

THE OXIDATIVE IMBALANCE IN ADOLESCENT PATIENTS WITH ACNE VULGARIS

ERGEN AKNE VULGARİSLİ OLGULARDA OKSİDATİF DENGESİZLİK

Suzan Demir Pektaş¹, Özden Ertuğrul², Özcan Erel³

1 S.B. Aydın Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Aydın

2 S.B. Aydın Devlet Hastanesi, Biyokimya, Aydın

3 S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Ankara

Abstract

Acne vulgaris (AV) is a common dermatological problem in adolescence. Several etiological factors such as genetics, hormonal, ultraviolet radiation, microorganisms, cosmetics and stress are believed to be responsible for AV. In our study, we aimed to assess the oxidative/ antioxidant status in adolescents with AV. Nine five patients who were clinically diagnosed with AV were included in the study. Forty seven healthy controls of the same age, gender and socioeconomic status were included in the study. Acne severity was assessed by global acne grading system(GAGS). Serum total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) and oxidative stress index (OSI) in patients and control subjects were measured by the Erel method. TAS, TOS and OSI levels of patients compared with control group. TOS and OSI levels of patients found statistically higher than controls ($p=0.04$ and $p=0.05$ respectively), but there was not statistically significant difference between TAS levels ($p>0.05$). Severity of the disease and oxidative status levels did not show a statistical correlation ($p>0.05$). Oxidative mechanisms may play an important role in etiogenesis and progression of the AV. Besides conventional acne drugs, novel drugs modulating oxidative balance may be useful in treatment.

Key words: Acne Vulgaris, Oxidative Stress, Oxidant Level.

Özet

Akne vulgaris (AV) ergenlerde ve genç erişkinlerde en sık görülen cilt bozukluğudur. Genetik, hormonal, ultraviyole, mikroorganizmalar, stres, kozmetikler ve temas eden diğer kimyasal maddeler akne etyopatogenezinde rol oynayan faktörler olduğuna inanılmaktadır. Çalışmamızda ergen AV'li olgularda oksidatif stres (OS) durumu ve OS ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kinik olarak AV tanısı konan 95 ergen çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey (SED) açısından klinik grup ile eşleştirilen 47 ergenden oluşmuştur. Global akne derecelendirme sistemi (GAGS) ile akne şiddeti belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlardan elde edilen serumlardan Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi(OSİ) değerleri Erel yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmaya alınan AV hastalarının ortalama TAS, TOS ve OSİ değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların TOS ve OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p=0.04$ ve $p=0.05$ sırasıyla), TAS için iki grup ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). TAS, TOS ve OSİ değerleri ile hastalık şiddeti (GAGS) arasında istatistiksel olarak herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). OS'in, AV etyopatogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle AV'in tedavisinde antioksidan özelliği taşıyan en az bir ilacında kombine tedavilerde kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Anaktar Kelimeler: Akne vulgaris, oksidatif stres, oksidan seviye

Yazışma Adresi: Suzan Demir Pektaş, S.B. Aydın Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Aydın.

Giriş

Akne vulgaris (AV) özellikle ergenlik yaş grubundaki bireyleri etkileyen, etiyolojisi multifaktöriyel olan, deride papül, püstül, komedon ve kistlerle seyreden kronik, sosyal ve psikolojik etkileri olan bir deri hastalığıdır (1). Aknenin patogenezinde; artmış sebum salgısı, propionibakterium aknes kolonizasyonu, anormal foliküler keratinizasyon ve inflamasyon gibi faktörlerin olduğu düşünülmektedir (2).

Foliküller duvardaki nötrofillerin propionibakterium aknes bakterisini öldürmek için ürettiği reaktif oksijen türevleri (ROT) inflamasyon bölgesinde hücre hasarına neden olmaktadır (4).

ROT insan yaşamının önemli bileşeni olan sudaki oksijenin indigenmesinden oluşmaktadır. Bu ROT'nin üretimi yavaş olmakta ve bunlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) ve myeloperoksidaz gibi hücre içi antioksidanlar tarafından uzaklaştırılmaktadırlar. Eğer antioksidanlar yetersiz kalırsa ROT lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (3). Sonuç olarak, yoğun olarak üretilen ROT hücre hasarına ya da ölümüne neden olmaktadır.

Son yıllardaki çalışmalarda AV'in etyopatogenezinde rolü olan ROT ve

antioksidan enzimler üzerine odaklanılmıştır (3,5,6).

