



T.C.

**UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİS HASTALARINDA GDF-15 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
KORELASYONUNUN SAPTANMASI**

Dr. Kübra Pınar Hararcı Yıldırım

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Didem Dinçer Rota

Ankara/2024



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİS HASTALARINDA GDF-15 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
KORELASYONUNUN SAPTANMASI

Dr. Kübra Pınar Hararcı Yıldırım

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Didem Dinçer Rota

Ankara/2024

TEŞEKKÜR

Bir hoca öğrencisini kalpten sevdiğinde, her zaman onun yanında olduğunu ve olacağını hissettirdiğinde o öğrenciye hayatı boyunca taşıyacağı bir hediye vermiş olur. Empatinin, insan olmanın ve hastalarımızı sevmenin mesleğimizdeki değerini bizlere en derinden aşıl原因an çok değerli hocam Prof. Dr. Didem Dinçer Rota'ya hayatım boyu taşıyacağım bu hediye için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca sevgisi ve şefkati ile her daim yanımda olduğu, mesleki bilgisini ve deneyimlerini sonsuz bir şekilde severek paylaştığı, hayata dair tecrübeleri ile yolumuza ışık tuttuğu için kendimi hayatımın her alanında her zaman şanslı hissedeceğim. Sevgisini her daim hissettirdiğı, bir hekim olmanın ne demek olduğunu öğrettiğı, bana kattığı her şey için en içten teşekkürlerimi ve derin saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığımız süre boyunca kliniğimize geldiğı için çok şanslı ve mutlu hissettiğim, bir abi gibi bana her zaman destek olduğu, sabırla elimden tuttuğı ve öğrettiğı her şey için, mesleki gelişimime yaptığı katkıları, aktardığı bilgi ve tecrübeleri için abilerin abisi Dr. Öğr. Üyesi Sabir Hasanbeyzade'ye minnettarlığımı sunarım. Sevgisini, mizahını, hayata dair tecrübelerini bizimle paylaştığı, abi kardeş ilişkisini bize verdiği için çok şanslıyız. Abimiz olduğu, neşesi ile bize neşe kattığı için teşekkürlerimi en içten duygularla ifade ediyorum.

Kliniğimize başladığımda bizimle olan sonrasında ayrılan, birlikte çalıştığımız sürede engin bilgi ve tecrübeleri ile mesleki gelişimime yaptığı katkılar, hayata dair kıymetli deneyimlerini paylaştığı için, birlikte ettiğimiz sohbetler için hep minnettar olacağım, öğrettiklerini hayatım boyunca kullanacağıma emin olduğum

çok kıymetli hocam Prof. Dr. Gülru Erdoğan'a; ilk geldiğim gün neşeli kahkahası ile tanıştığım, her zaman bir abla gibi yaklaşan, desteği, sevgisi, neşesi, paylaştığı değerli bilgileri ile yanımda olan, hastalarla kurduğu bağdan çok şey öğrendiğimiz, birlikte çok eğlendiğimiz ve çok şey paylaştığımız Doç. Dr. Efsun Tanaçan'a; birlikte çalıştığımız süre boyunca bana önemli katkılar sağlayan, bir abi gibi yaklaşarak desteğini ve sevgisini esirgemeyen, değerli bilgi ve deneyimlerini her daim aktaran Uzm. Dr. Mehmet Ali Can Emeksiz'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusu bulma sürecimde ve tez yazım aşamasında çok emeği olan, naneli kahvesi ile cumartesi polikliniğini güzelleştiren, her zaman her konuda yardımcı olan, hep bir abla gibi yaklaşarak sevgi ve desteğini esirgemeyen, bilgilerini ve tecrübelerini severek paylaşan ve her daim yol gösterici olan Doç. Dr. Gülhan Aksoy Saraç'a, yardımları, ablalığı ve gösterdiği rehberlik için teşekkür ederim.

Tez çalışma sürecimde tüm samimiyetiyle her daim her aşamasında bir abla gibi destek ve yardımcı olduğu için Uzm. Dr. Andaç Uzdoğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Bakışarak anlaştığım, duygularımı paylaştığım, iyi ve kötü günlerimde sonsuz sevgisi ve desteği ile yanımda olan, birlikte alacak çok uçak biletimizin ve biriktirecek çok anımızın olacağı, çok sevdiğim kız kardeşim Dr. Rümeysa Öktem'e bana kattığı her şey ve sonsuz desteği için ayrı, tez sürecimdeki desteği için ayrıca teşekkür ederim. Dr. Rümeysa Öktem ve sevgili eşi Dr. Çağrı Öktem'e tezimdaki emekleri, her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştıkları için, hep desteklerini hissettiğim için içten teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalıştığımız süre boyunca çok şey paylaştığımız, çok güldüğümüz, her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, çok değerli kardeşim Dr. Veysel Duru'ya arkadaşlığı ve desteği için ayrı, tez sürecimde hep destek tam destek olduğu için ayrı teşekkür ederim.

Tez ve uzmanlık eğitimim süresince sevgisini ve yardımlarını esirgemeyen, anne sıcaklığıyla bizi sarıp sarmalayan ve her daim yanımda olan kliniğimizin annesi Meliha Gümüşsoy'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde ve uzmanlık sürecimde her daim yardımcı olan çok sevgili hemşiremiz Simge Taşdemir'e teşekkür ederim.

Birlikte çok şey paylaştığımız ve paylaşacağımız, dermatolog olma ve tez sürecimde sonsuz destek olan, yol gösteren, her daim yanımda olan çok sevdiğim kız kardeşlerim Dr. Büşra Türkkahraman'a ve Dr. Bengü Botsalı Özdemir'e destekleri, yanımda oldukları ve sevgileri için sonsuz teşekkür ederim.

Bugün burada olmamda sonsuz emekleri olan tüm hayatım boyunca her alanda kendimi geliştirmem için yol gösteren, her zaman desteklerini ve sevgilerini hissettiğim çok değerli babam ve annem, Mustafa Hararcı ve Hülya Helvacı'ya; bana hayata daha farklı bir pencereden bakmamı sağlayan, çok sevdiğim kardeşlerim Umut Emre Hararcı ve Elif Hararcı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman sonsuz desteklerini ve sevgilerini hissettiğim çok değerli annem, babam ve kardeşlerim Halide Yıldırım, Mehmet Zeki Yıldırım, Hakan Yıldırım ve özellikle tez sürecimde bilgisayardaki yetenekleri ile bana yardımcı olan Serkan Yıldırım'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tusu kazanmamda ve dermatolog olmamda verdiği sonsuz emek ile en büyük destekçim, iyi ve kötü günlerimde her zaman yanımda olan, anlayışını, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim çok sevdiğim çok değerli eşim Dr. Onur Ođuzhan Yıldıırım'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Kübra Pınar Hararcı Yıldıırım



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO DİZİNİ	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
ÖZET.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKNE VULGARİS.....	3
2.1.1. TANIM.....	3
2.1.2. TARİHÇE.....	3
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.4. ETYOPATOGENEZ	4
2.1.5. AKNE PATOGENEZİNDEKİ DİĞER FAKTÖRLER.....	8
2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	12
2.1.7. TANI ve LABORATUVAR TESTLERİ	14
2.1.8. AYIRICI TANI.....	15
2.1.9. AKNE DERECELENDİRME SİSTEMLERİ VE ŞİDDET BELİRLENMESİ.....	16
2.1.10. TEDAVİ.....	17
2.2. DİĞER AKNE TİPLERİ	24
2.2.1. NEONATAL AKNE	24

2.2.2.	İNFAÑTİL AKNE	25
2.2.3.	ORTA ÇOCUKLUK AKNESİ	25
2.2.4.	PREADÖLESAN AKNE	25
2.2.5.	AKNE KONGLOBATA ve AKNE FULMİNANS	25
2.2.6.	AKNE TARDA	27
2.2.7.	AKNE EKSKORİYE	27
2.3.	GDF-15	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1.	ÖRNEKLEM GRUBU	30
3.2.	ÇALIŞMA YÖNTEMİ	30
3.3.	BİYOKİMYASAL İNCELEME	31
3.4.	İSTATİSTİKSEL İNCELEME	32
4.	BULGULAR	33
4.1.	KORELASYON ANALİZİ	35
5.	TARTIŞMA	39
6.	SONUÇLAR	47
7.	KAYNAKÇA	48
8.	EKLER	61
8.1.	Etik Kurul Onay Formu	61
8.2.	Gönüllü Onay Formu	62
8.3.	Olgu Takip Formu	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

BP : Benzoil peroksit

C.acnes : *Cutibacterium acnes*

CAG : Sitozin-Adenin-Guanin

CRH : Kortikotropin salgılayıcı hormon

CXCL8 : Kemokin C-X-C motifi Ligandı 8

DAMP : Hasar ilişkili moleküler paternler

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron Sülfat

EGR-1 : Erken büyüme yanıt proteini

ELISA : Enzim bağlı immunassay testi

ERK1/2 : Hücre dışı sinyal düzenleyici protein kinazlar 1 ve 2

FDA : Gıda ve İlaç Dairesi

FSH : Folikül uyarıcı hormon

G6PD	: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GADS	: Global Akne Derecelendirme Sistemi
GDF-15	: Büyüme farklılaşma faktörü-15
GFRAL	: Glial kaynaklı büyüme faktörü ailesi reseptörü α -benzeri
GSK3β	: Glikojen sentaz kinaz 3 beta
Hs-CRP	: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
IFN-gama	: İnterferon gama
IGA	: Araştırmacı global değerlendirme
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
LH	: Luteinize edici hormon
MIC-1	: Makrofaj inhibitör sitokin-1
mTORC1	: Rapamisin kinaz 1'in memeli hedefi
NAG-1	: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç aktive gen

NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
NLRP3	: NOD-benzeri reseptör ailesi pirin alanı içeren protein 3
p38-ATF3	: p38-aktive edici transkripsiyon faktörü 3
PAMP	: Patojen ilişkili moleküler paternler
PAPA	: Pyojenik artrit, piyoderma gangrenosum, akne
PAPASH	: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum, akne, süpüratif hidradenit
PASH	: Piyoderma gangrenosum, akne, süpüratif hidradenit
PASI	: Sedef Hastalığı Alan ve Şiddet İndeksi
PDF	: Prostat kaynaklı faktör
PKC	: Protein kinaz C
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PPR-alfa	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa
PTGFB	: Plasental dönüştürücü büyüme faktörü-beta
rRNA	: Ribozomal ribonükleik asid

ROS : Reaktif oksijen molekülleri

SAPHO : Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit

TGF β : Transforme edici büyüme faktör-beta

Th1 : Yardımcı T hücresi 1

Th17 : Yardımcı T hücresi 17

TLR : Toll benzeri reseptör

TNF-alfa : Tümör nekroz faktörü-alfa

VKİ : Vücut kitle indeksi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi.....	17
Tablo 2. Sayısal verilerin ortalama, minimum ve maksimum değerleri	33
Tablo 3. Hasta grubunda GDF-15 düzeyi ile diğer değişkenler arasındaki Pearson korelasyon analizi sonuçları (r: Pearson korelasyon katsayısı, p: anlamlılık değeri)	36



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Normal sebase folikül (A), komedon (B), inflamatuvar akne lezyonu(C)	5
Şekil 2. Akne skarı morfolojik tipleri	14
Şekil 3. Hasta grubu ve kontrol grubu serum GDF-15 düzeyi ortalamaları karşılaştırılmasının çizgi grafiği.....	35
Şekil 4. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile serum GDF-15 düzeyi arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafiği.....	37

ÖZET

Amaç :

Akne vulgaris derinin pilosebace ünitesinin kronik inflamatuvar hastalığıdır ve etyopatogenezinde sebum üretiminde artış, foliküler hiperkeratinizasyon, *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyon rol alır. Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) ise dokularda fizyolojik olarak bulunabilmekle birlikte, birçok patolojik durumda ve sistemik inflamasyonda seviyesi artmaktadır. Bu çalışmada inflamasyon ve stres yanıtında rol oynayan bir sitokin olan GDF-15'in inflamatuvar bir hastalık olan akne vulgaris patogenezindeki olası etkilerini değerlendirmek ve akne vulgaris şiddeti ile korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem :

Çalışmamız, Ufuk Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve akne vulgaris tanısı almış 18-65 yaş arası 89 hasta ile 80 sağlıklı kontrolü kapsamaktadır. Katılımcıların demografik bilgileri, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve akne şiddetleri Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) ile değerlendirilmiştir. Serum GDF-15 düzeyleri, açlık insülin, açlık kan şekeri, insülin direnci ve lipid profilleri 12 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinden biyokimyasal analizler ile incelenmiştir.

Bulgular :

Çalışmamıza 89 akne hastası ve 80 kontrol olmak üzere toplam 169 kişi dahil edildi. Hasta grubunda 59 kadın ve 30 erkek; kontrol grubunda 53 kadın ve 27 erkek

mevcut idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 25 ± 4 yıl (18-41); kontrol grubunun ise 26 ± 4 yıl (19-35) idi. Hasta grubunda serum GDF-15 düzeyi ortalaması $1369,29\pm451,59$ pg/mL (491,67-2675,00); kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ortalaması $1627,50\pm642,28$ pg/mL (616,67-3800,00) idi. Gruplar arasında serum GDF-15 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,003$). Hasta grubunda GADS ile GDF-15 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,009$, $p=0,931$).

Sonuç :

Çalışmamız GDF-15'in akne vulgaris patofizyolojisindeki yerini ve akne şiddeti ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlayarak inflamasyon üzerinde düzenleyici rolü olan bu molekülün akne vulgariste, metabolik ve inflamatuvar süreçlerde etkili bir biyobelirteç olabileceğini ve akne vulgariste koruyucu bir rolü olabileceğini vurgulamaktadır. İleri çalışmalar GDF-15'in akne vulgaris ile ilişkisini ve tedavi süreçlerindeki rolünü daha iyi anlamayı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler :

Akne vulgaris, GDF-15, Global Akne Derecelendirme Sistemi

ABSTRACT

Aim :

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit of the skin, and its etiopathogenesis involves increased sebum production, follicular hyperkeratinization, *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*) colonization, and inflammation. Although growth differentiation factor-15 (GDF-15) is physiologically present in tissues, its levels increase in many pathological conditions and systemic inflammation. This study aims to evaluate the potential effects of GDF-15, a cytokine involved in inflammation and stress response, on the pathogenesis of acne vulgaris, an inflammatory disease, and to determine its correlation with the severity of acne vulgaris.

