *J Coll Physicians Surg Pak*, 19(1), 49-51.
- Bershad, S., Rubinstein, A., Paterniti, J. R., Le, N. A., & Brown, W. V. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne.
- Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3), 474-485.
- Bojar, R. A., & Holland, K. T. (2004). Acne and Propionibacterium acnes. *Clinics in dermatology*, 22(5), 375-379.
- Bowe, W. P., Joshi, S. S., & Shalita, A. R. (2010). Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(1), 124-141.
- Bozkurt, B., Irkeç, M. T., Atakan, N., Orhan, M., & Geyik, P. Ö. (2002). Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *European journal of ophthalmology*, 12(3), 173-176.
- Bronsnick, T., Murzaku, E. C., Rao, B. K. (2014). Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(6), 1039-e1.
- Brown, S. K., & Shalita, A. R. (1998). Acne vulgaris. *The Lancet*, 351(9119), 1871-1876.
- Brzezinski, P., Borowska, K., Chiriac, A., & Smigielski, J. (2017). Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatologic therapy*, 30(4), e12483.
- Chan, J. J., & Rohr, J. B. (2000). Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. *Australasian journal of dermatology*, 41, S69-

- Chandrasekaran, S., De Sousa, J. F. M., Paghdar, S., Khan, T. M., & Khan, T. M. (2021). Is isotretinoin in acne patients a psychological boon or a bane: a systematic review. *Cureus, 13*(8).
- Chronnell, C. M., Ghali, L. R., Quinn, A. G., Bull, J. J., & Cunliffe, W. J. (2001). Human β defensin-1 and-2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *Journal of Investigative Dermatology, 117*(5), 1120-1125.
- Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., & Brand-Miller, J. (2002). Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Archives of dermatology, 138*(12), 1584-1590.
- Cosansu, N. C., Yuksekcal, G., Turan, U., Umitfer, F., & Sevimli Dikicier, B. (2022). Investigation of systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index as an indicator of the anti-inflammatory effect of isotretinoin in patients with acne vulgaris. *Cutaneous and Ocular Toxicology, 41*(2), 174-178.
- Cunliffe, W. J. (1982). Acne, hormones, and treatment. *British Medical Journal, 285*(6346), 912-913. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6346.912>
- ÇALIK, M. N. (2023). Akne Vulgaris' te Beslenmenin Etkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 6*(1), 52-62.
- Çerman, A., Aktaş, E., Altunay, İ.K., Arıcı, J.E., & Ozturk, F.Y. (2016). Dietary glyceemic factors, insülin resistance, and adinopectin levels in acne vulgaris. *Journal Academic Dermatology, 75*(1), 155-162.
- Çinpolat, M. S. (2016). Akne vulgariste hastalık algısı ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki.
- Danby, W. (2013). Turning acne on/off via mTORC1. *Exp Dermatol, 22*, 505-506.
- Dawson, A. L., & Dellavalle, R. P. (2013). Acne vulgaris. *Bmj, 346*.
- DEGITZ K, PLACZEK M, BORELLI C, PLEWIG G (2007). Pathophysiology of acne. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 4*(5): 316-20.
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. D. (2010). The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology, 28*(1), 2-7.
- Dinçer Rota, D., & Tanacan, E. (2021). The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *International Journal of Clinical Practice, 75*(6), e14101.
- Dincer, A. K., & Sezer, S. (2022). Systemic immune inflammation index as a reliable disease activity marker in psoriatic arthritis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak, 32*, 773-778.
- Eady, E. A., Bojar, R. A., Jones, C. E., Cove, J. H., & Cunliffe, W. J. (1996). The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin resistant propionibacteria. *British Journal of Dermatology, 134*(1), 107-113.
- Elibüyük Aksaç, S., Güneş Bilgili, S., Yavuz, İ. H., & Özyayın Yavuz, G. (2018). Etiopathogenesis of Acne Vulgaris. *Van Medical Journal, 25*(2), 260-267. <https://doi.org/10.5505/VTD.2018.85520>
- Ellis, C. N., & Krach, K. J. (2001). Uses and complications of isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology, 45*(5), S150-S157.
- Emin, Ö. Z. L. Ü., BAYKAN, A., & ERTAŞ, R. (2018). Akne Vulgaris Etiyopatogenezine Genel Bakış. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8*(1), 44-51.
- Elsaie, M. L. (2016). Hormonal treatment of acne vulgaris: An update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 9*, 241-248. <https://doi.org/10.2147/CCID.S114830>.
- Fallah, H., & Rademaker, M. (2021). Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *International journal of dermatology, 60*(4), 451-460.