Ancak, yapılan çalışmalarda ergen ve erişkin olan AV'li olgular birlikte ele alınmıştır. Bildiğimiz kadarıyla sadece ergen AV'li olgularda oksidatif stres (OS) durumu ile ilgili bir yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ergen AV'li olgularda OS durumu ve OS ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve yöntemler

Bu çalışmaya, Ocak 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında Aydın Devlet Hastanesi dermatoloji polikliniğine AV yakınması ile başvuran ve başka bir rahatsızlığı bulunmayan 11-17 yaş arasındaki 95 ergen dahil edilerek hasta grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu Aydın Devlet Hastanesi personeli yakınlarından yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından hasta grubuna benzer 47 sağlıklı bireyden oluşmuştur. Çalışmaya alınan ergenlere ve onların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü onay formu imzalatılmıştır.

Ergenlerin yaş, cinsiyet ve eğitim durumunu içeren sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Olgu grubunda Global Akne Derecelendirme Sistemine (GADS) göre akne şiddeti belirlenmiştir. Akneli ergenlere Sosyodemografik Veri Formu, GADS dermatoloji polikliniğinde uygulanmış ve

değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna Sosyodemografik Veri Formu doldurtulmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan 12 saatlik açlık dönemini takiben venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan kanlar biyokimya tüplerine aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrılmış ve ayrılan serumlar toplam antioksidan seviyesi (TAS) ve toplam oksidan seviyesi (TOS) çalışılmak üzere -80°C'de saklanmıştır. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında serumlardaki TAS ile TOS ölçülüp; oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanmıştır.

Dışlama kriterleri:

Herhangi bir nörolojik, psikiyatrik, genetik ve sistemik rahatsızlıkları olanlar, özgeçmişinde cilt ya da her hangi bir kronik bir rahatsızlığı için ilaç almış/alan ve sigara, alkol ve madde kullanımı olmuş/olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veri toplama araçları:

Sosyodemografik Veri Formu:

Araştırmacılar tarafından oluşturulan sosyo-demografik bilgi formunda gencin yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, öğrenim düzeyi ve yaşadığı yer sorgulanmıştır. AV

tanılı olguların bilgi formunda ek olarak hastalığın başladığı yaş, süresi ve dağılım şekli sorgulanmıştır.

Global Akne Derecelendirme Sistemi

(GADS): GADS, Doshi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Akne şiddetini, aknenin vücuttaki dağılımına ve lezyon tipine göre puanlayan bir ölçme sistemidir. Dermatologlar tarafından akne şiddeti hesaplamasında kullanılır. Bu sisteme göre yüz (alın, sol ve sağ yanak, burun, çene), göğüs ve sırtın üst bölümü olmak üzere toplam altı bölgenin her birinden saptanan en şiddetli lezyona ait puanın (lezyon yok-0, komedon-1, papül-2, püstül-3, nodül-4) her bölge için belirlenen sabit bir faktörle çarpılması sonucunda akne şiddeti belirlenmektedir. Hastaların global akne puanı 0-44 arasındadır (7).

Total antioksidan seviye (TAS):

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalini antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (8).

Total oksidant seviye (TOS): Örneklerin toplam oksidan seviye (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kalorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/L olarak ifade edildi (9).

Oksidatif stres indeksi (OSİ): Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanmıştır (10).

İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmanın bulguları için SPSS 18.0 programı kullanılmıştır. One-sample Kolmogorov-Smirnov test ile parametrelerin dağılımlarına bakılmış ve dağılımın normal olmadığı görülmüştür. Parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ile Chi-Square testleri kullanılmıştır. GADS puanları ile TOS, TAS ve OSİ seviyeleri arasındaki ilişkiye

Spearman korelasyon testi ile bakılmıştır. $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Hasta grubunun %53.6'si (n:51) kız, %46.7'si (n:44) erkek; kontrol grubunun %57.5'u (n:27) kız, %42.5'u (n:20) erkektir. Gruplar yaş ($z: -0.27$, $p > 0.05$) ve cinsiyet ($X^2 = 0.18$, $p > 0.05$) açısından benzerdir. (Tablo 1) Hasta grubunun GADS ortalaması 26 ± 9.7 iken max-min değerleri 8-42'dir.