Materials and Methods :

Our study included 89 patients aged 18–65 years who were diagnosed with acne vulgaris and attended the outpatient clinic of Ufuk University Department of Dermatology and Venereology, as well as 80 healthy controls. Demographic information, weight, waist circumference, body mass index (BMI), and acne severity were evaluated using the Global Acne Grading System (GAGS). Serum GDF-15 levels, fasting insulin, fasting blood glucose, insulin resistance, and lipid profiles were analyzed through biochemical methods using blood samples collected after a 12-hour fasting period.

Results :

A total of 169 individuals, including 89 acne patients and 80 controls, were included in our study. The patient group consisted of 59 females and 30 males, while the control group included 53 females and 27 males. The mean age of the patient group was 25 ± 4 years (18-41), and that of the control group was 26 ± 4 years (19-35). The mean serum GDF-15 level in the patient group was 1369.29 ± 451.59 pg/mL (491.67-2675.00), whereas it was 1627.50 ± 642.28 pg/mL (616.67-3800.00) in the control group. A statistically significant difference was found in serum GDF-15 levels between the groups ($p=0.003$). No correlation was detected between GADS and GDF-15 levels in the patient group ($r=0.009$, $p=0.931$).

Conclusion :

Our study highlights the potential role of GDF-15 in the pathophysiology of acne vulgaris and its relationship with acne severity, emphasizing that this molecule, known for its regulatory role in inflammation, may serve as a biomarker effective in the metabolic and inflammatory processes of acne vulgaris and may play a protective role in this condition. Further studies could provide a better understanding of the relationship between GDF-15 and acne vulgaris and its role in treatment processes.

Keywords :

Acne vulgaris, GDF-15, Global Acne Grading System

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris dünya popülasyonunun ortalama %9'unu etkileyen çoğunlukla yüzü ve gövdeyi tutan derinin pilosebase ünitesinin multifaktöryel kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Genç popülasyonda ortalama %85 prevelansı olmakla birlikte yetişkin dönemde de görülebilmektedir ve kalıcı skar oluşturabildiği, kişinin özgüvenini zedeleyebildiği, hastalarda yüksek kaygı ve depresyona sebep olabildiği için hastalığın fiziksel ve psikolojik morbiditesi oldukça yüksektir (2).

Kapalı ve açık komedonlarla ve papül, püstül, nodül gibi lezyonlarla karakterizedir. Patogenezinde komedon oluşumuna yol açan foliküler hiperkeratinizasyon, foliküler *Cutibacterium acnes* kolonizasyonu, sebum üretiminde artış ve pilosebase ünitenin bağışıklık mekanizmalarını içeren kompleks inflamatuvar süreçler yer almaktadır (2, 3).

Çalışmamızın konusu olan büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) ise transforme edici büyüme faktör-beta (TGF β) ailesine ait peptid yapıda bir hormondur. Fizyolojik olarak birçok dokuda düşük konsantrasyonda bulunabilmekle birlikte, doku yaralanması ve inflamasyon gibi patolojik durumlarda koruyucu rol oynamak amacı ile yüksek derecede eksprese edilmektedir. GDF-15'in aynı zamanda enerji homeostazisinde ve kilo kontrolünde (iştah baskılayarak) düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir (4). Yaş, hamilelik, sigara içimi ve egzersizde fizyolojik olarak artarken, patolojik durumlarda ise metabolik strese yanıt olarak yaralanma, kardiyovasküler hastalıklar, kronik inflamatuvar hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, ciddi enfeksiyonlar ve birçok kanserde ekspresyonunun attığı saptanmıştır.

Sistemik enerji metabolizması, glukoz homeostazisi ve mitokondrial stres üzerinde düzenleyici rolü olan GDF-15 santral endokrin regülatör görevi görmektedir ve obezite ve ilişkili metabolik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite ve diyabet gibi fazla beslenme durumlarında aşırı ifade edilen GDF-15, negatif enerji düzenlemesi yoluyla vücut homeostazını korumak için bir zarar telafî mekanizması olarak işlev görebilir. Ancak kanser gibi ileri evre hastalıklarda hastalık süreci ilerlediğinde yükselmiş GDF-15, hastalık süreci metabolik yeniden şekillendirme etkisinin ötesinde olduğundan dekompanzasyona yol açabilir. GDF-15'in farklı hastalıklardaki zıt etkileri nedeniyle, ilgili immünoterapötik yaklaşımlar farklıdır (5-7).

Bu çalışmada inflamasyon ve stres yanıtında rol oynayan bir sitokin olan GDF-15'in akne vulgaris patogeneindeki olası etkilerini değerlendirmek ve akne vulgaris şiddeti ile korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

2.1.1. TANIM

Akne vulgaris artmış sebum üretimi, keratinizasyonda bozukluk, inflamasyon ve özellikle yüz, boyun, gövde ve sırt bölgesindeki kıl foliküllerinin Cutibacterium acnes (C.acnes) ile bakteriyel kolonizasyonu sonucu oluşan pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Sebore yapı, açık ve kapalı komedonlar gibi inflamatuvar olmayan lezyonlar, papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar lezyonlar ve değişik derecelerde skar oluşumu şeklinde klinik olarak görülebilir. Pilosebace ünitenin yoğun olduğu yüz, boyun, omuzlar, gövde ve sırt en sık tutulum görülen alanlardır (1-3, 8).

2.1.2. TARİHÇE

Tarihte ilk defa 6.yüzyılda “akne” kelimesi Aetius Amidenus tarafından kullanılmış olup, hayatın “zirvesinde(acme)” yani adölesan dönemde yüzde oluşan lezyonları adlandırmak için kullandığı düşünülmektedir. “Zirve” yani “acme” kelimesinin resmi bir yazılışı olmadığından “m” ve “n” harflerinin 12.yüzyıla kadar olan benzerliği sebebi ile Aetius’un eserindeki “akme” kelimesinin yazım hatasından kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

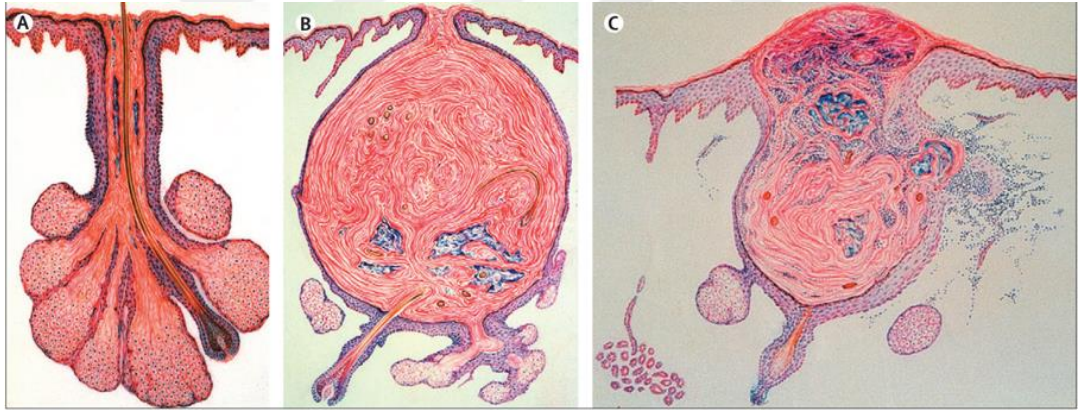
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Akne vulgaris en fazla görülen cilt hastalığıdır, global popülasyonda %9.4 oranında görülmektedir (10). En sık adölesan dönemde görülür ve prevelansı yaklaşık %85 olarak gösterilmiştir. Genç popülasyonda görülen aknenin %15-20'si orta şiddetli-şiddetlidir (2). Adölesan dönemden sonra artan yaşla birlikte prevelansı düşmektedir. Kızlarda ortalama 11, erkeklerde 12 yaşında başlamaktadır; fakat daha erken yaşlarda, erken başlayan puberte ile birlikte görülebilmektedir. Erken dönem yetişkinlik ve adölesan dönemde erkeklerde daha sıktır; fakat bu yaş ile tersine döner ve yetişkin aknesi kadınlarda daha sık görülür. Yetişkin aknesi kadınlarda daha sık olsa da erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (11). Etnik köken ve genetik yatkınlığın da akne üzerinde rolü bulunmaktadır. Birinci derece akrabalara ortalama %80 oranda aktarılabilir. Pozitif aile hikayesi olanlarda akne daha erken ve şiddetli görülebilmektedir. Siyah ırkta polimorfonukleer hücre infiltratlarının varlığı sebebi ile postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve keloid skar oluşumu görülme olasılığı daha fazladır (12).

2.1.4. ETYOPATOGENEZ

Akne multifaktöriyel olmakla birlikte patofizyolojisi artmış sebum üretimi, pilosebace foliküllerin hiperkeratinizasyonu, C. acnes hiperproliferasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana faktöre dayanır. Genetik, çevresel faktörler, beslenme, hormonal aktivite, glisemik indeksi yüksek gıdaların tüketimi, süt ve süt ürünleri tüketimi, stres, sigara kullanımı, ilaçlar ve kozmetikler akne oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (1, 2, 10).

Artan androjen üretimi, anormal epitel deskuamasyonuna ve folikül tıkanmasına neden olarak akne'de temel öncü lezyon olan mikrokomedonların oluşumuna yol açar. Dolaşımdaki androjen artışı aynı zamanda sebum üretimini artırır; bu da tıkanmış foliküllerin lipid açısından zengin materyalle dolmasına ve açık ve kapalı komedonların oluşmasına sebep olur. Sebum, bakteriyel büyüme için bir zemin sağlar ve bu da *C. acnes* bakterisinin çoğalmasına neden olur. Sonuçta, *C. acnes* kimyasal mediyatörler salarak inflamasyonu tetikler. Bu inflamasyon, komedonların çevredeki dermise travmatik şekilde yırtılmasıyla daha da artar ve inflamatuvar papüller, püstüller, nodüller ve kistler gibi lezyonlar ortaya çıkar (13).



Şekil 1. Normal sebace folikül (A), komedon (B), inflamatuvar akne lezyonu(C)(8)

2.1.4.1. Sebum Üretiminde Artış

Kıl foliküllerinde sebositlerde sebum üretiminde artış ve lipid kompozisyonundaki oksidan-antioksidan dengesindeki değişiklik, foliküler bariyer fonksiyonunu bozar ve akne oluşumunda rol oynayan en önemli sebeplerden biridir. Androjen hormonlardan özellikle testosteron sebum sentezini ve salgılanmasını

artırır. Sebositlerdeki lipid kompozisyonu önemlidir, linoleik asit seviyesi akne hastalarında azalmıştır. Akne hastalarının sebum yapısında lipoperoksitler bulunur, bunlar skualen peroksidasyonu sonucu oluşur ve bu lipoperoksitler keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını başlatırlar. Ayrıca artmış sebum üretimi ile akne şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (10, 14).

2.1.4.2. Foliküler Keratinizasyon Bozukluğu

Sağlıklı kıl folikülleri lümenine keratinosit döküntüleri yaparlar ve sonrasında bu keratinositler elimine edilir. Akne hastalarında ise, keratinositler hiperprolifere olur. Androjenlerin artmış seviyesi, lipid kompozisyonundaki değişim, *C. acnes* aşırı çoğalması ve lokal sitokin salınımı ile epitelyal hiperproliferasyon gerçekleştirir. Mikrokomedon, aknenin öncü lezyonu, foliküler keratinizasyon ve keratinositlerin azalmış deskuamasyonu sonucu oluşur ve foliküler infundibulumda keratin tıkaç oluşturur. Keratinositlerden komedojenik sitokin olan interlökin-1-alfa (IL-1 α)'nın ve toll benzeri reseptör (TLR) aktivasyonunun da mikrokomedon oluşumunda önemli rolü vardır (10, 14).

2.1.4.3. Cutibacterium Acnes Kolonizasyonu

İnflamatuvar aknede önemli rolü olan *C. acnes* deri florasında olan anaerobik, lipofilik, gram pozitif bir bakteridir ve büyük miktarda sebum ürettiği ve bakteriyel çoğalma için mükemmel bir habitat oluşturduğu için sebace foliküllerde kolonize olmaya eğilimlidir. Sebumdaki trigliseridleri gliserol ve yağ asitlerine metabolize eden lipaz, proteinaz, hyaluronidaz enzimlerini salgılar ve bu da komedon ve inflamasyon oluşumuna sebep olur (10).

Konağın doğal immun cevabını TLR'leri aktive ederek ve patojen ilişkili moleküler paternleri (PAMP) tanıyarak uyarır. Sonrasında bu PAMP'lar hasar ilişkili moleküler paternler (DAMP) tarafından tanınır ve kaspaz-1, IL-1 β ve IL-18 aktivasyonu olur ve bu da aknedeki inflamatuvar lezyonları oluşturur (14).

2.1.4.4. İnflamasyon

İnflamasyon akne patogenezinde anahtar rol oynar. Folikül etrafındaki lökositler, özellikle T helper lenfositler, komedonlardan IL-1 gibi sitokin salınımına yol açar. İnflamatuvar bir mediatör olan lökotrien B₄ ise sebositlerdeki lipid metabolizmasını düzenleyen peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör-alfa (PPR-alfa) reseptörüne bağlanır (15). IL-1'in aktivitesindeki artış hiperproliferasyondan önce bile folikül etrafında saptanabilir ve bunun keratinosit proliferasyonunu aktive ettiği düşünülmektedir. Akne lezyonlarında tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL1 β , IL8 ve IL10 artmıştır ve bu nükleer faktör kappa B (NF-kB) sayesinde olmaktadır (14). C. acnes'in içerisindeki antijenik materyalin dendritik hücreler ve T hücreleri tarafından alınması ile inflamatuvar süreç başlar ve bu sayede lenfositler, nötrofiller, makrofajlar üretilir. Ayrıca foliküler hasar, rüptür ve yağ asitleri, lipidlerin dermise salınımına yol açar. Ayrıca nötrofillerin reaktif oksijen molekülleri (ROS) üreterek foliküler epitele zarar verdiği ve inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Tüm bunlar foliküler maddelerin dermise yayılımına ve inflamatuvar akne lezyonlarının oluşumuna sebep olur (10).