- Findley, K., & Grice, E. A. (2014). The Skin Microbiome: A Focus on Pathogens and Their Association with Skin Disease. *PLoS Pathogens*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004436>
- Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., Du Plessis, J., & Gerber, M. (2016). Treatment modalities for acne. *Molecules*, 21(8), 1063.
- Gencer Başol, H. (2020). Akne vulgaris tanılı hastalarda oral isotretinoin ve doksisisiklin tedavisinin NLO (nötrofil lenfosit oranı) değeri üzerine etkisi.
- Georgala, S., Schulpis, K. H., Potouridou, I., & Papadogeorgaki, H. (1997). Effects of isotretinoin therapy on lipoprotein (a) serum levels. *International journal of dermatology*, 36(11), 863-864.
- George, R., Clarke, S., & Thiboutot, D. (2008, September). Hormonal therapy for acne. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 27, No. 3, pp. 188-196). WB Saunders.
- Gollnick, H. (2003). Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs*, 63, 1579-1596.
- Gollnick, H., Cunliffe, W., Berson, D., Dreno, B., & Thiboutot, D. (2003). Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American academy of dermatology*, 49(1), S1-S37.
- Gonçalves, G., Amado, J. M., Matos, M. E., & Massa, A. (2012). The prevalence of acne among a group of Portuguese medical students. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(4), 514-517.
- Gore Karaali M, Ozdemir S (2022). Akne Vulgaris Hastalarında Sistemik İzotretinoinin Enflamatuvar Belirteçlere Etkisi. *Ege Klinikleri Tıp Dergisi*, 60(3), 191 - 196.
- Grant, R. N. (1951). The history of acne.
- Greydanus, D. E., Azmeh, R., Cabral, M. D., Dickson, C. A., & Patel, D. R. (2021). Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Disease-a-Month*, 67(4), 101103.
- Güngör, E. (2012). Akne. *Türk Dermatoloji Dergisi/Türk Dermatoloji Dergisi* , 6 (4).
- Hoppe, C., Mølgaard, C., Dalum, C., Vaag, A., & Michaelsen, K. F. (2009). Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(9), 1076-1083.
- Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., Sun, Y. F., & Fan, J. (2014). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 20(23), 6212-6222.
- JAMES WD, BERGER TG, ELSTON DM (2016). *Andrews' Diseases of the Skin*. Neuhaus IM (Ed.) 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 225-37
- Jappe, U. T. A. (2003). Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta dermato-venereologica*, 83(4), 241-248.
- Jeong, J. H., Hyun, G. H., Park, Y. J., Kwon, S. W., & Lee, A. Y. (2022). Clinical Factors Affecting the Serum Retention of a Teratogenic Etretinate after the Acitretin Administration. *Biomolecules & Therapeutics*, 30(6), 562.
- Jung, J. Y., Kwon, H. H., Hong, J. S., Yoon, J. Y., & Suh, D. H. (2014). Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: A randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Dermato-Venereologica*, 94(5), 521–526. <https://doi.org/10.2340/00015555-1802>.
- Kaaks, R., Bellati, C., Venturelli, E., Rinaldi, S., & Berrino, F. (2003). Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *European journal of clinical nutrition*, 57(9), 1079-1088.