Hasta grubunun kontrol grubuna göre TOS ve OSİ seviyelerinin önemli derecede yüksek olduğu saptanırken ($p = 0.04$ ve $p = 0.05$ sırasıyla), TAS seviyesinde ise önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). (Tablo 2)

TAS, TOS ve OSİ seviyesi ile hastalık şiddeti (GADS) arasında istatistiksel bir korelasyon bulunmamıştır. ($p > 0.05$). (Tablo 3)

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta (n:95)	Kontrol (n:47)	X/z	p
Cinsiyet				
Kız (n/%)	51 (53.6)	27 (57.5)	0.18	0.72
Erkek (n/%)	44 (46.4)	20 (42.5)		
Yaş (yıl)				
Median (min-max)	15 (11-17)	15 (11-17)	-0.27	0,8

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Oksidatif Stres Parametreleri

	Hasta (n:95)	Kontrol (n:47)	X ² /z	p
TAS				
Median (min-max)	1.6 (1.2-1.9)	1.5 (1.2-2)	-0.9	0.8
TOS				
Median (min-max)	3.1 (0-10)	25 (0.1-8.4)	-2	0.04
OSİ				
Median (min-max)	1.93 (0-8.33)	1.65 (0.06-6)	-1.9	0.05

Tablo 3. Oksidatif Stres Parametreleri ile Hastalık Şiddeti (GADS) Arasındaki Korelasyon

	TAS	TOS	OSİ
GADS			
r	0.078	0.04	0.1
p	0.45	0.7	0.3

Tartışma

Oksidatif stres (OS), oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve antioksidan savunmasındaki yetersizlik sonucunda ortaya çıkmaktadır (11). Literatürde OS'in birçok inflamatuvar cilt hastalığının patogenezinde rolü olduğu belirtilmiştir (12).

Akne lezyonlarının prelinik başlangıcından klinik görünümüne kadar geçen tüm aşamalarda hücrel inflamatuvar olayların çok önemli role sahip olduğu belirtilmiştir (13).

Aknenin patogenezinde yer alan Propionibakterium aknes bazı kemotaktik faktörler salgılayarak nötrofillerin toplanmasına neden olmaktadır. Aktif olan nötrofiller bakteriyi öldürmek ve fagositozunu sağlamak için hidrolitik enzimler gibi bazı inflamatuvar faktörler salgılamakta ve buna bağlı olarak folliküler epitelde hasara neden olmaktadır. Hasarlı dokudaki nötrofillerden ROT salgılanmaktadır (14). ROT biyolojik süreçteki ikinci habercileri aktive edebilmekte ve derideki inflamasyonun ve allerjik reaksiyonun patogenezinde önemli rol oynamaktadır (15).

TOS vucutta üretilen oksidanları göstermektedir. ROT, reaktif nitrojen türevleri hidroklorik asit, malonilaldehit ve

lipid peroksitleri gibi oksidanlar TOS'u oluşturmaktadır (9,16).

Çalışmamızda ergen AV'li hastaların TOS seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada AV'li olgularda MDA seviyesinin yüksek olduğu belirtilmiştir (18,19). Benzer olarak, diğer çalışmalarda AV'li olgularda NO seviyesinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (20,21). Önceki çalışmalara uygun olarak çalışmamızda da ergen AV'li olgularda oksidan seviyesinde artış olduğu saptanmıştır.

Çalışmalarda daha çok antioksidan olarak SOD, CAT ve G6PD markırları çalışılmıştır. Plazmada bu antioksidan molekülleri ayrı ayrı hesaplanabilmektedir ancak bu çok zor ve zaman alıcıdır (11). Çalışmamızda serumda total antioksidan seviyesi (TAS) ölçümü yapılmış ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında önemli bir fark saptanmamıştır. Bir çalışmada AV'li olgularda SOD seviyesinde fark bulunmazken (22) diğer çalışmalarda SOD, CAT ve G6PD seviyeleri yüksek/düşük olarak bulunmuştur (5,6,17). Çalışmamızda AV'li olgularda elde edilen normal antioksidan seviyesi OS'e karşı verilen bir yanıtın göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

TOS ve TAS seviyeleri birbirlerine zıt çalışmakla birlikte her zaman böyle bir

negatif korelasyonun görülmeyebilir. Bu nedenle örnekleme TAS sadece total antioksidan kapasiteyi gösterirken, TOS ise sadece oksidan durumu göstermektedir. Ancak bu her iki veri OS durumunu net bir şekilde göstermekte yetersiz kalmaktadır. OSİ seviyesi ise vücutta oksidan/antioksidan oranının dengede olup-olmadığını en iyi şekilde göstermektedir. Bu sonuç OSİ seviyesinin OS varlığını göstermesi açısından iyi bir parametre olabileceği belirtilmiştir (23).

Çalışmamızda hasta grubunun kontrol grubuna göre OSİ seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bize serbest oksijen radikal seviyesinde bir artışın olduğunu ve buna bağlı olarak oksidan/antioksidan oranında bir dengesizlik oluştuğunu göstermektedir.

Çalışmamızda akne şiddeti ile TAS, TOS ve OSİ seviyesi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Önceki yapılan çalışmalarla benzer bir sonuç elde edilmiştir (6,18).

Çalışmamızın ve önceki çalışmaların sonuçlarına baktığımızda OS'in aknenin

etyopatogenezinde ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda AV'in tedavisinde antioksidan etkili ilaçlar kullanılmaktadır. Birçok araştırmacı antioksidanların aknenin etyopatogenezinde ve tedavisinde önemli bir rolünün olduğunu ispat etmiştir (24,25).

Sonuç olarak; OS'in akne vulgaris'in etyopatogenezinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple akne tedavisini planlarken, akne patogenezinde farklı etki mekanizmalarına ve hedeflere sahip sinerjistik etkileri olan seçici ajanlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca, akne vulgaris'in tedavisinde antioksidan özelliği taşıyan ilaçta akılcı ve güvenli olan kombine tedavilerde kullanılmasının gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın sınırlı yanları; çalışmamızın kesitsel olması ve AV'li olguların tedavisinden sonraki oksidatif stresin seviyesi ve akne şiddeti ile ilgili çalışmanın yapılmaması bilgilerimizin yetersiz kalmasına neden olmuştur.

Kaynaklar

1. Saçar T, Saçar H. Akne vulgaris. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2014; 8 (2): 126 -130
2. Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *International journal of clinical practice* 2006; 60(1): 64-72.
3. Gaber MA, Dawood AA and Mahmoud AA. Oxidants and antioxidants role in acne vulgaris. *Menoufia Medical Journal* 2014; 27(2): 465-468.
4. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M ve ark. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: 143-152.
5. Başak PY, Gültekin F, Kılınc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol* 2001; 28: 123-127.
6. Kurutas EB, Arıcan O, Şaşmaz S. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005; 14: 39-42.
7. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36: 416-418.
8. Erel, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-119.
9. Erel, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
10. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005; 100: 61-64.
11. Emre S, Metin A, Demirseren DD ve ark. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. *Archives of dermatological research* 2012; 304(9): 683-687.
12. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2565-2575.
13. Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 79-83.
14. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol* 2003; 42: 366-369.
15. Black HS. ROS: a step closer to elucidating their role in the etiology of light-induced skin disorders. *J Invest Dermatol* 2004b; 122: xiii-xiv.
16. Pastore S, Korkina L. Redox imbalance in T cell-mediated skin diseases. *Mediators Inflamm* 2010; 86: 1-9.
17. El Garem YF, Ahmed RA, Ragab MA and AbouZeid AA. Study of oxidative stress in different clinical severities of acne vulgaris. *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology* 2014; 34(1): 53-57.
18. Arıcan O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm* 2005; 6: 380-384.
19. Sahib AS, Al-Anbari HH and Raghif ARA. Oxidative stress in acne vulgaris: an important therapeutic target. *Journal of Molecular Pathophysiology* 2013; 2(1): 27-31.
20. Al - Shobaili HA, Alzolibani AA, Al Robaee AA, Meki AR and Rasheed, Z. Biochemical markers of oxidative and nitrosative stress in acne vulgaris: correlation with disease activity. *Journal of clinical laboratory analysis* 2013; 27(1): 45-52.
21. Yıldırım N. Acne vulgarisli olgularda plazmanitrat/nitrit düzeylerinin incelenmesi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2013; 68(3): 61-63.
22. Fattah A, Nermeen SA, Shaheen MA, Ebrahim AA and El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2008; 159(5): 1086-1091.
23. Güney E, Ceylan MF, Tektaş A, Alışık M et al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of affective disorders* 2014; 156: 62-66.
24. Ayres S Jr. Acne vulgaris: correcting pathophysiologic defects versus antibacterial therapy. *Int J Dermatol* 1986; 5: 335-6.
25. El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 430-434.