Bakterinin kendinin yaptığı hasardan ziyade, bakteriye karşı oluşan immun cevabın patogenezinde rolü belirgindir. C. acnes'in yüzey proteinleri keratinositlerdeki TLR2 veya 4 ile etkileşime geçer ve IL8 ve IL12 seviyesi artar. IL-1 keratinositler

tarafından *C. acnes* aktivasyonu sonucu salınır ve IL-1 komedon oluşumu ve hiperkeratinizasyonu başlatır. Doğal immunitenin anahtar elemanı olan inflamazomlar nötrofil ve makrofajların içerisinde yer alan protein kompleksleridir. *C. acnes* ve TLR2 arasındaki bağ NF-kB sinyal yolunu aktive eder ve NF-kB çekirdeğe gitmesi ile aknedeki inflamatuvar genlerin transkripsiyonu başlar ve NOD-benzeri reseptör ailesi pirin alanı içeren protein 3 (NLRP3) ve kaspas-1 aktivasyonu ile IL-1 β üretilir. NF-kB aynı zamanda TNF-alfa, IL1alfa, IL6, kemokin C-X-C motifi ligandı 8 (CXCL8) ve interferon-gama (IFN-gama) gibi maddelerin de transkripsiyonundan sorumludur. Adaptif immün sistem Th1/Th17 yolağını uyarır. Akne lezyonlarında CD4 ve IL-17 hücreleri sebositlere yakın pilosebace üniteye gösterilmiştir. *C. acnes*'in Th1 ve Th17'yi aktive ettiği ve IL-17 üretimini artırdığı gösterilmiştir (16).

2.1.5. AKNE PATOGENEZİNDEKİ DİĞER FAKTÖRLER

2.1.5.1. Genetik

Daha önce yapılan ikiz ve aile çalışmalarında akne duyarlılığında güçlü bir genetik komponent olduğu ortaya konmuştur (17). Şiddetli akne ile ilişkili tanımlanmış 6 adet gen bölgesi tanımlanmıştır : 11q13.1, 5q11.2, 11p11.2, 1q41, 1q24.2 ve 8q24. Bu genler androjen metabolizmasında, inflamasyonda ve skar formasyonunda rol alırlar. Akne lezyonlarında artmış TNF-alfa seviyesi gösterilmiştir. Bir meta-analizde TNF-alfa ile ilişkili gen polimorfizmin akne riskini artırdığı gösterilmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) polimorfizminin de Türklerde akneye yatkınlık yaptığı gösterilmiştir (3).

2.1.5.2. Diyet

Diyetin akne patogenezindeki rolü tam olarak netlik kazanmamış olsa da, akne başlangıcı ve tetiklenmesinde yüksek glisemik indeksli diyetin, süt ürünlerinin ve çikolata tüketiminin rolü olduğu varsayılmaktadır. Süt ürünlerinin anabolik rapamisin kinaz 1'in memeli hedefi (mTORC1) sinyalini değiştirerek IGF-1 sentezini artırarak ve sebase glandlarda lipogenezi uyararak etki ettiği, çikolatanın sitokin üretimini artırarak etki ettiği ve bununla birlikte bitter çikolatanın antioksidan özelliği sayesinde daha az komedojenik etkisinin olduğu, yüksek glisemik indeksli karbonhidratların IGF-1 seviyesini artırarak akne patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte omega-3 yağ asitleri inflamatuvar sitokin salınımını baskılar ve IGF-1 seviyesini düşürerek akne üzerinde olumlu etki gösterir (18).

2.1.5.3. Sigara

Sigara kullanımı ile doz bağımlı olarak sigaranın polimorfonükleer lökosit (PMNL) aktivitesini değiştirerek akne sıklığı ve şiddetinin arttığı düşünülmektedir (19). Bununla birlikte sigara ve akne arasındaki ilişki net olarak gösterilememiş olsa da Capitanio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara kullanan grupta sebum peroksidasyonunda artış ve vitamin E seviyesinde azalma saptanmış olup sigara kullanımı ile post-pubertal akne arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur ve burada klinik olarak inflamatuvar olmayan tipte akne en sık olarak gözlenmiştir (20).

2.1.5.4. Stres

Stresin akne vulgaris için tetikleyici bir unsur olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Stresin lokal nöropeptid ekspresyonunu artırarak akne patojenik bir rolünün olduğu düşünülmektedir (12). Artan stres ile periferel

sinirlerden salınımı artan substans P'nin sebace bezlerde proliferasyonu ve sebositlerde lipid sentezini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca stresin yara iyileşme sürecini bozduğu ve akne vulgaris lezyonlarındaki iyileşmeyi etkilediği de gösterilmiştir (21).

2.1.5.5. Hormonlar

Androjenler, östrojenler, progesteron, büyüme hormonu, insülin, IGF-1, kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanokortinler ve glukokortikoidler gibi birçok hormon sebace bez aktivitesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Akne vulgaris hormonal değişikliklere bağlı olarak puberte başlangıcında oluşur (22). Testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve dihidrotestosteron gibi androjenler sebace bezin büyümesi ve sebum üretimi ile ilgili genleri düzenlemektedir (23). Periferik dokularda testosterondan dihidrotestosteron dönüşümünü sağlayan 5α -redüktaz, sebosit ve keratinositlerdeki düzeyi farklılık göstermekle birlikte deride eksprese edilmektedir (24).

2.1.5.6. Hiperglisemi – Hiperinsulinizm - İnsulin benzeri büyüme faktörü-1

Hipofiz tarafından salgılanan büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimini arttırmaktadır. Sebositlerin üzerinde IGF-1 reseptörü bulunmakta olup bu etkileşim sebum üretiminin artışı ile sonuçlanmaktadır (25). Karbonhidrattan zengin diyetler hiperglisemi, reaktif hiperinsulinemi ve artmış IGF-1 seviyesi ile ilişkilidir. Yüksek IGF-1 seviyeleri ve akne şiddeti arasındaki korelasyon önceki çalışmalarda gösterilmiştir. IGF-1, 5α -redüktaz aktivitesinde artış ve androjen reseptör transkripsiyon aktivitesini artırarak etki etmektedir. Ayrıca

insülin/IGF-1 sinyal yolu nedeni ile güçlü komedojenik reaksiyonların, androjen reseptörlerindeki farklı CAG (sitozin-adenin-guanin) trinükleotid tekrarlarından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (18).

2.1.5.7. Kozmetik

Kontakt akne veya akne kozmetika atipik lokalizasyonlar ve tipik yaş grubu haricinde görülen aknenin ekzojen faktörler sebebi ile oluştuğu durumdur. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol, oleik asit veya cilt bakım ürünlerinin yağ bazlı içerikleri komedojenik özellik göstererek akne oluşumunda tetikleyici rol oynarlar (15).

2.1.5.8. İlaç

İlaç kullanım öyküsü olması, ani başlangıç göstermesi, tipik olmayan yaş grubunda görülmesi, seboreik bölgeler harici lokalizasyonlarda da görülebilmesi, akne vulgarise göre monomorfik erupsiyon ile karakterize olması ile klinik olarak ayrılır. İlaç ile indüklenen aknede lezyonlar tetikleyici ilacın kesilmesi ile iyileşir ve yeniden kullanıldığında tekrarlar. Akne oluşumuna neden olan ilaçlar arasında androjenik hormonlar, kortikosteroidler, anabolik steroidler, vitamin B6, vitamin B12, halojenler (brom, klor, iyot), halotan anestezisi, difenilhidantoin, disülfiram, barbitüratlar, lityum, izoniazid, siklosporin, aktinomisin-D, etionamid, etambutol ve epidermal büyüme faktörü reseptör antagonistleri bulunmaktadır (26).

2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Akne vulgaris en sık görülen akne formudur ve klinik olarak inflamatuvar olmayan (açık/kapalı komedonlar) ve inflamatuvar papül, püstül, nodüller ve kistler şeklinde görülebilir. Mikrokomedon ve komedon oluşumu akne tanısında temel özelliktir. Akne vulgariste yüz, sırt, gövde, omuzlar gibi sebase bezden zengin bölgeler temel dağılım alanıdır. Akne lezyonlarına bağlı olarak skar oluşumu, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve eritem varlığı değerlendirilmelidir (1-3, 27).

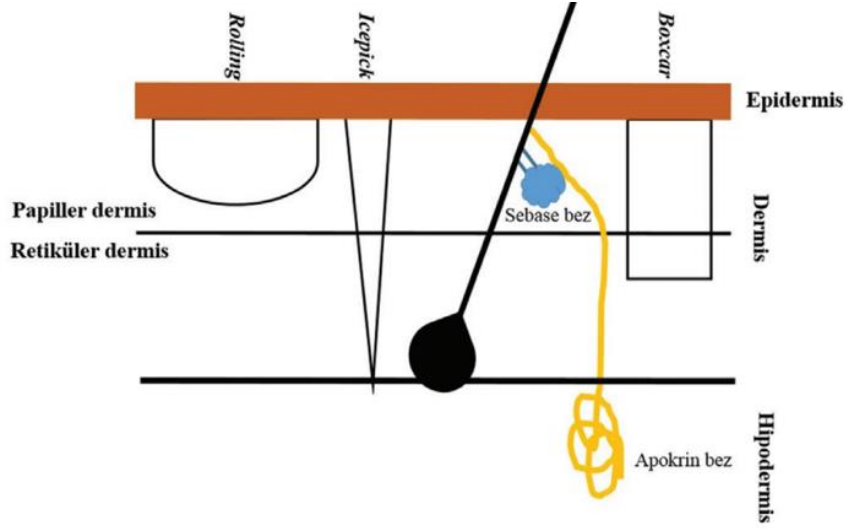
Akne genel olarak hafif, orta ve şiddetli formlar olmak üzere kategorize edilir. Hafif akne genellikle yüzle sınırlıdır ve az sayıda inflamatuvar lezyon ile birlikte kapalı ve açık komedonların varlığı ile karakterizedir. Orta dereceli akne, yüzde artan sayıda papül ve püstüller ile genellikle hafif gövde tutulumu ile karakterizedir. Son olarak, şiddetli akne durumunda nodüller ve kistler bulunur. Erken ve etkili bir tedaviye öncelik verilmelidir. Sınıflandırma doğru tedavi planı için önem taşımaktadır (13).

Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akne lezyonları; persistan eritem, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve skar ile iyileşebilir. Skar gelişiminin genelde şiddetli inflamasyonun olduğu nodül ve kistik akneye bağlı olduğu düşünülmektedir. Skar gelişimini önlemek için en önemli faktör erken tedaviye başlamaktır.

Akne skarları genel olarak hipertrofik ve atrofik olmak üzere iki kategoride incelenir. Atrofik skarlar daha sık görülür ve kolajende azalma ile karakterizedir. Aknenin neden olduğu inflamatuvar fibröz kasılmalara bağlı olarak deride çöküntüler

olarak ortaya çıkar. Akne hastalarının %95'inde yüzünde skar olduğu ve bu hastaların %30'unda şiddetli skar kaldığı bildirilmiştir (28).

Akne skarları derinlik, genişlik ve 3 boyutlu yapısına göre “ice-pick”, “rolling” ve “boxcar” olmak üzere temel olarak üç gruba ayrılabilir. Icepick skarlar dardır, 2 mm altında genişlikleri vardır, dikey olarak dermise ve subkutan dokuya uzanabilirler. Icepick skarların yüzeydeki açıklıkları her zaman olmasa da genellikle derindeki infundibulumdan geniştir, burada skar yüzeyden en derin noktaya kadar daralır. Rolling skarlar ise genelde 4-5 mm'den daha geniş olup normal görünümlü cildin dermal bağlantıları nedeniyle oluşur. Dermisin subkutan dokuya anormal fibröz bağlantısı cildin dalgalı görünümde olmasına yol açar. Bu izler genellikle yüzeysel olsa da, deri altındaki bağlantılar yüzeyden yapılan tedaviyi engeller. Başarılı bir tedavi için deri altı bileşenin düzeltilmesi şarttır. Boxcar izleri ise su çiçeği izlerine benzer şekilde, keskin sınırlarla belirgin dikey kenarlara sahip yuvarlak veya oval çöküntülerdir. Yüzeyde, icepick skarlar daha geniştirler ve tabana doğru sivrilmezler, yüzeysel (0.1-0.5 mm) veya derin (≥ 0.5 mm) olabilir ve genellikle 1.5 ile 4.0 mm çapındadır. Boxcar skarları dermal seviyededir, ancak derin yerleşimli ise tam katmanlı tedavisi olmadıkça iyileşmeye dirençlidir (29).



Şekil 2. Akne skarı morfolojik tipleri (30)

Atrofik skarlardan ayrı olarak hipertrofik ve keloidal skar oluşumu da görülebilmektedir.

Keloid, orijinal yara sınırlarının ötesine çıkar ve hassas veya kaşıntılı olabilir. Hipertrofik skar ise başlangıçtaki yara alanı ile sınırlı kalır. Hipertrofik skarlar ve keloidler genellikle sırt ve omuzlar gibi yüksek gerilimli bölgelerde gelişir (31).

2.1.7. TANI ve LABORATUVAR TESTLERİ

Akne tanısı fizik muayene ve klinik değerlendirme sonucu konulur. Hastalar kullandıkları ilaçlar, aile hikayesi ve hiperandrojenizm veya herhangi başka bir endokrin hastalık ile ilişkili olabilecek semptomlar ve bulgular açısından sorgulanmalıdır (27).

Akne tanısında laboratuvar değerlendirmeye gereksinim duyulmamaktadır. Başka bir deri enfeksiyonunu dışlamak için püstülden bakteri kültürü yapılabilir. Yetişkin akne hastalarında, hastada hiperandrojenizme yönelik

klirik semptomlar varsa, akne tedavisine dirençli hastalarda kanda hormonal değeriendirme yapılmaktadır (1).

Komedonal lezyonların tanısı için yeterli aydınlatma önemlidir. Derin lezyonların yerini tespit etmek için palpasyon yapılması önem taşır. Akne derecelendirme sistemleri klinikte, kolay ve hızlı bir akne şiddeti değeriendirme yöntemi olarak ve terapötik çalışmalar için uygun hastaların seçimini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır; fakat hiçbir akne derecelendirme sistemi standart olarak kabul edilmemektedir (32).

Endokrin testler hiperandrojenizm semptomları olan hastalarda gereklidir. Hormonal akne için serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), total testosteron, serbest testosteron ve luteinize edici hormon/folikül uyarıcı hormon (LH/FSH) oranı, prolaktin bakılmalıdır (33).

2.1.8. AYIRICI TANI

Aknenin ayırıcı tanısında ilk sırada akne rozase vardır. Akne rozase genellikle yaşlı hastalarda görülen komedon, nodül, kist veya skar gözlenmeyen bir durumdur. Isı, alkol veya baharatlı yiyeceklerle tetiklenen yüzde eritem varlığı rozase tanısı için önemlidir ve oküler tutulum eşlik edebilir.