- Karadağ, A. S. (2020). Sistemik İzotretinoin. *Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 54, 34–40. <https://doi.org/10.4274/TURKDERM.GALENOS.2020.23356>.
- Karadağ, A. S., Ertugrul, D. T., & Takci, Z. (2013). Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *Journal of Dermatological Treatment*, 24(2), 139-140.
- Katsambas, A., & Papakonstantinou, A. (2004). Acne: systemic treatment. *Clinics in dermatology*, 22(5), 412-418.
- Katsambas, A. D., Stefanaki, C., & Cunliffe, W. J. (2004). Guidelines for treating acne. *Clinics in dermatology*, 22(5), 439-444.
- Kim, R. H., & Armstrong, A. W. (2011). Current state of acne treatment: highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. *Dermatology online journal*, 17(3).
- Kim, J. Y., Lee, W. R., Kim, K. H., An, H. J., & Park, K. K. (2015). Effects of bee venom against Propionibacterium acnes-induced inflammation in human keratinocytes and monocytes. *International Journal of Molecular Medicine*, 35(6), 1651–1656. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2015.2180>.
- Kistowska, M., Gehrke, S., Jankovic, D., Kerl, K., & French, L. E. (2014). IL-1 β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(3), 677-685.
- Koo, J. (1995). The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 32(5), S26-S30.
- Kutlu, Ö. (2020). Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment?. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 39(1), 67-70.
- Layton, A. M., & Cunliffe, W. J. (1992). Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27(6), S2-S7.
- Lee, D. J., Van Dyke, G. S., & Kim, J. (2003). Update on pathogenesis and treatment of acne. *Current opinion in pediatrics*, 15(4), 405-410.
- Leyden, J. J. (1997). Therapy for acne vulgaris. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1156-1162.
- Leyden, J., Stein-Gold, L., & Weiss, J. (2017). Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatology and Therapy*, 7(3), 293–304. <https://doi.org/10.1007/S13555-017-0185-2>
- Li, Y., Liu, X., & Luo, Y. (2022). Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and serum uric acid in Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12902-022-00966-Z>.
- Liu, S., & Willett, W. C. (2002). Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 4(6), 454-461.
- Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., & Zouboulis, C. C. (2011). An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-endocrinology*, 3(1), 41-49.
- MAMMADOVA F (2015). Akne vulgarisli hastalarda izotretinoin tedavisinin tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör düzeylerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.
- Marsden, J. R., Trinick, T. R., Laker, M. F., & Shuster, S. (1984). Effects of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function. *Clinica chimica acta*, 143(3), 243-251.
- Masood, M. Q., & Hakeem, H. (2011). Isotretinoin associated reversible hypothyroidism. *Thyroid*, 21(9), 1039.
- Melnik, B. C., & Schmitz, G. (2009). Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental dermatology*, 18(10), 833-841.