Perioral dermatit de ayırıcı tanıya girer ancak komedon yoktur (34).

Sakal bölgesi veya gövdede görülen folikülit ayırıcı tanıda yer alır. Tedaviye dirençli veya tekrarlayan vakalarda, püstülden alınan sürüntü ile yapılan bakteri kültürü ve gram boyama, tanıya yardımcı olur (35).

Molluskum contagiosum, miliaria, ilaç ilişkili erupsiyonlar, keratozis pilaris, papuler sarkoidoz, demodeks follikülit, psödofollikülit barbae, Behçet hastalığının papülopüstüler erupsiyonu, lupus miliaris disseminatus faciei akne ayırıcı tanısına giren diğer hastalıklardır (36).

2.1.9. AKNE DERECELENDİRME SİSTEMLERİ VE ŞİDDET BELİRLENMESİ

Akne şiddetini; lezyonların tipi ve sayısı, inflamasyonun şiddeti, lezyonların dağılım alanları, pigmentasyon ve skar oluşumu gibi kriterlerle değerlendirmek için çeşitli klinik derecelendirme sistemleri kullanılır. Bu sistemler, tedavi kararlarını kolaylaştırır ve tedavi yanıtını değerlendirmeye yardımcı olur. Mevcut sistemler arasında Araştırmacı Global Değerlendirme (IGA), Leeds Revize Akne Derecelendirme Sistemi, Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS), Global ve Kapsamlı Akne Şiddet Ölçeği bulunur. İdeal bir derecelendirme sistemi, lezyon tiplerini ve cilt tutulumunu değerlendirip metin veya fotoğraflarla desteklemeli ve genel kabul görmüş olmalıdır (37).

2.1.9.1. Global Akne Değerlendirme Sistemi

GADS, ilk olarak Doshi ve arkadaşları tarafından 1997 yılında oluşturulmuştur, diğer yöntemlere göre hem basit hem de en ayrıntılı akne derecelendirme sistemlerinden biri olarak kabul edilir (38).

Bu sistem yüz, göğüs ve sırtı 6 bölgeye (alın, her bir yanak, burun, çene, göğüs ve sırtın üst kısmı) ayırır. Her bir bölge, o bölgedeki en şiddetli lezyona bağlı olarak 0-4 ölçeğinde ayrı ayrı derecelendirilir (0 : lezyon yok, 1 : komedon, 2 : papül,

3 : püstül ve 4 : nodül). Her bir bölge için skor, en şiddetli lezyonun alan faktörü ile çarpımı sonucu elde edilir. Her bir alan skoru toplanarak toplam skor elde edilir. Toplam skor 1 ile 18 arasında ise hafif, 19 ile 30 arasında ise orta derece, 31 ile 38 arasındaysa şiddetli, 38'den fazlaysa çok şiddetli olarak değerlendirilir (39). GADS Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi

Lokalizasyon	Katsayı	Lezyon Tipi	Skor
Alın	2	Lezyon yok	0
Sağ Yanak	2	Komedon	1
Sol Yanak	2	Papül	2
Burun	1	Püstül	3
Çene	1	Nodül	4
Sırt ve Göğüs	3		

2.1.10. TEDAVİ

Aknenin tedavi seçenekleri arasında topikal tedaviler, sistemik antibiyotikler, hormonal tedaviler, oral izotretinoin gibi birçok seçenek yer alır. Tedavi seçeneklerinin çeşitliliği tedaviyi bireyselleştirmek için karar vermede önemlidir. Bu süreç, potansiyel tedavi faydaları ve riskleri, aknenin şiddeti, yaygınlığı ve bölgesi, tedavi maliyetleri, hasta tercihleri ve diğer faktörlere dayanır (40).

2.1.10.1. TOPIKAL TEDAVİ

Topikal tedaviler, başlangıç ve idame tedavisinde monoterapi olarak (topikal antibiyotikler hariç) veya diğer topikal ya da oral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir. Topikal retinoidler, benzoil peroksit (BP), antibiyotikler, klaskoteron,

salisilik asit ve azelaik asit topikal ajanlar arasında yer alır. Akne tedavisinde topikal tedaviler uygulanırken, etkinliği optimize etmek ve antibiyotik direnci riskini azaltmak için birden fazla etki mekanizmasını birleştiren multimodal terapi önerilir. BP, retinoid veya antibiyotiklerin sabit dozda topikal kombinasyonları, tedaviye uyumu kolaylaştırır. Antibiyotik direncinin gelişimini önlemek için benzoil peroksitin topikal antibiyotik kombinasyonu ile birlikte kullanılması önerilir. Sabit doz kombinasyonların yan etki profilleri, genellikle bireysel ajanların etkilerinin toplamını yansıtır (40).

2.1.10.1.1. Topikal Antibiyotikler

Akne tedavisinde birinci basamak olarak yer alan eritromisin, klindamisin, minosiklin, sodyum sulfasetamid ve dapson gibi topikal antibiyotikler anti-inflamatuar ve antibakteriyel özellik gösterirler (41). Topikal antibiyotiklere klinik cevap için 12 hafta beklenmelidir ve topikal antibiyotik monoterapisi, antibiyotik direnci oluşturma riski nedeniyle önerilmemektedir (42). Topikal antibiyotiklerin BP ile kombinasyonu, etkinliği artırır ve antibiyotik direnci gelişimini önler. Topikal klindamisin losyon, köpük ve jel formunda bulunmaktadır. Topikal eritromisin, topikal klindamisine alternatif olarak kullanılabilir; ancak C. acnes'in topikal eritromisine karşı yüksek direnç oranına sahip olma endişesi nedeniyle genellikle klindamisin tercih edilir (43). Topikal antibiyotikler genellikle iyi tolere edilse de irritasyona ve kuruluğa sebep olabilirler ve topikal klindamisin kullanımına bağlı ishal veya Clostridium difficile ilişkili kolit ile ilgili nadir vaka raporları bildirilmiştir (44). Topikal sulfasetamid bakteriyostatik etki gösterir, para-aminobenzoik asidi inhibe eder ve DNA sentezini bozar. %10 sodyum sulfasetamid ve %5 sülfür kombinasyonu ile losyon formunda kullanılır ve genelde iyi tolere edilse de kaşıntı

ve kuruluk yapabilir (45). %1-10 topikal sülfür keratolitik, antifungal ve bakteriyostatik etki eder, sodyum sulfasetamid veya benzoil peroksit ile kombine edildiğinde terapötik etkisi artar (46). Sülfür keratinositteki sistein ile etkileşime geçer ve hidrojen sülfid oluşturarak disülfid bağları yıkar ve keratolitik etki gösterir (47). Bir tetrasiklin türevi olan topikal minosiklin ise topikal antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilir, en sık yan etkisi kreatin fosfokinaz artışı ve baş ağrısıdır. (48). %4 minosiklin topikal köpük, gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından 9 yaş üstü orta-şiddetli akne tedavisi için onaylanmıştır. Sebum yoluyla pilosebace üniteye ulaşır ve güçlü antibakteriyel etkiler gösterir (49). BP'nin dapson veya sulfasetamid ile eş zamanlı topikal uygulanması turuncu-kahverengi cilt renginde değişikliğe neden olabilir, ancak bu yıkanarak temizlenebilir; bu nedenle BP, topikal dapson ile farklı zamanlarda kullanılmalıdır (50). Herhangi bir topikal antibiyotiğin diğerine üstün olduğunu gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır (40, 51).

2.1.10.1.2. Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler komedolitik, anti-inflamatuar özellikte olmaları, dispigmentasyonu iyileştirmeleri sebebi ile hem kombine hem monoterapi olarak akne tedavisinin temel taşı oluştururlar (52). Retinol, keratinositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını transkripsiyon değişikliği ile azaltan bir A vitamini türevidir. Bu moleküller, keratinosit sitoplazmasındaki retinoid X ve retinoik asit reseptörlerine bağlanarak keratinosit çekirdeğine taşınır ve burada transkripsiyonda değişikliklere neden olur (53). Günümüzde, FDA tarafından onaylanmış dört jenerasyon topikal retinoid bulunmaktadır: Tretinoin (aynı zamanda all-trans retinoik asit, birinci jenerasyon); Adapalen ve Tazaroten (üçüncü jenerasyon); ve Trifaroten (dördüncü jenerasyon) (40). Trifaroten, diğer retinoid

jenerasyonlarına göre daha yüksek seçiciliğe sahiptir ve ağırlıklı olarak epidermiste bulunan retinoik asit reseptörü gamma'ya spesifik olarak bağlanır (54). Karaciğer üzerindeki dengesizliği nedeniyle, diğer retinoidlerden daha güvenlidir (55).

Kuruluk, eritem, yanma hissi gibi yan etkileri kullanımlarını sınırlandırır. İritasyon kullanım sıklığının azaltılması ve eş zamanlı nemlendirici kullanımı ile azaltılabilir (56). Bazı tretinoin formülasyonları fotolabil yapısı nedeniyle akşam uygulanmalı ve oksidasyon ve inaktivasyonu önlemek için BP ile birlikte kullanılmamalıdır. Topikal retinoidler fotosensitiviteye neden olabilir; günlük güneş koruyucu kullanımı güneş yanığı riskini azaltabilir. Gebelerde sınırlı sistemik emilime dayanarak topikal azelaik asit, BP, eritromisin ve klindamisin kullanımının fetal zarar riski oluşturması beklenmemektedir. Bu sebeple hamilelikte topikal retinoidler yerine diğer topikal tedaviler tercih edilmelidir (40, 51).

2.1.10.1.3. Benzoil Peroksit

BP jel ve krem formunda bulunan, serbest oksijen radikalleri salan, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, keratolitik ve komedolitik özelliklere sahip hafif-orta dereceli akne tedavisinde kullanılan temel ilk basamak topikal antimikrobiyal ajanlardan biridir (57). Benzoil peroksit, benzoik asit ve hidrojen peroksit parçalandıktan sonra serbest oksijen radikalleri oluşturarak C. acnes konsantrasyonunu azaltır; bu nedenle mikroorganizmalarda direnç gelişimini engeller (58). Genellikle günde bir kez uygulanır ve akne iyileşme 5 gün içinde başlayabilir, ancak tedaviye başladıktan 3 hafta sonra belirginleşir ve maksimum lezyon azalması 8-12 hafta içinde görülür. %2.5, %5 ve %10 formları benzer şekilde etkilidir, ancak yüksek konsantrasyonlar tahrişe yol açabilir (59). Kullanımı

konsantrasyon ve formülasyona bağı olarak yanma hissi, batma, kuruluk, eritem, ağrı, soyulma, irritasyon, kumaş lekelenmesi ve ağartma ile nadir görülen temas alerjisi gibi etkilerle sınırlıdır. Daha düşük BP konsantrasyonları ile su bazlı ve durulanan formülasyonlar daha iyi tolere edilebilir (60). BP'e karşı direnç gelişimi bildirilmemiştir. Kombinasyon tedavileri, etkinliğini artırabilir (40, 51).

2.1.10.1.4. Klaskoteron

Klaskoteron tedavisinin faydalarının yüksek bir kesinlikle belirlenmiş olmasına rağmen, yüksek maliyeti nedeniyle kullanımı sınırlı olabilmektedir (40). Klaskoteron, androjen reseptörüne bağlanan ve androjen aracılı lipid ve inflamatuvar sitokin sentezini sebositlerden inhibe eden bir topikal antiandrojendir (61).

2.1.10.1.5. Azelaik Asit

Gebelik kategorisi B olduğu için gebeler ve emzirenlerde kullanılabilir. Topikal antibiyotiklerle kombinasyonu ile etkinliği artar (40, 51). Azelaik asit komedolitik, antibakteriyel ve anti-inflamatuvar topikal ajandır. %15 jel ve %20 krem formları vardır. Dispigmentasyonu açıcı etkisi nedeniyle özellikle hassas cilt veya koyu cilt tipine sahip hastalar için faydalı olabilir (62).

2.1.10.1.6. Salisilik Asit

Salisilik asit, %0.5 ile %2 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılan topikal bir komedolitik ajandır (40). Salisilik asit hamilelikte sınırlı alanlarda ve kısa süreli tedavilerde kullanılabilir; ancak geniş alanlarda kullanımı, sistemik emilim riski nedeniyle önerilmez (63).

2.1.10.1.7. Dapson

%5 ve %7.5 jel şeklinde formülasyonu vardır. Hassas cildi olan ve koyu cilt tonlu kadın hastalarda tedavide ilk seçenek olarak kullanılabilir (27, 43). Diskolorasyon riski sebebi ile benzoil peroksit ile kombine kullanılmamalıdır (27). Topikal dapson kullanımı öncesi glikoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PD) enzim taraması gerekli değildir (64).

2.1.10.2. SİSTEMİK TEDAVİ

2.1.10.2.1. Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler, genellikle orta-şiddetli akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doksisiklin, minosiklin gibi tetrasiklin sınıfı oral antibiyotikler yaygın olarak tercih edilir. *C. acnes* konsantrasyonunu azaltarak etki gösterirler. Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler, bakteriyel ribozomun 30S alt birimindeki 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA)'ya bağlanarak protein sentezini engelleyen antibiyotik özellikler ile nötrofil kemotaksisini inhibe eden ve inflamatuvar sitokinleri baskılayan anti-inflamatuvar özellikler gösterir (65). Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler hamilelik, emzirme dönemi ve diş gelişimi sırasında 9 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir, çünkü diş minesinde hipoplazi ve renk değişikliğine neden olabilir (40).

Antibiyotik direncinin ve diğer antibiyotikle ilişkili komplikasyonların gelişimini azaltmak için sistemik antibiyotik kullanımının mümkün olduğunca sınırlandırılması tavsiye edilmektedir. Akne tedavisinde sistemik antibiyotikler kullanılırken, antibiyotik direnci riskini azaltmak ve sistemik antibiyotik maruziyet süresini sınırlamak için BP ve diğer topikal tedavilerin eşzamanlı kullanımı iyi bir

uygulama önerisi olarak tavsiye edilmektedir. Oral antibiyotikler akne tedavisinde monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Sistemik antibiyotik kullanımı, uluslararası kılavuzların önerdiği şekilde mümkün olan en kısa süreyle sınırlandırılmalı ve genellikle 3-4 ayı aşmamalıdır (64). Doksisiklin bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkilere, özefajite, fotosensitiviteye ve nadiren de olsa intrakraniyel hipertansiyona sebep olabilir. Doksisiklini yemek ile birlikte almak, dik pozisyonda bol su ile içmek gastrointestinal yan etkilerin azaltılmasında yardımcıdır (66).

2.1.10.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler östrojen ve progestin kombinasyonlarını içerir ve gonadotropin salgılatıcı hormon, folikül uyarıcı hormon ve luteinize edici hormonu inhibe ederek ovulasyonu ve gebeliği önler (67). Genel antiandrojenik özellikleri sayesinde akneyi tedavi eder; bu özellikleri over androjen üretimini azaltır, seks hormonu bağlayıcı globulini artırır ve serbest testosteronu azaltarak androjen reseptörünü aktive etmesini engeller. Ayrıca 5- α -redüktaz aktivitesini azaltır ve androjen reseptörünü bloke eder (68). Venöz tromboemboli, inme, miyokard infarktüsü, meme kanseri, serviks kanseri gibi yan etkileri olması sebebi ile tedavi başlanmadan önce hastaların değerlendirilmesi önem taşır (69, 70).

2.1.10.2.3. İzotretinoin

Oral izotretinoin, 13-cis-retinoik asit, 1982'den bu yana 12 yaş ve üzeri şiddetli dirençli nodüler akne vulgarisin tedavisi için kullanılan oral sentetik vitamin A analogu olan FDA onaylı tek tedavi yöntemidir. İzotretinoin sebase bezlerin boyutunu ve salgısını azaltır, sebum bağımlı C. acnes'in yüzey ve kanal düzeylerini

indirekt olarak düşürür, keratinizasyonu normalleştirerek komedojenezi engeller ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Bu sayede aknenin dört patojenik mekanizmasını (sebum üretimi, C. acnes, inflamasyon ve hiperkeratinizasyon) hedef alan tek tedavidir (71). İzotretinoinin diğer bir özelliği, minimum 120 mg/kg'lık kümülatif bir dozdan sonra akne remisyona sağlayabilmesidir. Bazı çalışmalar, aknenin tamamen iyileşmesinden sonra tedavinin 2 ay boyunca sürdürülmesinin akne nüksü riskini azalttığını göstermiştir. Çalışmalarda tüm dozlarda (0.1, 0.5 ve 1 mg/kg/gün) belirgin bir iyileşme gözlenmiştir (72). Diğer topikal ve oral tedavilere yanıtız veya oral antibiyotik tedavisi kesildikten hemen sonra tekrarlayan hafif orta şiddetli akne de izotretinoin kullanılabilir (73). Mukokutanöz, miyalji, oftalmik sistem ile ilişkili yan etkiler görülebilmekte ve bu yan etkiler tedavi kesildikten sonra gerilemektedir (64). Karaciğer fonksiyon testleri, açlık lipid paneli, gebelik testi rutin yapılması gereken laboratuvar testleri arasındadır. Tam kan sayım takibi önerilmemektedir. Teratojen olduğundan hastalar tedaviden 1 ay önce, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası dahil olmak üzere en az 2 etkili korunma yöntemi kullanılmalıdır (74).

2.2. DİĞER AKNE TİPLERİ

2.2.1. NEONATAL AKNE

Doğumda da var olabilen neonatal akne gerçek komedonlar vardır. Genellikle ilk 4-6 haftada görülür (75). Genellikle erkeklerde görülür ve yenidoğanların %20'sini etkilediği belirtilmiştir. Bu yaş grubundaki klinik tablo artan sebum üretimi, sebace bezlerin hormonal uyarılması (esas olarak plasenta yoluyla) ve

neonatal androjenler, ayrıca sebace bezlerin Malassezia cinsine ait lipofilik türler tarafından kolonizasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (76).

2.2.2. İNFANTİL AKNE

Genellikle 6 hafta ile hayatın ilk 1 yılında görülür. Ailede ebeveynlerden birinde veya ikisinde şiddetli akne hikayesi bulunabilir. Kapalı ve açık komedonların, papül ve püstüllerin varlığı ile karakterizedir. Çoğunlukla yüzde ve yanaklarda daha belirgin lokalize olur (77). İnfantil akne skara sebep olabilir, genelde 1-2 yaşta kendiliğinden gerilemekle birlikte ve ileride şiddetli akne görüleceğinin habercisi olabilir (78).

2.2.3. ORTA ÇOCUKLUK AKNESİ

En nadir görülen akne formudur, 1-7 yaş arasında görülür. Hiperandrojenik durumu gösterir ve ileri inceleme gerekir (79).

2.2.4. PREADÖLESAN AKNE

Sıklıkla normal kabul edilse de altta yatan polikistik over sendromu veya geç başlangıçlı adrenal hiperplaziye bağlı olabileceği ihtimali atlanmamalıdır (78). 7-12 yaş arasında görülür, genellikle normal kabul edilir, sıklıkla alında komedon oluşumu ile başlar ve pubertal matürasyonu gösterir (79).

2.2.5. AKNE KONGLOBATA ve AKNE FULMİNANS

Akne konglobata, nodülokistik aknenin nadir fakat ciddi bir formudur. Genellikle yüzde, omuzlarda, sırt, göğüs, üst kollar, kalçalar ve uyluklarda ağrılı, şekil bozucu, bağlantılı komedonlar, kistler, inflamatuvar nodüller, apseler ve skarlarla

karakterizedir. Komedonlar genellikle üçlü gruplar halinde görülür ve kistler deri yüzeyine pürülan, kötü kokulu bir materyal boşaltır. Akne vulgaris genellikle topikal ajanlarla yönetilebilirken, akne konglobata agresif tedavi gerektirir. Akne konglobata, foliküler oklüzyon tetradı olarak bilinen, foliküler birim bozukluğu ile ilişkili hastalıklar grubunun bir parçasıdır. Bu tetrad disekan selülit, pilonidal sinüs ve hidradenitis süpürativa gibi durumları içerir (80). Akne konglobata, püstüler aknenin aniden kötüleşmesi sonrası ortaya çıkabilir veya remisyondaki aknenin yeniden alevlenmesiyle gelişebilir (81).

Akne konglobata izole olarak görülebilir veya sistemik inflamatuvar bir durumla birlikte ortaya çıkabilir. Bu durumlar arasında sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit (SAPHO sendromu); pyojenik artritis, piyoderma gangrenosum, akne (PAPA sendromu); piyoderma gangrenosum, akne, süpüratif hidradenitis (PASH sendromu) veya pyojenik artritis, piyoderma gangrenosum, akne, süpüratif hidradenitis (PAPASH sendromu) yer alır (82).

Bu sendromlarla veya izotretinoin kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkan, sızıntılı ve ülseratif lezyonlarla kendini gösteren ani ciddi akne başlangıcına akne fulminans adı verilir. Akne fulminans, sistemik bir inflamasyon yanıtı olup, ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlarla eşlik edebilir. Akne fulminans, bir hastadaki mevcut akne konglobata lezyonlarından kaynaklanabileceği gibi, izotretinoin tedavisi başlatılması veya anabolik steroid kullanımı sonrası tamamen yeni bir durum olarak ortaya çıkabilir (80).

2.2.6. AKNE TARDA

Akne tarda 25 yaşından sonra gelişen veya devam eden akne olarak tanımlanır. Kadınlarda daha yaygındır. Alt yüz bölgesinde inflamatuvar akne veya tüm yüze yayılan makrokomedonlar ile karakterizedir.

Gövde tutulumu erkeklerde çok daha yaygındır. Akne tardanın etiyolojisinde kozmetikler, ilaçlar, sigara, stres, diyet ve endokrin bozukluklar suçlanmaktadır. Akne tarda ve hiperandrojenizmin diğer semptomlarına sahip kadınlarda polikistik over sendromu gibi endokrin bozuklukların görülme olasılığı yüksektir. Tedavi, ergenlik dönemindeki akne tedavisine benzerdir (83).

2.2.7. AKNE EKSKORİYE

1898'de Louis Brocq tarafından ilk kez tanımlanmış olup obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar grubuna dahil olan bir cilt yolma bozukluğudur (84). Akne lezyonlarının kompulsif bir şekilde manipüle edilmesiyle karakterizedir (85). Ekskoriye akne lezyonları morfolojik olarak hipertrofik nodüllere, atrofik skarlara ve açılı kenarlara sahiptir ve tedaviye az yanıt gösterirler. Genellikle adölesan dönemde veya genç yetişkinlikte kadınlarda ortaya çıkar ve ciddi şekil bozukluklarına ve psikososyal bozukluklara yol açabilir (86).

Hastaların ekskoriye etme alışkanlıklarını açıklamakta zorlanması veya bu davranışın farkında olmaması nedeniyle bu bozukluk genellikle yeterince tanınmaz (87).

2.3. GDF-15

GDF-15 ilk olarak 1997'de Bootcov ve arkadaşları tarafından insan monositoid hücre dizisi U937'den klonlanmış, TGF- β süper ailesinin bir üyesidir. Birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynayan GDF-15'in; makrofaj-inhibitör sitokin-1 (MIC-1), plasental dönüştürücü büyüme faktörü-beta (PTGFB), prostat-kaynaklı faktör (PDF), steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç aktivite gen 1 (NAG-1) gibi adlandırmaları vardır (4). GDF-15 geni 19.kromozomun p13.1-p13.2 bölgesi üzerinde bulunur, bir intron ve iki ekzon içerir ve 308 aminoasitten oluşan prekursor proteini kodlar. Metabolik bir regülatör görevi gören GDF-15 sağlıklı bireylerde mesane, karaciğer, kolon, mide, safra, prostat, pankreas, akciğer ve endometriumda düşük olarak serumda bulunabilmektedir. Ayrıca diyabet, obezite, sigara, ameliyat, egzersiz, yaşlanma, kanser, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve mitokondriyal hastalıklar gibi stres ve patolojik durumlarda da artar (88). GDF-15 normal yetişkin bireylerin kanında genellikle bulunur ve normal aralığı geniş olup 150 ile 1150 pg/mL arasında değişir, ortalama 450 pg/mL'dir (89). GDF-15 dimerik bir disülfid bağıyla bağlanmış yapıya sahiptir ve bir proprotein olarak sentezlenir (90). GDF-15, TGF- β süper ailesinin ayırt edici özelliği olan sistein düğümünü oluşturan yedi korunmuş sistein kalıntısı içerir. Olgun sıçan, fare ve insan arasında GDF-15 için homoloji %70'in altındadır (91). Düşük moleküler ağırlığı (dimer başına 25 kD) nedeniyle; GDF-15, insanlarda yaklaşık 3 saatlik bir yarı ömür ile renal klirens uğrar (92). 62 kDa intraselüler protein olarak sentezlenir (93). GDF-1'den GDF-15'e kadar adlandırılır (94). Glial kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa-benzeri (GFRAL), GDF-15'in metabolik reseptörü

olarak son dönemlerde bulunmuştur ve GDF-15'in iştah üzerine etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (95).

GDF-15 ekspresyonunun, glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3 β), hücre dışı sinyal düzenleyici protein kinazlar 1 ve 2 (ERK1/2), erken büyüme yanıt proteini (EGR-1), p38-aktive edici transkripsiyon faktörü 3 (p38-ATF3), protein kinaz C (PKC) ve p53 gibi çeşitli yollar aracılığıyla indüklendiği bildirilmiştir (96). In vitro ve in vivo çalışmalar, GDF-15'in sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilen dalgalanan bir gen olduğunu göstermiştir (97).

Salınımı stresle indüklenen GDF-15; makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, adipositler, kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerde; adipoz doku, damarlar, merkezi ve periferik sinir sistemi (özellikle Schwann hücreleri) gibi dokularda ve kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi organlarda inflamatuvar yanıtın, hücre büyümesinin ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (98). GDF-15'in hemen hemen tüm dokularda ifade edilmesi hücresel fonksiyonlardaki önemini göstermektedir. GDF-15'in biyolojik işlevleri hala tam olarak anlaşılamamış olsa da inflamatuvar ve apoptotik yolların düzenlenmesinde rol oynadığı ve inflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalıkları ve böbrek hastalıkları dahil olmak üzere birçok farklı patolojik durumda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. GDF-15 çeşitli durumlar altında farklı ve hatta zıt işlevler sergiler. Örneğin proapoptozis, antiapoptozis, proanjyogenezis, antianjyogenezis, proliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikler gösterebilir. Bu nedenle, GDF-15 karmaşık bir şekilde hem yararlı hem de zararlı işlevler sergileyebilir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM GRUBU

Bu prospektif çalışmaya Ufuk Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran akne vulgaris tanılı toplamda 89 hasta dahil edildi. Çalışma Haziran-Kasım 2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya kozmetik nedenlerle başvuran akne tanısı olmayan 80 kontrol hastası dahil edildi.

Dışlama Kriterleri

18 yaş altı ve 65 yaş üzerinde olmak

Gebe veya emziriyor olmak

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma prospektif olarak planlanmış olup çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve GADS skoru kaydedilmiştir.

VKİ, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanmıştır. Hastaların açlık kan şekeri, açlık insülin değerleri kaydedildi ve insülin direnci değeri “(açlık kan şekeri değeri x açlık insülin değeri) / 405” şeklinde hesaplandı.

Akne vulgaris hastalık şiddeti GADS temel alınarak değerlendirilmiştir. Bu derecelendirme sisteminde 6 farklı anatomik lokalizasyon değerlendirmeye alınmaktadır. Bu anatomik lokalizasyonda görülen lezyonlar lezyon tipine göre 0-4 puan arasında bir ölçekte katsayı olarak değerlendirilmektedir. Her bir anatomik bölgede görülen en şiddetli lezyonun katsayısı alınarak lezyonun mevcut olduğu anatomik bölge faktörü ile çarpılır ve lokal skor elde edilir. Lokal skorlar toplanarak global skora ulaşılır. GADS; 0 - 18 arasında ise hafif, 19 - 30 arasında orta, 31 - 38 arasında şiddetli, >39 çok şiddetli akne olarak sınıflandırılmaktadır.

3.3. BİYOKİMYASAL İNCELEME

12 saat açlık sonrası hasta ve kontrol gruplarında yer alan gönüllülerden serum tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4000xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumlar Eppendorf tüplere ayrılarak -80°C derin dondurucuda saklandı. Serum GDF-15 düzeyleri (Elabscience, USA) kiti kullanılarak enzim bağlı immünassay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla < %5,2 ve < %4,79 olarak belirlendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Çalışmada edinilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi, çarpıklık ve basıklık değerleriyle kontrol edildi. Normal dağılıma uyduğu görülen sürekli verilerde ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum parametreleri kullanıldı. Kategorik veriler için sayı ve yüzde parametreleri kullanıldı. Kategorik verilerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin iki bağımsız grup arasındaki farkını değerlendirmek için bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İki değişkenin arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 89 akne hastası ve 80 kontrol olmak üzere toplam 169 kişi dahil edildi. Hasta grubunda 59 (%66,3) kadın ve 30 (%33,7) erkek, kontrol grubunda 53 (%66,3) kadın ve 27 (%33,8) erkek mevcut idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunun yaş ortalaması 25 ± 4 yıl olup yaş aralığı 18 ile 41 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 26 ± 4 yıl olup yaş aralığı 19 ile 35 idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tüm katılımcılar arasında kadınlar ve erkekler arasındaki serum GDF-15 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,608$).