- Melnik, B. C. (2017). Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica*, 97(2), 173–181. <https://doi.org/10.2340/00015555-2535/>
- Melnik, B. C., Schmitz, G., & Zouboulis, C. C. (2009). Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(8), 1868–1877. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.8>.
- Melnik, B. C. (2015). Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 371-388.
- Metin, N., & Turan, Ç. (2021). Increases in uric acid and monocyte-high-density lipoprotein ratio as possible atherosclerotic indicators in acne patients using isotretinoin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(9), 2945-2949.
- MIZRAK, G. (2016). GLİSEMİK İNDEKS, GLİSEMİK YÜK, SAĞLIKLI BESLENME VE SPOR. *Ziraat Mühendisliği*, (363), 4-11.
- Orion, E., & Wolf, R. (2014). Psychologic factors in the development of facial dermatoses. *Clinics in dermatology*, 32(6), 763-766.
- Önder, S., & Ozturk, M. (2020). Can monocyte/HDL show inflammatory activity of isotretinoin treatment in acne patients?. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 39(2), 111-114.
- Özer, İ., Balevi, S., & Ataseven, A. (2018). Can neutrophil/lymphocyte ratio be used as a marker in the diagnosis of bullous pemphigoid?. *Selcuk University Medical Journal*, 34(2).
- Özer, İ. (2021). Effects Of Omalizumab Treatment On Hematological Parameters And Total Ige Levels In Patients With Chronic Idiopathic Urticaria. *Mevlana Medical Sciences Journal*, 1(2), 37-41.
- Özüğuz, P., Kaçar, S., Polat, S., Ulu, S., & Karaca, Ş. (2015). Isotretinoin Tedavisinin Nötrofil/Lenfosit Oranı Ve Diğer Hemogram Parametrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*, 4(13), 9-14.
- Park, H. J., Jung, S. M., Song, J. J., Park, Y. B., & Lee, S. W. (2018). Platelet to lymphocyte ratio is associated with the current activity of ANCA-associated vasculitis at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Rheumatology international*, 38, 1865-1871.
- Puigserver, P. (2003). Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction. *Nature*, 423, 550-555.
- Reynolds, R. C., Lee, S., Choi, J. Y., Atkinson, F. S., Stockmann, K. S., Petocz, P., & Brand-Miller, J. C. (2010). Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. *Nutrients*, 2(10), 1060-1072.
- Rocha, M. A., & Bagatin, E. (2018). Skin barrier and microbiome in acne. *Archives of dermatological research*, 310, 181-185.
- Rodondi, N., Darioli, R., Ramelet, A. A., Hohl, D., & Mooser, V. (2002). High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Annals of internal medicine*, 136(8), 582-589.
- Seçkin, H. Y., Baş, Y., Takçı, Z., & Kalkan, G. (2016). Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 35(2), 89-91.
- Simonart, T. (2012). Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *American journal of clinical dermatology*, 13, 357-364.
- Spencer, E. H., Ferdowsian, H. R., & Barnard, N. D. (2009). Diet and acne: a review of the evidence. *International journal of dermatology*, 48(4), 339-347.

- Sun, Y., Li, W., Li, A. J., Su, H., & Yu, J. (2019). Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. *Cancer management and research*, 3153-3162.
- Szyszkowska, B., Łepecka-Klusek, C., Kozłowicz, K., Jazienicka, I., & Krasowska, D. (2014). The influence of selected ingredients of dietary supplements on skin condition. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 31(3), 174-181.
- Tan, H. H. (2003). Antibacterial therapy for acne: a guide to selection and use of systemic agents. *American journal of clinical dermatology*, 4, 307-314.
- Tanacan, E., Dinçer, D., Erdogan, F. G., & Gurler, A. (2021). A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clinical and experimental dermatology*, 46(2), 286-291.
- Tanghetti, E. A. (2013). The role of inflammation in the pathology of acne. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 6(9), 27.
- Taylor, M., Gonzalez, M., & Porter, R. (2011). Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *European Journal of Dermatology*, 21(3), 323-333.
- Thiboutot, D. (2001, September). Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 20, No. 3, pp. 144-153). No longer published by Elsevier.
- Till, A. E., Goulden, V., Cunliffe, W. J., & Holland, K. T. (2000). The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *British journal of dermatology*, 142(5), 885-892.
- TUĞRUL ZA (2015). Akneli hastalardaki bel çevresi, bel/kalça oranı ölçümleri ile adipoz doku hormonlarından chemerin, visfatin ve omentin-1 kan düzeylerinin değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Konya.
- Turan, Ç., & Metin, N. (2022). A Novel Inflammatory Marker in the Follow-up of Moderate to Severe Acne Vulgaris Administered Isotretinoin: Systemic Immune-Inflammation Index (SII). *Curr. Health Sci. J*, 48, 63-67.
- Williams, H. C., Dellavalle, R. P., & Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *The Lancet*, 379(9813), 361-372.
- Wilson, B. B. (1989). Acne vulgaris. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 16(3), 695-712.
- Xu, S. X., Wang, H. L., Fan, X., Sun, L. D., & Zhang, X. J. (2007). The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans—a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 21(5), 602-605.
- Vallerand, I. A., Lewinson, R. T., Farris, M. S., Sibley, C. D., & Patten, S. B. (2018). Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 178(1), 76-85.
- Yang, Y. S., Lim, H. K., Hong, K. K., Shin, M. K., Lee, J. W., Lee, S. W., & Kim, N. I. (2014). Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Annals of dermatology*, 26(1), 11-16.
- Yeh, L., Bonati, L. M., & Silverberg, N. B. (2016). Topical retinoids for acne. , 35, 2, 35(2), 50-56.
- Yel, B. Ö., & Güneş, F. E. (2018). Akne Vulgaris ile Beslenme İlişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1), 46-59.
- Zaenglein, A. L., Graber, E. M., Thiboutot, D. M., & Strauss, J. S. (2008). Acne vulgaris and acneiform eruptions. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 690-703.
- Zaenglein, A., & Thiboutot, D. (2012). Acne vulgaris In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Bologna Textbook of Dermatology*. Spain: Mosby Elsevier Publishing, 495-507.

- Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., & Bhushan, R. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945-973.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
- Zaenglein, A. L. (2018). Acne vulgaris. *New England Journal of Medicine*, 379(14), 1343-1352.
- Zane, L. T., Leyden, W. A., Marqueling, A. L., & Manos, M. M. (2006). A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Archives of dermatology*, 142(8), 1016-1022.
- Zech, L. A., Gross, E. G., Peck, G. L., & Brewer, H. B. (1983). Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin: a prospective study. *Archives of Dermatology*, 119(12), 987-993.
- Zouboulis, C. C., & Piquero-Martin, J. (2003). Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*, 206(1), 37-53.
- Zouboulis, C. C. (2004). Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology*, 22(5), 360-366.
- Zouboulis, C. C., Coenye, T., He, L., Kabashima, K., Kobayashi, T., & Wong, S. Y. (2022). Sebaceous immunobiology - skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.1029818>



8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Akne Vulgarisin İzotretinoin ile Tedavisinde Diyetin Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması"			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Akyolcuş - Meram / KONYA Posta Kodu: 42080			
	TELEFON	0 332 2236180			
	FAKS	0 332 2236180			
	E-POSTA	etikmeram@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Faik ÖZDENGÜL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input checked="" type="checkbox"/>		
Özetlenmiş ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vivo tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer iş belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

EK 1: Etik Kurul Onayı (Devamı)

N.E.O. MİRAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Akne Vulgarisin İzotretinoin ile Tedavisinde Diyetin Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dil		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.03.2023	Version No:2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLMA FORMU	03.03.2023	Version No:2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	03.03.2023	Version No:2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SKORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 13.12.2022				
	BİYOTEK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	-Yüksek lisans tez çalışması olduğuna dair belge. -Protokol iraz sayfası (13.12.2022 Versiyon No:02) -Öğrenci formları				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/1051	Tarih: 08 Mart 2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Çalışmanın yapılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyoteknik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet AK

EK 2: Sağlık Bakanlığı Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-66175679-514.13.02-1303389
Konu : Klinik Araştırma [23-AKD-270]

30.11.2023

Sayın Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
KONYA

İlgi: Kurum evrak kayıt 31.10.2023 tarihli ve E-85521274-000-2703244 sayılı yazınız

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Akne Vulgarisin İzotretinoin ile Tedavisinde Diyetin Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkinliğinin Karşılaştırılması
Koordinatör:	Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL
Koordinatör Merkez:	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin iyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: ZW56ZW56YUySHYJZW56QJNR53tbtakIU

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-tick-oby>

Seğirler Mahallesi, 21. Yıl Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Tel/Fax No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

e-Posta: sa@sa.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.tick.gov.tr>

Kayıt Adresi: tick@btlf.kap.tr



EK 2: Sağlık Bakanlığı Onayı (Devamı)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Araştırma Protokolü	03.03.2023	Versiyon No:2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	03.03.2023	Versiyon No:2
Olgu Rapor Formu	03.03.2023	Versiyon No:2
Bütçe Formu	13.12.2022	-
Etik Kurul Kararı	08.03.2023	2023/1051

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğuna belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamına taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Elif İnci ERGÖNÜL
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

EK 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sevgili Katılımcı ;

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda bir çalışma yürütmekteyiz.

Çalışmamızın amacı, sivilceli bireylerde kullanılan izotretinoin tedavisiyle süt ve süt ürünlerinden kısıtlı, düşük glisemik yüklü bir diyetin iltihaplanma düzeyleri üzerine etkinliğinin değerlendirmesi ve karşılaştırılmasıdır.

Araştırmamıza katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmamıza katılması beklenen gönüllüler yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 30'arlı iki gruptan oluşacaktır. Çalışmamızda izotretinoin tedavisi yanında süt ve süt ürününden kısıtlı, düşük glisemik yüklü diyet uygulanacaktır ve tedavi için alınan kan örneklerine bakılacaktır. Gönüllünün çalışmaya devam etmesi için öngörülen süre 3 aydır. Araştırmada izotretinoin tedavisi alan gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı bulunmaktadır. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecektir. Araştırmaya katıldığınız takdirde sizlerden herhangi ücret talep edilmeyecek ya da size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Çalışmamıza katılımınız bizim için önemlidir ve verdiğiniz her cevap bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Ankette yanıtladığınız sorular tamamen gizli tutulacaktır. Anket formunu doldurduktan sonra size verilen zarfa koyunuz.

Araştırmacı

Hilal Güven

Proje Yürütücüsü

Dr. Öğr.Üyesi Faik Özdengül

Doç Dr. İlkay Özer

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Adı / Soyadı / İmza

EK 4: Çalışmada Kullanılan Anket Formu

ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKET FORMU

Hasta no:

1.Yaş:

2.Cinsiyet :

3.Eğitim durumunuz:

a. Okuryazar değil

b. İlk öğretim

c. Yüksekokul

d. Okuryazar

e. Lise

f. Yüksek lisans/doktora

4.Mesleğiniz:

a. Ev hanımı

b. Memur

c. Serbest meslek

d. Emekli

5.Birinci derece yakınlarınızda akne var mı? a. Evet b. Hayır

6.Sürekli kullandığınız ilaç var mı? a. Evet b. Hayır

7.Süt içmeyi sever misiniz? a. Evet b. Hayır

Aşağıdaki sorulara 7. Soruya olumlu cevap verenler cevaplandıracaktır.

8.Ne kadar sıklıkta süt tüketirsiniz?

a. Günde 1-2 kez

b. Haftada birkaç kez

c. Haftada bir

d.15 günde bir

e. Ayda bir

f. Seyrek

g. Hiç

9.Genelde hangi hayvandan elde edilen sütü tüketirsiniz?

a. İnek sütü

b. Keçi sütü

c. Koyun sütü

10.Sütü hangi yağ oranında içersiniz?

a. Tam yağlı

b. Yarım yağlı

c. Yağsız

11.Geçirdiği ısıl işleme göre hangi süt türünü içmeyi tercih edersiniz?

a. Açık süt(sokak stsnden alınan süt)

b. Pastörize ya da sterilize edilmiş süt(ambalajlı süt)

c. Fark etmez

12. Beslenmeniz temelde neye dayalıdır?

a. Yüksek proteinli besinler (et, balık, yumurta, peynir, kurubaklagiller)

b. Yüksek yağlı besinler (sosis, sucuk, salam, kızarmış patates, kek, tereyağ, krema)

c. Yüksek karbonhidratlı besinler (ekmek, makarna, pirinç, patates,bisküvi)

d. Taze sebze ve meyveler (tüm sebze ve meyve türleri)

e. Her gün farklı besin tüketimi

13. Aşağıda akne ile ilişkili besinler verilmiştir. Akneyi etkileme durumlarını belirtiniz.

Besinler	Akneyi etkileme durumu		
	Arttırıyor	Azaltıyor	Etkilemiyor
Kuruyemişler			
Çikolata			
Süt			
Kızartmalar			
Cips			
Bisküvi, kek, kraker vb. gibi paketlenmiş ürünler			
Hamburger, pide, lahmacun, pizza vb.			
Kahve			
Diğer (belirtiniz.....)			