Tablo 2. Sayısal verilerin ortalama, minimum ve maksimum değerleri

		Grup numarası											
		Hasta grubu						Kontrol grubu					
		Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Count	Column N %	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Count	Column N %
Yaş		25	4	18	41			26	4	19	35		
Cinsiyet	K					59	66,3%					53	66,3%
	E					30	33,7%					27	33,8%
	Total					89	100,0%					80	100,0%
GDF15 (pg/mL)		1369,29	451,59	491,67	2675,00			1627,50	642,28	616,67	3800,00		
GDF15 (ng/mL)		1,37	,45	,49	2,68			1,63	,64	,62	3,80		
İnsülin direnci		1,53	,91	,14	4,36			1,44	,91	,12	4,60		
Açlık kan şekeri		85	9	66	118			86	8	67	106		
Açlık insülin		7,22	3,88	,75	21,02			6,67	4,16	,60	23,00		
Global Akne Skoru		20	7	4	35			.	.	.	.		
Global Akne Skoru sınıflaması	=<18					41	46,1%					0	0,0%
	19-30					41	46,1%					0	0,0%
	31-38					7	7,9%					0	0,0%
	=>39					0	0,0%					0	0,0%
Vücut Kitle İndeksi		21,96	3,68	16,26	39,18			24,24	3,80	17,58	32,42		
Kilo		63	14	45	120			69	15	42	120		
Boy (metre)		1,68	,08	1,50	1,95			1,68	,10	1,49	1,96		
Bel çevresi(cm)		74	10	59	120			83	13	59	116		
Total kolesterol		163	33	97	262			173	35	107	289		
LDL kolesterol		86	24	32	153			93	23	56	160		
HDL kolesterol		57	17	13	104			55	15	24	96		
Trigliserit		93	51	31	278			100	60	35	344		

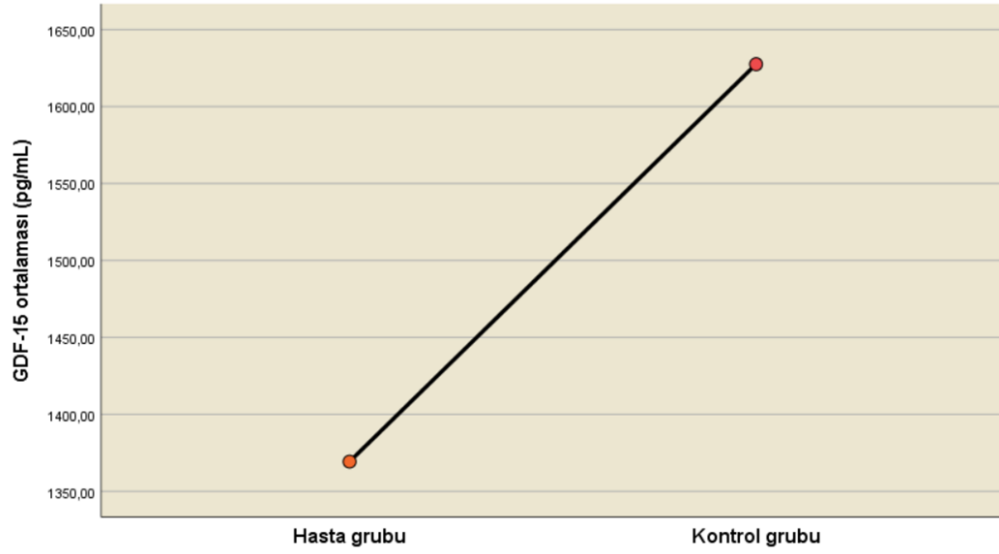
Hasta grubu ve kontrol grubunda kilo, VKİ ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,009$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Hasta grubu ve kontrol grubunda total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,067$, $p=0,061$, $p=0,330$, $p=0,373$).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri, açlık insülin ve insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,230$, $p=0,379$, $p=0,504$).

Hasta grubunda GADS açısından değerlendirildiğinde, GADS sınıflaması; hasta grubunda 41'i (%46,1) hafif şiddette, 41'i (%46,1) orta şiddette, 7'si (%7,9) şiddetli idi. Çok şiddetli gruba giren akne vulgaris hastası yoktu. GADS ortalaması 20 ± 7 idi; minimum değer 4, maksimum değer 35 idi.

Hasta grubunda serum GDF-15 düzeyi ortalaması $1369,29\pm451,59$ pg/mL idi. Hasta grubunda minimum değeri 491,67 ve maksimum değeri 2675,00 idi. Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ortalaması $1627,50\pm642,28$ pg/mL idi. Kontrol grubunda minimum değeri 616,67 ve maksimum değeri 3800,00 idi. Gruplar arasında serum GDF-15 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,003$).



Şekil 3. Hasta grubu ve kontrol grubu serum GDF-15 düzeyi ortalamaları karşılaştırılmasının çizgi grafiği

4.1. KORELASYON ANALİZİ

Hasta grubunda yaş, insülin direnci ve GADS ile GDF-15 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,132$, $p=0,217$; $r=0,020$, $p=0,853$; $r=0,009$, $p=0,931$).

Hasta grubunda istatistiksel olarak kilo, VKİ ve bel çevresi ile serum GDF-15 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,199$, $p=0,062$; $r=-0,163$, $p=0,127$; $r=-0,106$, $p=0,324$).

Hasta grubunda GADS ile bel çevresi arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıya yakındı ($r=0,208$, $p=0,051$).

Hasta grubunda bel çevresi ile VKİ ve kilo arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,832$, $p<0,001$; $r=0,879$, $p<0,001$).

Hasta grubunda insülin direnci ile kilo arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıya yakındı ($r=0,205$, $p=0,053$).

Hasta grubunda açlık kan şekeri ile açlık insülin arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,245$, $p=0,021$).

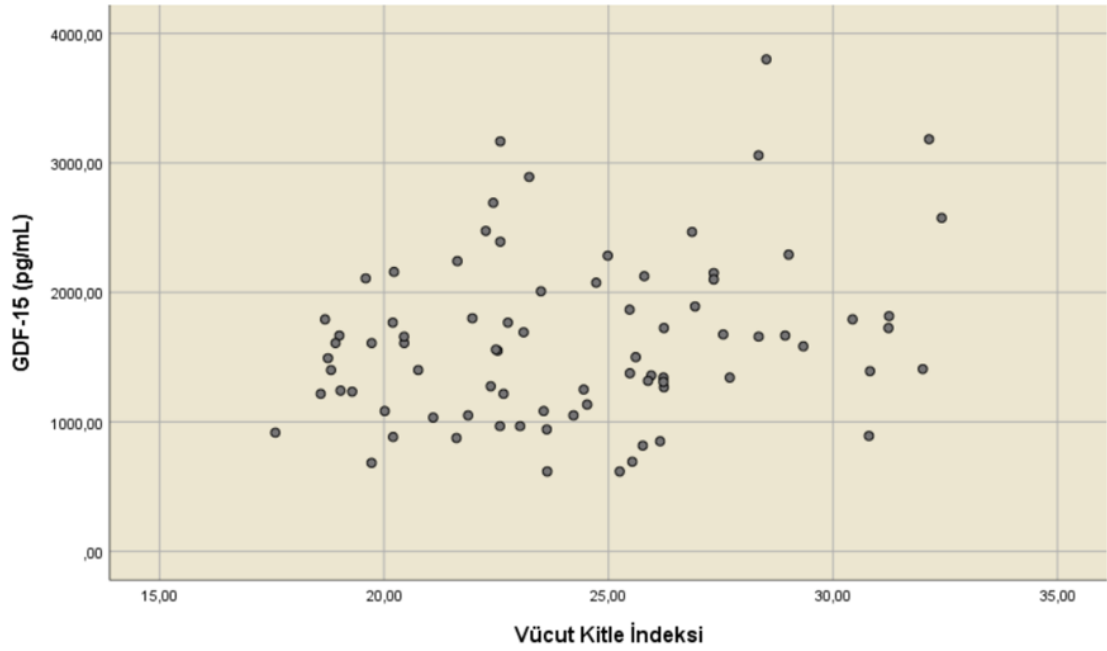
Tablo 3. Hasta grubunda GDF-15 düzeyi ile diğer değişkenler arasındaki Pearson korelasyon analizi sonuçları (r: Pearson korelasyon katsayısı, p: anlamlılık değeri)

Pearson Korelasyon Analizi		
		GDF15 (pg/mL)
Yaş	<u>r</u>	0,132
	<u>p</u>	0,217
Global Akne Skoru	<u>r</u>	0,009
	<u>p</u>	0,931
Kilo	<u>r</u>	-0,199
	<u>p</u>	0,062
Vücut Kitle İndeksi	<u>r</u>	-0,163
	<u>p</u>	0,127
Bel çevresi	<u>r</u>	-0,106
	<u>p</u>	0,324

Kontrol grubunda yaş ile serum GDF-15 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,081$, $p=0,475$).

Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ile kilo, bel çevresi ve LDL kolesterol arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,271$, $p=0,015$; $r=0,323$, $p=0,003$; $r=0,301$, $p=0,007$).

Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ile VKİ arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,250$, $p=0,025$).



Şekil 4. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile serum GDF-15 düzeyi arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafiği

Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ile total kolesterol arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,210$, $p=0,062$).

Kontrol grubunda açlık kan şekeri ile VKİ arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,234$, $p=0,036$).

Kontrol grubunda insülin direnci ile bel çevresi ve VKİ arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,225$, $p=0,045$; $r=0,229$, $p=0,041$).

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebase ünitenin multifaktöryel kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Puberte ve genç erişkinlik döneminin en sık görülen dermatolojik hastalığı olan akne vulgaris kalıcı skar oluşturabilmekte ve hastalarda yüksek kaygı ve depresyona sebep olabildiği için fiziksel ve psikolojik morbiditesi oldukça yüksektir (2).

Kapalı ve açık komedonlarla ve papül, püstül, nodül gibi inflamatuvar lezyonlarla karakterize olan akne vulgarisin patogeneğinde foliküler hiperkeratinizasyon, *C. acnes* kolonizasyonu, sebum üretiminde artış ve pilosebase ünitenin bağışıklık mekanizmalarını içeren kompleks inflamatuvar süreçler yer almaktadır (2, 3).

TGF- β süper ailesi içerisinde olan GDF-15 makrofajlar, adipositler, kardiyomiyositler, endotel hücreleri ve fibroblast gibi çeşitli hücrelerde; plasenta, prostat, adipoz doku, kalp, beyin, karaciğer, pankreas, endometrium gibi birçok dokuda fizyolojik olarak bulunmaktadır ve inflamatuvar yanıtın ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Anti-inflamatuvar rolü vardır ve salınımı egzersiz, yaş ve gebelik ile artmakla birlikte; inflamasyon, oksidatif stres, hipoksi, kanser, diyabet, obezite gibi birçok durumda artmaktadır ve düzenleyici rol oynamaktadır (4, 88, 98).

İnflamatuvar durumlarda artan bir stres yanıt sitokini olan serum GDF-15 düzeyinin, patogenezi inflamasyon ile karakterize akne vulgaris ile ilişkili

olabileceğini ve akne vulgaris şiddeti için bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız literatür taramasına göre akne vulgaris hastalarında serum GDF-15 düzeyi ile akne vulgaris ve akne şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır ve bizim çalışmamız bu değerlendirmeyi yapan ilk çalışmadır.

İnflamasyonun rol aldığı durumlarda serum GDF-15 seviyesinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Taşolar ve ark. yaptıkları çalışmada kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis vulgariste inflamatuvar bir belirteç olan GDF-15 ile diğer inflamatuvar parametreler ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve serum GDF-15 düzeyinin $>1498,5$ pg/mL olmasının yüksek sedef hastalığı alan ve şiddet indeksi (PASI) skorunu öngörebileceğini tespit etmişler ve PASI skoruna ek olarak serum GDF-15 seviyesinin psoriasisde hastalık şiddetinin belirlenmesi ve takibinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (100). Behçet hastalarında Sarıyıldız ve ark. yaptıkları çalışmada hasta ve kontrol grubunda serum GDF-15 seviyesi arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte, periferik artriti olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu GDF-15'in aktive olmuş makrofajlardan salınması ve bu sayede kronik inflamatuvar süreçlerde rol alması ile ilişkili bulunmuştur. Burada GDF-15'in proinflamatuvar etkilerinin yanı sıra immünsupresyon üzerinden de etki edebileceği üzerinde durulmuştur (101). Brown ve ark. inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit hastalarında serum GDF-15 seviyesini değerlendirmiş ve hasta grubunda yüksek bulmakla birlikte hastalık şiddeti ile de korele bulmuşlardır (102). Breit ve ark. yaptıkları bir fare modelinde ise artmış GDF-15 seviyelerinin romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda azalmış hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve burada artmış GDF-15 ekspresyonu ile anti-inflamatuvar özelliği olan

GDF-15'in lökosit göçünü azaltarak hastalık şiddetini azalttığını göstermişlerdir (103). Namazi ve ark. orta ve şiddetli akne hastalarında yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (Hs-CRP) düzeyini değerlendirdikleri çalışmada orta ve şiddetli akne grupları arasında Hs-CRP düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ve şiddetli akne vulgariste bile sistemik düzeyde bir inflamasyonun tetiklenmediğini savunmuşlardır (104).

Biz de çalışmamızda patogenezinde inflamasyonun rol aldığı akne vulgaris hastalarında Doshi ve ark. tarafından oluşturulan, basit ve ayrıntılı akne derecelendirme sistemlerinden biri olan Global Akne Değerlendirme Sistemi'ni kullanarak akne şiddetini değerlendirdik. Bizim çalışmamızda ise serum GDF-15 düzeyi ve GADS skoru arasında korelasyon saptanmadı. Akne vulgariste serum GDF-15 düzeyleri ile akne şiddetinin korele olmamasını, akne vulgariste inflamasyonun cilde lokalize olmasına ve sistemik inflamasyonun minimal kalmasına ve bu sebeple akut/kronik sistemik inflamasyon durumlarında artan GDF-15 düzeyinin akne vulgariste düşük kalabileceği ile ilişkilendirdik.

Ayrıca karaciğer, böbrek, kalp gibi organlardan salınan GDF-15'in, akne vulgaristeki ana hedef doku olan pilosebace ünitede üretimi sınırlı olabilir. GDF-15 ekspresyonu genetik ve hormonal etkilerle düzenlenmektedir, dolayısı ile puberte dönemindeki hormonal değişiklikler GDF-15 düzeyini etkileyebilir ve bazı bireylerde genetik olarak GDF-15 düşük seviyelerde üretiliyor olabilir. Hastaların hayatlarının bir döneminde izotretinoin kullanım öyküleri mevcudiyeti serum GDF-15 düzeyini etkileyebilir. Ayrıca akne vulgaristeki oksidatif stres seviyesi GDF-15 üretimini tetiklemek için yeterli olmayabilir ve bu hasta grubumuzda şiddetli akne

vulgaris hastasının az olması ile ilgili olabilir. Diğer bir yandan anti-inflamatuar özelliği olan GDF-15'in yeterli düzeyde üretilmemesi inflamasyonun etkin bir şekilde kontrol alınmasını engelleyebilir. Diğer kronik inflamatuvar hastalıklardan farklı mekanizmalara sahip olabilecek olan akne vulgariste, hastalık ile serum GDF-15 seviyeleri arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

İnflamatuar süreçler yaşlılar ve gençlerde farklılık gösterir. Bu farklılıklar bağışıklık sistemi ve inflamasyona verilen yanıtların yaşa bağlı değişimlerinden kaynaklanır. Yaş ile serum GDF-15 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (105). Belirgin şekilde sağlıklı bir popülasyondan elde edilen dolaşımdaki serum GDF-15 için yaşa bağlı referans değerler, risk sınıflandırma çalışmalarına yönelik bir çerçeve oluşturmuştur (106). GDF-15 ve memeli ömrü üzerine yapılan hayvan çalışmalarında artan serum GDF-15 seviyelerinin termogenezi ve oksidatif metabolizmayı artırdığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda ise serum GDF-15 seviyesi ile yaş arasında hasta ve kontrol grubunda korelasyon saptanmadı ($p=0,217$, $p=0,475$). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda yaşların benzer olması ve 40 yaş üzeri sadece 1 hastamızın olması bunun nedeni olabilir.

Hayvan çalışmalarında neonatal erkek farelerde kadın farelere göre serum GDF-15 seviyesi yüksek bulunmuştur bu da cinsiyetsel olarak dimorfik bir özellik gösterme ihtimali olduğunu belirtmektedir (108). Bir başka çalışmada serum GDF-15 seviyelerinin cinsiyete bağlı olarak değişmediği rapor edilmiştir (109). Bizim çalışmamızda da kadınlar ve erkekler arasındaki serum GDF-15 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,608$).

Ichikawa ve ark. yaptıkları çalışma sonucu GDF-15'in keratinosit farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Keratinosit hücre hattında, endojen GDF-15'in azaltılması, hücre büyümesini desteklemiş ve farklılaşma uyaranlarına yanıt olarak keratinositlerdeki proliferasyonun durmasını sağlayarak hücreSEL farklılaşmayı destekleyen keratin 10 ve involucrin gibi keratinosit farklılaşma belirteçlerinin ekspresyonunu engellemiştir (110). Ayrıca Chen ve ark. 1 hafta izotretinoin kullanımı sonucu izotretinoinin sebositlerdeki proapoptotik ve sebum üretimi azaltıcı etkisinin GDF-15 ekspresyonu üzerinden olabileceği gösterilmiştir ve burada 1 haftalık izotretinoin kullanımı sonucu GDF-15 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (111). Çalışma sonuçları incelendiğinde keratinosit farklılaşması bozulduğunda foliküler tıkaç ve dolayısı ile akne oluşumu tetiklenebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda keratinositler üzerine etkiler değerlendirilmemiştir.

Enerji metabolizmasında düzenleyici rolü olan GDF-15, stromal vasküler fraksiyondaki makrofajlardan ve beyaz yağ dokudaki adipositlerden salınarak adipokin görevi görür. Bir kronik inflamatuvar durum olan obezite, adipoz dokudaki p53 seviyesini artırarak GDF-15 seviyesini artıracak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar (112, 113). Bir başka çalışmada GDF-15 seviyesi obezite ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (114). Vila ve ark. morbid obez hastadan oluşan bir kohortta ise obezitede serum GDF-15 seviyesinin arttığı ölçülmüştür ancak bariatrik cerrahi sonrasında azalan kiloya artan serum GDF-15 seviyeleri ile eşlik etmiştir. Ameliyat sonrası serum GDF-15 seviyesini kontrol eden patofizyolojik mekanizmalar hâlâ bilinmemektedir (115). Ayrıca, kanserde görülen anoreksi/kaşeksi sendromundan artmış GDF-15'in hipotalamik reseptörü aracılığı ile sorumlu olduğu

gösterilmiştir (116). Fare ve maymunlarda yapılan çalışmada GDF-15 enjeksiyonu sonucu kilo kaybı gözlenmiştir (95). Hem aşırı kaşeksi hem de morbid obezitede GDF-15'in upregülasyonu, adipositlerdeki oksidatif stresin sonucu olabilir. Ayrıca kilo kaybı hormonal veya sinirsel mekanizmalar aracılığıyla GDF-15 salgısını değiştirebilir (117). GDF-15, obezite için güçlü bir tedavi hedefi olabilir; ancak GDF-15'in obezite üzerindeki etkilerini gösteren kesin moleküler mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Obez bireylerde GDF-15'in indüksiyonu, kas mitokondriyal disfonksiyonuna karşı bir telafi mekanizmasıdır. Bu, metabolik homeostazı yeniden sağlamak amacıyla gerçekleşen fizyolojik bir tepkidir (118). Bizim çalışmamızda hasta grubunda istatistiksel olarak serum GDF-15 düzeyi ile kilo arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,062$). Kontrol grubunda ise serum GDF-15 düzeyi ile kilo arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,015$). Bizim bulgularımızda kontrol grubunda kilo ortalaması daha yüksekti ve bu artmış serum GDF-15 düzeyi ile ilişkilendirildi.

Karhunen ve ark. çalışmalarında kronik olarak yüksek serum GDF-15 seviyelerinin artmış VKİ ile ilişkili olduğunu ve kilo kaybı için GDF-15 hedefli tedavilerin etkili olabileceğini göstermişlerdir (119). Tsai ve ark. ise serum GDF-15 seviyelerindeki ikiz çiftler arasındaki farkların, VKİ'deki ikiz çiftler arasındaki farklarla anlamlı bir şekilde korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır ve bu durum GDF-15'in insanlarda enerji dengesi düzenlenmesinde rol oynayabileceği ile ilişkilendirilmiştir (120). Lemmela ve ark. serum GDF-15 seviyelerinin genel popülasyonda VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve VKİ'deki artışların GDF-15 seviyelerini yükselttiğini belirtmektedir (109). Iglesias ve ark. çalışmasında 72 obez

olmayan monozigot ikiz çiftini içeren bir çalışmada, ikizler arasında serum GDF-15 seviyeleri ile VKİ arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (121). Bu bulgular, GDF-15'in VKİ ile olan ilişkisinin bireylerin genetik yapısı, sağlık durumu ve çevresel faktörler gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, GDF-15 ve VKİ arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda serum GDF-15 ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,127$). Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ile VKİ arasında çok düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,025$). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda VKİ ortalaması daha yüksekti ve bu artmış serum GDF-15 düzeyi ile ilişkilendirildi.

Lemmela ve ark. çalışmada, serum GDF-15 seviyelerinin bel çevresi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu bulgu, GDF-15'in abdominal obezite ve metabolik risk faktörleriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (109). Vermeulen ve ark. ise yüksek ve düşük kiloya sahip iki grupta yaptıkları çalışmada yüksek kilo olan grupta serum GDF-15 ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptamışlar; fakat düşük kilo grubunda negatif korelasyon saptamışlardır (122). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda bel çevresi ile serum GDF-15 seviyesi arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,324$). Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ve bel çevresi arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda bel çevresi ortalamasının daha yüksek bulunması artmış serum GDF-15 seviyesi ile ilişkilendirildi.

GDF-15'in düşük konsantrasyonlarının tespit edilmesinin yararlı olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Wollert ve ark. GDF-15'in, genel popülasyonda herhangi bir hastalık geliştirme riski düşük olan çok sağlıklı bireyleri ve hastalıklı popülasyonlarda komplikasyonlar için düşük risk taşıyan hastaları tanımlamak için ideal bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (123). GDF-15 birçok inflamatuvar sitokini inhibe eder; ayrıca, akut böbrek hasarı ve miyokard disfonksiyonu sonrası gelişen sepsisi de baskılar. GDF-15 geninden yoksun fareler artmış inflamatuvar yanıtlar göstermiştir. Bu yanıtlar, hem kardiyak hem de böbrek dokularında organ disfonksiyonuna yol açmıştır. Buna karşılık GDF-15 aşırı eksprese eden farelerde hem kardiyak hem de böbrek dokuları aşırı inflamasyondan korunmuştur. GDF-15, anti-inflamatuvar etkisiyle koruyucu bir rol oynar (124). Bizim de kontrol grubumuzda GDF-15 seviyelerinin yüksek olması akne vulgaris oluşumundan koruyucu rolü olabileceğini ve GDF-15 analoglarının akne tedavisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında örneklem büyüklüğümüzün daha geniş popülasyonları temsil etmede yetersiz kalabilmesi ayrıca diurnal özellik gösterebilen serum GDF-15 düzeylerini etkileyebilecek yaş, beslenme, egzersiz ve hormonal faktörlerin tam olarak kontrol edilememesi ve 12 saatlik açlığın hasta kaynaklı olarak standardize edilememesi yer almaktadır. Çalışmamız, serum GDF-15 ve akne vulgaris şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle özgün bir nitelik taşımaktadır. GDF-15 analoglarının, akne vulgariste gelecekteki tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceğini öngörmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, akne vulgaris hastalarında serum GDF-15 düzeylerinin değerlendirilmesi ve akne şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır. Kontrol grubunda GDF-15 düzeyleri, hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Akne vulgaris hastalarında serum GDF-15 düzeyleri ile GADS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kontrol grubunda serum GDF-15 düzeyi ile VKİ arasında çok düşük, serum GDF-15 düzeyi ile kilo ve bel çevresi arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Elde ettiğimiz veriler, GDF-15'in inflamasyon üzerindeki düzenleyici rolü göz önüne alındığında, akne vulgaris patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca GDF-15'in yüksek seviyelerinin kontrol grubunda gözlenmesi bunun metabolik süreçlerle ilişkili olabileceğini ve akne vulgariste koruyucu bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Serum GDF-15 ile akne vulgaris arasındaki ilişkinin patogenezini ve metabolik süreçlerdeki potansiyel rolünü daha iyi anlamak için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, daha büyük örneklem grupları ve uzun vadeli gözlemlerle desteklenen çalışmalar, GDF-15'in akne vulgaris patogenezini ve yönetimindeki yerini belirlemeye yönelik önemli katkılar sağlayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):945-73.e33.
2. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *Jama*. 2021;326(20):2055-67.
3. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(3):277-85.
4. Assadi A, Zahabi A, Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch*. 2020;472(11):1535-46.
5. Li J, Hu X, Xie Z, Li J, Huang C, Huang Y. Overview of growth differentiation factor 15 (GDF15) in metabolic diseases. *Biomed Pharmacother*. 2024;176:116809.
6. Breit SN, Brown DA, Tsai VW. The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol*. 2021;83:127-51.
7. Jena J, García-Peña LM, Pereira RO. The roles of FGF21 and GDF15 in mediating the mitochondrial integrated stress response. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1264530.
8. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
9. Tilles G. Acne pathogenesis: history of concepts. *Dermatology*. 2014;229(1):1-46.
10. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep*. 2023;36:101578.

11. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):99-106, viii-ix.
12. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85.
13. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *Bmj*. 2013;346:f2634.
14. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):298-306.
15. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):316-23.
16. Bernales Salinas A. Acne vulgaris: role of the immune system. *Int J Dermatol*. 2021;60(9):1076-81.
17. Heng AHS, Say YH, Sio YY, Ng YT, Chew FT. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):103.
18. Conforti C, Agozzino M, Emendato G, Fai A, Fichera F, Marangi GF, et al. Acne and diet: a review. *Int J Dermatol*. 2022;61(8):930-4.
19. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001;145(1):100-4.
20. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordinon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):129-35.
21. Jusuf NK, Putra IB, Sutrisno AR. Correlation Between Stress Scale and Serum Substance P Level in Acne Vulgaris. *Int J Gen Med*. 2021;14:681-6.
22. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2011;44(13):1035-40.

23. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004;22(5):360-6.
24. Chen W, Zouboulis CC, Fritsch M, Kodelja V, Orfanos CE. Heterogeneity and quantitative differences of type 1 5 alpha-reductase expression in cultured skin epithelial cells. Dermatology. 1998;196(1):51-2.
25. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. Dermatology. 2003;206(1):57-67.
26. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):156-62.
27. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. N Engl J Med. 2018;379(14):1343-52.
28. Lanoue J, Goldenberg G. Acne scarring: a review of cosmetic therapies. Cutis. 2015;95(5):276-81.
29. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001;45(1):109-17.
30. Saricaoglu H. Akne Skar Olusumu ve Tedavisi. Archives of the Turkish Dermatology and Venerology. 2020;54(SI):S70-S.
31. Jennings T, Duffy R, McLarney M, Renzi M, Heymann WR, Decker A, et al. Acne scarring-pathophysiology, diagnosis, prevention and education: Part I. J Am Acad Dermatol. 2024;90(6):1123-34.
32. Tan JKL, Jones E, Allen E, Pripotnev S, Raza A, Wolfe B. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):754-61.
33. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol. 2004;22(5):419-28.
34. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. Clin Exp Dermatol. 2012;37 Suppl 1:1-6.

35. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):24-34.
36. Eichenfield LF, Fowler JF, Jr., Friedlander SF, Levy ML, Webster GF. Diagnosis and evaluation of acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(2 Suppl 1):5-8.
37. Layton AM, Whitehouse H, Eady EA, Cowdell F, Warburton KL, Fenton M. Prioritizing treatment outcomes: How people with acne vulgaris decide if their treatment is working. *J Evid Based Med*. 2017;10(3):163-70.
38. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):416-8.
39. Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012;18(1):1-14.
40. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1-.e30.
41. Mills O, Jr., Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(4):260-5.
42. Eichenfield LF, Alió Sáenz AB. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1382-96.
43. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, Jones T, Ling M, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(10):981-7.

44. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, Clendenning WE, Dobson RL, Jordan WP, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol*. 1981;117(8):482-5.
45. Breneman DL, Ariano MC. Successful treatment of acne vulgaris in women with a new topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *Int J Dermatol*. 1993;32(5):365-7.
46. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):473-92.
47. Pace WE. A BENZOYL PEROXIDE-SULFUR CREAM FOR ACNE VULGARIS. *Can Med Assoc J*. 1965;93(6):252-4.
48. Raoof TJ, Hooper D, Moore A, Zaiac M, Sullivan T, Kircik L, et al. Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):832-7.
49. Paik J. Topical Minocycline Foam 4%: A Review in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):449-56.
50. Dubina MI, Fleischer AB, Jr. Interaction of topical sulfacetamide and topical dapsone with benzoyl peroxide. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1027-9.
51. Mohsin N, Hernandez LE, Martin MR, Does AV, Nouri K. Acne treatment review and future perspectives. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15719.
52. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345-65.
53. Thiboutot D, Del Rosso JQ. Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier: Is Acne Vulgaris Associated with Inherent Epidermal Abnormalities that Cause Impairment of Barrier Functions? Do Any Topical Acne Therapies Alter the Structural and/or Functional Integrity of the Epidermal Barrier? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(2):18-24.

54. Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, Chambon S, Chantalat L, Daver S, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR γ agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(10):1736-41.
55. Cosio T, Di Prete M, Gaziano R, Lanna C, Orlandi A, Di Francesco P, et al. Trifarotene: A Current Review and Perspectives in Dermatology. *Biomedicines*. 2021;9(3).
56. Pedace FJ, Stoughton R. Topical retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1971;84(5):465-9.
57. Cunliffe WJ, Dodman B, Ead R. Benzoyl peroxide in acne. *Practitioner*. 1978;220(1317):479-82.
58. Fulton JE, Jr., Farzad-Bakshandeh A, Bradley S. Studies on the mechanism of action to topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. *J Cutan Pathol*. 1974;1(5):191-200.
59. Mills OH, Jr., Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1986;25(10):664-7.
60. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica*. 1986;172(5):263-7.
61. Rosette C, Agan FJ, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortexolone 17 α -propionate (Clascoterone) Is a Novel Androgen Receptor Antagonist that Inhibits Production of Lipids and Inflammatory Cytokines from Sebocytes In Vitro. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):412-8.
62. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:31-4.

63. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle. *Cutis*. 1981;28(5):556-8, 61.
64. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73.e33.
65. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2014;55(2):111-8.
66. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):459-64.
67. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd004425.
68. Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(4):223-30.
69. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1239-42.
70. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931-43.
71. Villani A, Nastro F, Di Vico F, Fabbrocini G, Annunziata MC, Genco L. Oral isotretinoin for acne: a complete overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(8):1027-37.

72. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(6):602-11.
73. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):665-70.
74. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):72-9.
75. Nanda S, Reddy BS, Ramji S, Pandhi D. Analytical study of pustular eruptions in neonates. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(3):210-5.
76. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(7):639-51.
77. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):202-9.
78. Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. *Dermatol Clin*. 2016;34(2):195-202.
79. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl 3:S163-86.
80. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Dis Mon*. 2021;67(4):101103.
81. Borgia F, Vaccaro M, Giuffrida R, Cannavò SP. Photodynamic therapy for acne conglobata of the buttocks: Effective antiinflammatory treatment with

- good cosmetic outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(5):617-9.
82. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):240-7.
 83. Jansen T, Janßen OE, Plewig G. [Acne tarda. Acne in adults]. *Hautarzt.* 2013;64(4):241-51.
 84. Brocq L. Acne excoriee des jeunes filles. *Rev Gen Clin Ther.* 1898;12:193-7.
 85. Ögüt Ç, Ögüt ND. Impulsivity in patients with acne excoriee. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(3):1099-104.
 86. Wilhelm S, Keuthen NJ, Deckersbach T, Engelhard IM, Forker AE, Baer L, et al. Self-injurious skin picking: clinical characteristics and comorbidity. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(7):454-9.
 87. Johnsen N, Poppens M, Cheng K. Acne excoriée: Diagnostic overview and management. *Int J Dermatol.* 2024;63(5):565-71.
 88. Asrih M, Wei S, Nguyen TT, Yi HS, Ryu D, Gariani K. Overview of growth differentiation factor 15 in metabolic syndrome. *J Cell Mol Med.* 2023;27(9):1157-67.
 89. Brown DA, Ward RL, Buckhaults P, Liu T, Romans KE, Hawkins NJ, et al. MIC-1 serum level and genotype: associations with progress and prognosis of colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9(7):2642-50.
 90. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(21):11514-9.
 91. Böttner M, Laaff M, Schechinger B, Rappold G, Unsicker K, Suter-Crazzolara C. Characterization of the rat, mouse, and human genes of

- growth/differentiation factor-15/macrophage inhibiting cytokine-1 (GDF-15/MIC-1). *Gene*. 1999;237(1):105-11.
92. Xiong Y, Walker K, Min X, Hale C, Tran T, Komorowski R, et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys. *Sci Transl Med*. 2017;9(412).
 93. Barone G, Tweddle DA, Shohet JM, Chesler L, Moreno L, Pearson AD, et al. MDM2-p53 interaction in paediatric solid tumours: preclinical rationale, biomarkers and resistance. *Curr Drug Targets*. 2014;15(1):114-23.
 94. Herpin A, Lelong C, Favrel P. Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans. *Dev Comp Immunol*. 2004;28(5):461-85.
 95. Emmerson PJ, Wang F, Du Y, Liu Q, Pickard RT, Gonciarz MD, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. *Nat Med*. 2017;23(10):1215-9.
 96. Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers*. 2011;16(6):466-75.
 97. Sinturel F, Makhoulouf AM, Meyer P, Tran C, Pataky Z, Golay A, et al. Cellular circadian period length inversely correlates with HbA(1c) levels in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(8):1453-62.
 98. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(1 Suppl 1):S154-7.
 99. Lindahl B. The story of growth differentiation factor 15: another piece of the puzzle. *Clin Chem*. 2013;59(11):1550-2.
 100. Taşolar MK, Erfan G, Raimoğlu O, Albayrak H, Yanık ME, 775. Role of GDF-15 as an inflammatory marker in patients with psoriasis vulgaris. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2021;55(4):184-8.

101. Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, Alpaycı M, Burkan YK, Sula B, et al. Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):1289-94.
102. Brown DA, Moore J, Johnen H, Smeets TJ, Bauskin AR, Kuffner T, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 in rheumatoid arthritis: a potential marker of erosive joint destruction. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):753-64.
103. Breit SN, Johnen H, Cook AD, Tsai VW, Mohammad MG, Kuffner T, et al. The TGF- β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors*. 2011;29(5):187-95.
104. Namazi MR, Parhizkar AR, Jowkar F. Serum levels of hypersensitive-C-reactive protein in moderate and severe acne. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(4):253-7.
105. Conte M, Giuliani C, Chiariello A, Iannuzzi V, Franceschi C, Salvioli S. GDF15, an emerging key player in human aging. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101569.
106. Doerstling S, Hedberg P, Öhrvik J, Leppert J, Henriksen E. Growth differentiation factor 15 in a community-based sample: age-dependent reference limits and prognostic impact. *Ups J Med Sci*. 2018;123(2):86-93.
107. Wang X, Chrysovergis K, Kosak J, Kissling G, Streicker M, Moser G, et al. hNAG-1 increases lifespan by regulating energy metabolism and insulin/IGF-1/mTOR signaling. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(8):690-704.
108. Chen J, Dai W, Zhu C, Liu H, Li Y, Zhang P. Circulating levels of growth differentiation factor 15 and sex hormones in male patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109574.

109. Lemmelä S, Wigmore EM, Benner C, Havulinna AS, Ong RMY, Kempf T, et al. Integrated analyses of growth differentiation factor-15 concentration and cardiometabolic diseases in humans. *Elife*. 2022;11.
110. Ichikawa T, Suenaga Y, Koda T, Ozaki T, Nakagawara A. TAp63-dependent induction of growth differentiation factor 15 (GDF15) plays a critical role in the regulation of keratinocyte differentiation. *Oncogene*. 2008;27(4):409-20.
111. Chen B, Li P, Li J, Chen J. Putative Genes and Pathways Involved in the Acne Treatment of Isotretinoin via Microarray Data Analyses. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5842795.
112. Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(5):333-50.
113. Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015;2015:490842.
114. Dostálová I, Roubíček T, Bártlová M, Mráz M, Lacinová Z, Haluzíková D, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):397-404.
115. Vila G, Riedl M, Anderwald C, Resl M, Handisurya A, Clodi M, et al. The relationship between insulin resistance and the cardiovascular biomarker growth differentiation factor-15 in obese patients. *Clin Chem*. 2011;57(2):309-16.
116. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Brown DA, Tsai VW, Bauskin AR, et al. Tumor-induced anorexia and weight loss are mediated by the TGF-beta superfamily cytokine MIC-1. *Nat Med*. 2007;13(11):1333-40.
117. Schernthaner-Reiter MH, Kasses D, Tugendsam C, Riedl M, Peric S, Prager G, et al. Growth differentiation factor 15 increases following oral glucose

- ingestion: effect of meal composition and obesity. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(6):623-31.
118. Chung HK, Ryu D, Kim KS, Chang JY, Kim YK, Yi HS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *J Cell Biol.* 2017;216(1):149-65.
 119. Karhunen V, Larsson SC, Gill D. Genetically proxied growth-differentiation factor 15 levels and body mass index. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):4036-9.
 120. Tsai VW, Macia L, Feinle-Bisset C, Manandhar R, Astrup A, Raben A, et al. Serum Levels of Human MIC-1/GDF15 Vary in a Diurnal Pattern, Do Not Display a Profile Suggestive of a Satiety Factor and Are Related to BMI. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133362.
 121. Iglesias P, Silvestre RA, Díez JJ. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. *Endocrine.* 2023;81(3):419-31.
 122. Vermeulen B, Gafane-Mateman LF, Schutte AE, Kruger R. Growth differentiating factor-15 and adiposity in young adults: The African-PREDICT study. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(7):1418-27.
 123. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, et al. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007;116(14):1540-8.
 124. Abulizi P, Loganathan N, Zhao D, Mele T, Zhang Y, Zwiep T, et al. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Augments Inflammatory Response and Exacerbates Septic Heart and Renal Injury Induced by Lipopolysaccharide. *Sci Rep.* 2017;7(1):1037.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme
Etik Kurulu

Sayı : 12024861 - 96
Konu : Etik Kurul Başvurusu Hk.

07.06.2024

Sayın Arş.Gör.Dr. Kübra Pınar HARARCI YILDIRIM

“Akne vulgaris Hastalarında GDF-15 düzeyinin değerlendirilmesi ve hastalık şiddeti ile korelasyonunun saptanması” konu başlıklı çalışmanız, 24.06.07.02/03 karar numarası ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulumuzun 07.06.2024 tarihinde yapılan toplantısında değerlendirilmiştir.

Yapılan dosya değerlendirmesi sonucu, çalışmanızın “Girişimsel Olmayan Etik Kurul Değerlendirme” ilkelerine etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim

8.2. Gönüllü Onay Formu

UFUK ÜNİVERSİTESİ

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”

İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Akne vulgaris hastalarında GDF-15 düzeyinin değerlendirilmesi ve hastalık şiddeti ile korelasyonunun saptanması

Sorumlu Araştırmacının Adı:

Diğer Araştırmacıların Adı:

Destekleyici (varsa): Türk Dermatoloji Derneği

“Akne vulgaris hastalarında GDF-15 düzeyinin değerlendirilmesi ve hastalık şiddeti ile korelasyonunun saptanması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde akne vulgaris hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Deri ve Zührevi hastalıkları Anabilim Dalında, Dr. sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmanın amacı akne vulgaris tanısı alan hastalarda serum GDF-15 düzeyini incelemek ve değerlendirmektir. Çalışmaya toplamda 90 hasta grubu, 90 kontrol grubu olmak üzere 180 hastanın katılım sağlaması planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz

tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemlerinizi sırasında sizden alınan kanın atık serumundan GDF-15 isimli biyokimyasal parametrenin düzeyi araştırılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Akne vulgaris toplumumuzda sık görülen bir hastalık olup birçok hastalığa eşlik edebilmektedir. Obezite, diyabet, PKOS eşlik eden problemler arasında yer almaktadır. GDF-15 inflamatuvar durumlarda anahtar rol oynayabilen bir parametre olup düzeyinin akne vulgarisle ilişkisi araştırılmaktadır. Bu çalışmaya katılmanız bu ilişkinin araştırılmasında katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde,

sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Kübra Pınar Hararcı Yıldırım

GÖREVİ :

TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

UÜTF Deri ve Zührevi hastalıkları Anabilim dalında, Dr. tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

8.3. Olgu Takip Formu

Olgu Takip Formu

Araştırmanın Adı:

Gönüllüyü Çalışma Dahilinde Kabul Eden/ ORF dolduran Araştırmacı/lar:

Kübra Pınar Hararcı Yıldırım

Araştırmacıya Katılacak Gönüllünün Çalışma Kayıt No:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Eğitim Düzeyi:

Mesleği:

Çalışmaya dahil edilme nedeni olan ve varsa diğer hastalıkları:

Akne vulgaris

Kullandığı Tüm İlaçlar:

Hasta Grubu: +

Araştırmaya Dahil Edildiği Tarih:

Araştırmanın Bitişi ve Çalışmadan Tamamen Ayrıldığı Tarih:

Araştırmada Gönüllünün Kendisi/Yakını ya da tıbbi dosyasından alınan (Araştırma başlamadan önceki) hastalığı ya da Muayenesi ile ilgili Tanı-Tedavi ile İlgili Bilgileri:

Gönüllü Araştırma için Kaç Kez Çağrılacağı:

Dermatolojik Muayene:

Boy : Kilo : Bel çevresi :

Global akne derecelendirme sistemi skoru:

Numunelerin/ Verilerin Saklanma Koşulları:

Araştırma Sonlandırılma notu:

Çalışma sonlandırılma tarihi:

Araştırmacı/ İmza: