



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS İÇİN TEDAVİ
ALAN HASTALARDA SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. İlayda Uysal

İSTANBUL / 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS İÇİN TEDAVİ
ALAN HASTALARDA SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. İlayda Uysal

Tez danıŐmanı: Doç. Dr. İterif Oğuz Topal
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana yol gösteren tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. İlteriş Oğuz Topal başta olmak üzere; sayın uzmanlarım Doç. Dr. Ezgi Aktaş'a, Başasistan Dr. Ralfi Singer'e, Dr. Ayşe Seza Kunter'e, Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği bünyesinde birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı eğitim sorumlusu Doç. Dr. Okan Dikker'e bu süreçteki destekleri ve yardımları için sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım, burada geçirdiğim yıllarımı yüzümde kocaman bir gülümseme ile hatırlamamı sağlayacak olan çok sevgili asistan doktor arkadaşlarıma ve kıdemlilerime,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana huzurlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, beni yetiştiren, büyüten, sevgisiyle sarmalayan canım aileme,

Tanıştığımız günden bu yana sevgisini ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim en büyük destekçim, hayat arkadaşım ve sevgili eşim Erdinç Uysal'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İlayda Uysal

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKNE VULGARİS	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.3.1. Sebum üretiminde artış ve sebum yapısında değişiklikler	4
2.1.3.2. Foliküler hiperkeratinizasyon	4
2.1.3.3. Bakteriyel kolonizasyon ve <i>P. acnes</i>	5
2.1.3.4. İnflamasyon	5
2.1.3.5. Akne patogenezinde etkili diğer faktörler	6
2.1.3.5.1. Hormonal faktörler	6
2.1.3.5.2. Genetik	7
2.1.3.5.3. Diyet	7
2.1.3.5.4. Stres	8
2.1.4. Klinik Özellikler	8
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Tedavi	9
2.1.6.1. Topikal tedaviler	9
2.1.6.2. Sistemik antibiyotikler	10
2.1.6.3. Oral izotretinoin	10
2.2. İRİSİN	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	14

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	14
3.2.1. Global Akne Derecelendirme Sistemi	15
3.2.2. Akne Yaşam Kalite Ölçeği	16
3.2.3. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi	16
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	49
EKLER	57
Ek-1	57
Ek-2	60
Ek-3	64
Ek-4	68
Ek-5	72
Ek-6	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

AN: Akantozis nigrikans

AR: Androjen reseptörü

atRA: All trans retinok asit

AV: Akne vulgaris

BPO: Benzoil peroksit

C.acnes: *Cutibacterium acnes*

CRP: C-reaktif protein

CRH: Corticotropin releasing hormone (Kortikotropin salgılatıcı hormon)

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

DM: Diabetes mellitus

ESR: Erythrocyte sedimentation rate (Eritrosit sedimantasyon hızı)

FNDC5: Fibronektin tip III domain containing protein 5

FoxO: Forkhead box protein O

GADS: Global akne derecelendirme sistemi

GH: Growth hormone (Büyüme hormonu)

GLUT: Glukoz transporter

HDL: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)

HOMA-IR: Homeostasis model assesments of insulin resistance

HS: Hidradenitis suppurativa

IGF-1: Insulin-like growth factor-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)

IL: İnterlökin

İR: İnsülin rezistansı

LDL: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)

MetS: Metabolik sendrom

MMP: Matriks metalloproteinaz

mTORC: Mammalian target of rapamycin complex (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi)

NF- κ B: Nükleer faktör kappa beta

Oİ: Oral izotretinoin

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

PAŞİ: Psoriasis aktivite şiddet indeksi

PKOS: Polikistik over sendromu

PPAR: Peroksizom proliferatör aktivasyon reseptörü

RAR: Retinoik asit reseptörleri

RXR: Retinoid X reseptörleri

S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

Th: T helper (Yardımcı T lenfosit)

TLR: Toll like receptor (Toll benzeri reseptör)

TNF: Tümör nekrozis faktör

TG: Trigliserit

UCP: Uncoupling protein

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi	16
Tablo 2. Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi	18
Tablo 3. Grupların ek sistemik hastalık, akne dışı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanım oranları açısından karşılaştırılması	19
Tablo 4. Grupların kullandıkları akne tedavileri açısından değerlendirilmesi	19
Tablo 5. Hasta grubunun başlangıç ve 3.ay akne skorlarının karşılaştırılması	20
Tablo 6. Hasta grupta cinsiyete göre başlangıç ve 3.ay akne skorlarının karşılaştırılması	21
Tablo 7. Hasta grubunun başlangıç laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	23
Tablo 8. Hasta grubunun 3.ay laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	24
Tablo 9. Hasta grupta laboratuvar parametrelerinde başlangıca göre 3.ay değişimlerinin değerlendirilmesi	25
Tablo 10. Serum irisin düzeyine ilişkin değerlendirmeler	26
Tablo 11. Gruplarda irisin düzeyi ile yaş, kilo ve VKİ korelasyonu	27
Tablo 12. Gruplarda irisin düzeyinin cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, ek sistemik hastalık varlığı, ek ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması	28
Tablo 13. Hasta başlangıç grubu ve 3. ay grubunda irisin düzeyinin cinsiyet açısından karşılaştırılması	29
Tablo 14. Hasta grupta başlangıç ve 3.ay irisin düzeylerinin GADS skoru ve Akne Yaşam Kalite Ölçeği skoru korelasyonu	30
Tablo 15. İrisin düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu	31

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Hasta grubunun başlangıç ve 3. ay Akne Yaşam Skoru ve GADS skorlarının değişimi 21
- Şekil 2.** Hasta grubunun cinsiyete göre başlangıç ve 3. ay Akne Yaşam Skoru ve GADS skorlarının değişimi 22
- Şekil 3.** Hasta grubunun başlangıç ve 3. ay serum irisin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması 27
- Şekil 4.** Hasta grubunun başlangıç GADS skorlarının serum irisin düzeyi ile korelasyonu 31
- Şekil 5.** Hasta grubunun başlangıç serum irisin düzeylerinin CRP ile korelasyonu .. 33
- Şekil 6.** Hasta grubunun 3. ay serum irisin düzeylerinin CRP ile korelasyonu 33

ÖZET

Amaç: Akne vulgaris, pilosebace ünitenin sık görülen, kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Orta ve şiddetli akne tedavisinde sistemik izotretinoin tedavisi kullanılabilir. İrisin, özellikle kas ve adipoz dokudan salınan, enerji harcanımını arttırarak ısı üretilmesini sağlayan bir proteindir. İrisin, dokulara glukoz alımını arttırarak insülin duyarlandırıcı bir etki göstermektedir. Bu çalışmada, akne vulgaris için izotretinoin tedavisi alan hastalarda, tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayında serum irisin düzeylerinin belirlenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 15 Nisan-15 Ekim 2022 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, orta veya şiddetli akne vulgaris tanısı konulmuş, izotretinoin tedavisi başlanması planlanan 59 hasta ve hastalarla benzer demografik özelliklere sahip 58 kontrol dahil edildi. Hastalara 0.5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi başlandı. Tedavi başlangıcında ve tedavi sonrası 3. ayda serum irisin seviyeleri ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İrisin seviyelerini etkileyebilecek akne şiddeti, akne yaşam kalite ölçeği, laboratuvar parametreleri ve aralarındaki ilişkiler değerlendirildi.

Bulgular: Akne hastalarında başlangıç serum irisin seviyeleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu fakat bu düşüklük anlamlı değildi. 3 ay izotretinoin tedavisi sonrasında irisin seviyeleri anlamlı şekilde yükseldi ve kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulundu. Hastalarda, başlangıçta kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olan glukoz seviyeleri, tedavi sonrası azaldı. Tedavi almamış hastalarda, akne şiddeti arttıkça irisin seviyelerinin de anlamlı şekilde artış gösterdiği saptandı. İrisin ve CRP değerleri arasında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon izlendi. Glukoz ve insülin direnci ile irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Akne hastalarında, başlangıçta düşük olan irisin düzeylerinde tedavi sonrası görülen anlamlı yükselme, irisinin, Oİ tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olması açısından umut vericidir. Ayrıca CRP değerleri ile güçlü bir korelasyon gösteren irisin, yeni bir inflamasyon belirteci olabilir. İrisinin,

izotretinoin etki mekanizmasında rolü ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri nedeniyle akne tedavisinde gelecekteki yeri daha ileri araştırmalarla aydınlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: akne, C-reaktif protein, irisin, izotretinoin



ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM IRISIN LEVELS IN PATIENTS TREATED FOR MODERATE AND SEVERE ACNE VULGARIS

Aim: Acne vulgaris is a common, chronic, inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Systemic isotretinoin can be used in the treatment of moderate and severe acne. Irisin is a protein secreted from muscle and adipose tissue and increases energy expenditure by producing heat. It also exerts an insulin-sensitizing effect by increasing glucose uptake into tissues. We aimed to determine serum irisin levels in patients receiving isotretinoin treatment for acne vulgaris at the beginning and 3rd month of treatment and to compare them with the control group.

Materials and Methods: The study was conducted between April 15 and October 15, 2022 at Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital Dermatology Outpatient Clinic. A total of 59 patients diagnosed with moderate or severe acne who were scheduled to start isotretinoin therapy, and 58 controls with similar demographic characteristics as patients were included. Isotretinoin treatment at a dose of 0.5 mg/kg/day was started. Serum irisin levels were compared with the control group at the beginning and 3rd month of the treatment. The severity of acne, acne quality of life scale, laboratory parameters and the relationships between them, which may affect irisin levels, were evaluated.

Results: Serum irisin levels in acne patients were found to be insignificantly lower than controls. After 3 months of isotretinoin treatment, irisin levels increased significantly and were found to be significantly higher than the control group. Glucose levels, which were significantly higher in the patients at baseline compared to controls, decreased after treatment. Irisin levels and the baseline acne severity were positively correlated in the patients. A significant positive correlation was observed between irisin and CRP values in both the patient and control groups. No significant correlation was found between glucose, insulin resistance and irisin levels.

Conclusion: Isotretinoin treatment resulted in increased serum irisin levels and decreased glucose levels. Irisin may be a promising parameter for evaluating response to isotretinoin therapy. In addition, irisin, which shows a strong correlation with CRP

values, may be a new marker of inflammation. The role of irisin in the mechanism of action of isotretinoin and its future role in acne treatment should be clarified by further research.

Keywords: acne, C-reactive protein, irisin, isotretinoin



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Aknenin tüm dünyada görülme sıklığı %9.38 olup en sık 8. cilt hastalığıdır (2). Tüm yaş gruplarını etkileyebilmekle birlikte sıklıkla adolesan dönemde başlar ve 15-17 yaşlarındaki bireylerin neredeyse tamamını etkilemektedir (3,4).

Akne patogeneğinde klasik olarak 4 ana faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; sebace bezlerde sebum üretim artışı ve sebum yapısındaki değişiklikler, foliküler hiperkeratinizasyon, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonunda artış ve inflamasyondur (5). Son yıllarda *P. acnes* sayısındaki artıştan ziyade bazı *P. acnes* suşlarının AV patogeneğinde rol oynadığı, bu suşların daha fazla biyofilm üreterek daha virülen hale geldiği anlaşılmıştır (6). Bu etkenlerin yanı sıra; hormonal, çevresel ve genetik faktörler de aknenin kompleks patogeneğine katkıda bulunurlar (1).

Akne ve insülin rezistansı (İR) arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (7). Pubertede başlayan fizyolojik İR ve sonrasında gelişen hiperinsülinemi, akne başlangıcı ile yaklaşık aynı döneme denk gelmektedir (8). Hatta Melnik, akneyi pilosebase ünitenin metabolik sendromu (MetS) olarak isimlendirmiştir (9).

İrisin, büyük oranda iskelet kasları ve adipoz dokuda sentezlenen bir adipomiyokindir. Egzersiz ile salınımı uyarılan irisin, adipoz dokunun kahverengileşmesine, dokularda enerji harcanmasının artmasına ve ısı üretilmesine neden olur. İrisin, dokulara glukoz alımını arttırarak, insüline duyarlandırıcı bir etki sağlar (10). İrisin ile insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi ve diğer adipokinler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11).

Amany ve ark. (12), AV hastalarında serum irisin seviyelerini ölçmüş ve kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, irisin düzeyleri ile “Homeostasis Model Assesments of Insulin Resistance” (HOMA-IR) değerleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon izlenmiştir. Ayrıca, akne şiddeti arttıkça serum irisin seviyelerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. İrisinin, şiddetli AV tanısı için bir marker olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (12).

Akne tedavisinde, aknenin şiddetine göre çeşitli topikal ve sistemik ajanlar kullanılabilir. Topikal tedaviler, hafif aknede genellikle yeterli olurken orta ve şiddetli aknede, tedaviye oral antibiyotikler veya sistemik retinoid eklenebilir. Bir

sistemik retinoid olan izotretinoin, şiddetli nodülokistik akne tedavisinde birinci basamak olarak veya orta şiddetli, topikallere ve sistemik antibiyotiklere cevap vermeyen akne tedavisinde kullanılabilir (13). İzotretinoin, sebum üretimini baskılaması, foliküler hiperkeratinizasyonu azaltması, *P. acnes* çoğalmasını ve inflamasyonu baskılamasıyla akne patogenezindeki tüm basamaklara etki eden bir ilaçtır (14).

Bu çalışmada, orta ve şiddetli aknesi olup izotretinoin tedavisi başlanan hastalarda, tedavinin 0. ve 90. gününde serum irisin düzeylerinin belirlenmesi, bu düzeylerin, kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Akne grubunda, irisin seviyelerinin, tedavi sonrasındaki değişiminin incelenmesi, vücut kitle indeksi (VKİ), HOMA-IR, açlık glukozu, lipit profili gibi biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda, akne hastalarında, tedavi başlangıcında kontrol grubuna göre düşük olan serum irisin düzeylerinin, tedavi sonrası 90. günde artacağını göstermeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Sıklıkla, sebace bezlerden zengin; yüz, gövde, sırt ve kollar gibi bölgelerde görülür ve klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül gibi cilt lezyonlarıyla karakterizedir (15).

2.1.1. Tarihçe

Akne ile ilgili ilk tanımlama, Celsus tarafından yapılmış olup akneyi, genç yetişkinlerin yüzünde bulunan bir hastalık olarak tanımlamıştır. 6. yüzyılda, Amidenus, hastalığı tanımlarken lezyonlar puberte döneminde ortaya çıktığı için eski Latince de puberte anlamına gelen “acme” kelimesini kullanmıştır. “Acme” kelimesinin zamanla akne şeklini aldığı düşünülmektedir (16).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akne, tüm dünyada görülen 8. en sık cilt hastalığıdır (2). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte puberte döneminde en yüksek görülme sıklığına sahiptir. Adolesan dönemde, 15-17 yaş arasındaki bireylerin neredeyse tamamını etkilediği gösterilmiştir (3,4). 12-24 yaşları arasında görülme sıklığı %85 olarak bulunmuştur (3,17). Akne prevalansında, cinsiyete göre anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte, kızlarda daha erken yaşta başlamaktadır (4). Bununla birlikte son yıllarda sıklığı giderek artan yetişkin aknesinin adolesan dönemde görülen akne ile bazı farklılıkları bulunmaktadır. Menstrual alevlenmelerle daha fazla ilişkili olan yetişkin akne sıklığı, kadınlarda erkeklerden daha fazladır (18). Akne gelişiminde genetik faktörler de çok önemli bir role sahip olup aile öyküsü olan kişilerde aknenin daha erken başladığı, daha şiddetli seyrettiği ve relapslarla daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Akne, pilosebase ünitenin bir hastalığı olup patogenezinde klasik olarak 4 ana faktör sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; sebace bezlerde sebum artışı ve sebum yapısındaki değişiklikler, foliküler hiperkeratinizasyon, *P. acnes* kolonizasyonunda artış ve inflamasyondur (5).

2.1.3.1. Sebum üretiminde artış ve sebum yapısındaki değişiklikler

Sebase bezler, temel fonksiyonu sebum üretmek olan holokrin yapıda bezlerdir. Sebum yapısı; trigliseritler (TG), yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterolden oluşmaktadır (20). Akne hastalarında, sebumda bulunan esansiyel yağ asitlerinden biri olan linoleik asit eksikliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (21). Akneli deride, skualen peroksidasyonu ve önemli bir antioksidan olan E vitamini eksikliği sonucunda lipoperoksidazlar açığa çıkmaktadır (22). Lipoperoksidazlar, inflamasyona yol açan sitokinlerin salınımını artırır ve peroksizom proliferatör aktivasyon reseptörü (PPAR)'nü uyarır. Linoleik asit eksikliği, lipoperoksidazların varlığı ve monoansütre yağ asitlerinin varlığı, foliküler hiperkeratinizasyonu tetikleyici bir rol oynamaktadır (23).

Sebum salgısının düzenlenmesinde androjenler çok önemli bir role sahiptir. Prepubertal dönemde, böbreküstü bezlerinden salınan dehidroepiandrosteron (DHEA), gonadlardan salınan testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) miktarında artış olur. Sebositlerde bulunan hidroksteroid dehidrogenaz enzimi, DHEA'yı testosterona; tip-1 5 alfa redüktaz enzimi ise testosteronu, kendisinden çok daha potent olan DHT'ye çevirir. Androjenler, sebase bezlerde bulunan nükleer androjen reseptörleri (AR) vasıtasıyla etki gösterir. AR reseptörlerinin uyarılması, sebase bezlerde büyüme ve sebum üretiminde artışa neden olur (24). Buna rağmen kültüre sebosit hücreleriyle yapılan in vitro çalışmalarda, androjen seviyeleri ile sebum üretimi arasında bir korelasyon izlenmemiş olup bu durum, androjenlerin etki edebilmeleri için AR'nin yanı sıra PPAR reseptörlerine de ihtiyaç duymasıyla açıklanmaktadır (5).

2.1.3.2. Foliküler hiperkeratinizasyon

Akne gelişiminde, sebum artışı ve foliküler hiperkeratinizasyon başlatıcı bir rol oynamaktadır. Artan sebum sekresyonu, folikül lümenine dökülen keratinositlerin birikmesine ve bir tıkaç oluşturmaya neden olur. Bunun sonucunda aknenin öncü lezyonu olan mikrokomedon gelişir. *P. acnes*'e karşı keratinositlerden salınan interlökin (IL)-1 α , komedogenezi başlatan en önemli sitokindir (25). İfundibulumda bulunan tip-1 5-alfa redüktaz aktivitesi ve androjen duyarlılığındaki artış hiperkeratinizasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (26).

2.1.3.3. Bakteriyel kolonizasyon ve *P. acnes*

Propionibacterium acnes, cilt florasının doğal elemanı olan anaerobik, gram pozitif bir basildir. Yüz, gövde gibi sebumdan zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunur (6). 2016 yılında, genom incelemesi sonucunda, isminin *Cutibacterium acnes* olarak değiştirilmesi önerilmiştir (27). Bu isimlendirme kabul edilmiş olsa da *P. acnes* isminin kullanımına yaygın bir şekilde devam edilmiş ve sonraki yayınlarda her iki isimlendirmenin de kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (28).

Cilt florasında bulunan *P. acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) arasındaki denge, akne gelişimi açısından önemlidir. *S. epidermidis*'in, *P. acnes* çoğalmasını inhibe edici özellikleri olduğu gösterilmiştir (6,29). Son yıllarda, akne gelişiminde, *P. acnes* miktarındaki artıştan ziyade virülan *P. acnes* suşlarının etkili olduğu ortaya konmuştur. Akneli kişilerde, *P. acnes* IA filotipinin daha fazla bulunduğu; aksine, sağlıklı kişilerde IB ve II filotiplerinin daha baskın olduğu gösterilmiştir (6,30). Virülan suşlarda, TG'den propionik asit gibi kısa zincirli yağ asidi üretimine neden olan lipaz enzim aktivitesinde bir artış vardır (6). Virülansa katkıda bulunan en önemli faktörlerden biri, mikroorganizmayı çevreleyen ve antibiyotik direncine katkıda bulunan polisakkarit yapıdaki biyofilm oluşumudur. Akneli kişilerdeki *P. acnes* suşları daha fazla biyofilm üretir (31).

Propionibacterium acnes, doğal immün sistem aracılığıyla keratinositler ve mononükleer hücrelerden IL-1, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , IL-6, IL-8 ve IL-12 salgılanmasına ve inflamasyon gelişimine neden olur (32).

2.1.3.4. İnflamasyon

Akne oluşumunun en erken evrelerinde bile inflamasyon varlığı gösterilmiştir. Mikrokomedonlarda ve erken akne lezyonlarında; perivasküler lenfositik birikim, yardımcı T hücrelerinde (Th) artış ve IL-1 aktivitesi mevcuttur (33–35). *P. acnes*, keratinositlerden IL-1 α salgılamasına neden olur ve IL-1 α komedogenezi tetikler (36).

Propionibacterium acnes, doğal immün sistemin bir elemanı olan ve patojen mikroorganizmalara cevapta çok önemli bir rol oynayan toll like reseptörler (TLR) aracılığıyla inflamasyonu uyarır. TLR-2 ekspresyonundaki artış; inflamasyonu uyarıcı sitokinlerin, human β -defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin salgılanmasına neden olur (33). *P. acnes*; monositlerde TLR-2'yi, keratinositlerde TLR-2, TLR-4 ve CD14'ü

aktive ederek nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) aracılığıyla proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur. Monositlerden, gram pozitif mikroorganizmalara cevapta ana proinflamatuvar sitokin olan IL-12 ve nötrofil kemotaksisini sağlayan IL-8 salınır (37,38). Keratinositlerden ise TLR aktivasyonu sonrası IL-6 ve IL-8 salınımı olur (39). TLR'nin intrasellüler kısmı ile IL-1 reseptörü arasında bir benzerlik bulunur. Bu benzerlik, TLR ligandlarının aynı zamanda IL-1 ve TNF'yi de arttırmasına neden olur (40). Akne hastalarının lezyonlu derilerinde; IL-1 β , TNF- α , IL-8 ve IL-10 artışı gösterilmiştir. TNF- α ve IL-1 β , otokrin mekanizmayla NF- κ B'yi arttırarak hem kendilerinin hem de diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırır (41). *P. acnes*'in yanı sıra sebumda bulunan serbest palmitoik asit de TLR aktivasyonuna ve IL-1 β ekspresyonuna neden olur. IL-1 β , inflamasyonu uyarmasına ek olarak Th 17 hücre farklılaşmasını ve IL-17 üretimini arttırır (42).

Akne lezyonlarında, doku yıkımında ve akne skarlarının gelişiminde rol oynayan matriks metalloproteinaz (MMP) artışı gösterilmiştir. *P. acnes*'in uyardığı MMP-9, folikül rüptürüne, inflamasyonun folikül dışına taşmasına ve skar gelişimine neden olmaktadır (32).

2.1.3.5. Akne patogeneğinde etkili diğer faktörler

Multifaktöriyel, kompleks bir patogeneze sahip olan akne gelişiminde, hormonlar ve genetik faktörler; beslenme, stres, ilaçlar ve kozmetik ürünler gibi çevresel faktörler rol oynayabilmektedir (43).

2.1.3.5.1. Hormonal faktörler

Androjenlerin sebum üzerindeki etkilerinin yanı sıra büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), glukokortikoidler ve melanokortin sebum salgılanması ve inflamasyon gelişiminde etkilidir (23).

Androjenler, nükleer AR reseptörleri aracılığıyla sebum sentezini arttırır ve sebace bezlerde büyümeye yol açar. Androjenler, sebum sentezinin asıl düzenleyicisidir (24). Progesteron, sebositlerde 5-alfa redüktaz enzimini inhibe eder ve menstrüel dönemdeki akne alevlenmeleriyle ilişkili bulunmuştur (44). Östrojen, androjen sentezi üzerine düzenleyici etkileriyle indirekt olarak sebum üretimine etki eder (45).

Büyüme hormonu, sebum üretimi üzerine etkilerini IGF-1 sentezini uyararak gerçekleştirir. IGF-1, hem sistemik olarak androjen sentezi artışına hem de sebositlerde 5-alfa redüktaz aktivitesinde artışa yol açar (42). Serum IGF-1 seviyeleri ile akne şiddeti arasında bir korelasyon izlenmiştir (46). IGF-1 ve insülin; hücre döngüsü, hücre farklılaşması, glukoz metabolizması, apoptoz ve inflamasyon gibi pek çok sistem üzerinde düzenleyici etkileri bulunan Forkhead box protein O (FoxO) transkripyonunu baskılar. FoxO proteinleri, AR sentezi üzerine düzenleyici etkilere sahiptir. Androjenlerin etki edebilmeleri için nükleer reseptöre bir ligand bağlanmalı ve AR'yi inhibe eden FoxO1 transkripyonu azalmalıdır (47–49). Akne, bazı otörler tarafından nükleer FoxO1 eksikliği olarak tanımlanmaktadır (47).

Stres hormonu olarak da bilinen CRH, hipotalamustan salınır ve sebositlerde de eksprese edilir. CRH; sebum sentezini ve androjen üretimini artırır, sebositlerden IL-6 ve IL-8 sentezlenmesine neden olur (50). Akneli kişilerin lezyonlu derisinde, CRH ekspresyonunda önemli bir artış gösterilmiştir (51). CRH'nin yanı sıra melanokortin, β -endorfin, vazoaktif intestinal peptid gibi pek çok nöropeptid, sebositlerde reseptöre sahip olup sebum üretiminde düzenleyici bir role sahiptir (24).

2.1.3.5.2. Genetik

Akne sıklığı ve şiddeti ile aile öyküsü arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle annede akne öyküsü, akne şiddetini etkileyen faktörlerden biri olarak saptanmıştır (52). Akneli kişilerde; TNF- α , IGF-1, IL-1 α ve TLR-2'yi kodlayan genlerde polimorfizmler gösterilmiştir (49,53–55). Androjen metabolizması ve inflamasyon gelişiminde rol oynayan bazı genlerdeki mutasyonlar, şiddetli akne ile ilişkili bulunmuştur (56,57).

2.1.3.5.3. Diyet

Yüksek glisemik indekse sahip gıdalar, süt, süt ürünleri, lösin ve glutaminden zengin gıdalar, insülin ve IGF-1 salınımını uyarır (42,49). Hiperinsülinemi ve IGF-1 artışı, FoxO1'i fosforile eder ve FoxO1'in nükleustan sitoplazmaya atılarak inaktive olmasına neden olur. FoxO1 ve FoxO3, gıda algılayan bir kinaz olan mammalian target of rapamycin complex (mTORC)-1'in inhibitörleridir (49,58). İnsülin ve IGF-1 artışı, FoxO1'i inhibe ederek mTORC-1 aktivasyonuna neden olur ve beslenmeye bağlı akne gelişiminde anahtar rol oynar. Akne, obezite ve tip 2 DM gibi mTORC-1 aracılı bir hastalık olarak düşünülebilir (49). Sütte bulunan androjen prekürsörleri de androjen ve

sebum üretimine yol açmaktadır (59). Düşük glisemik indekse sahip paleolitik diyetle beslenen toplumlarda akne sıklığının daha düşük olduğu belirlenmiştir (60).

2.1.3.5.4. Stres

Stres, akneyi tetikleyebilen veya kötüleştirebilen faktörlerden biridir. Hipotalamustan salınan CRH ve melanokortinler, substans P gibi nöropeptidler sebum üretimini artırır, immün cevabı düzenler ve akne gelişiminde rol oynar (61).

2.1.4. Klinik Özellikler

Akne, sıklıkla pilosebace üniteden zengin; yüz, omuzlar, sırt ve göğüs bölgesini tutmaktadır. Yetişkin aknesi ise adolesan aknesinden farklı olarak alt çene, perioral bölge ve yanakları daha sık olarak tutmaktadır (18). AV, aknenin en sık görülen alt tipidir. Mikrokomedonlar, aknenin öncü lezyonlarıdır. Aknenin primer lezyonları, inflamatuvar ve noninflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılır.

Açık ve kapalı komedonlar, aknede görülen noninflamatuvar lezyonlardır. Açık komedonlar, ortası siyah renkte melanin ve okside lipit birikiminden oluşan materyalle dolu, yaklaşık 2-3 mm çapında lezyonlardır. Kapalı komedonlar ise fark edilmesi daha zor olan deri renginde, yaklaşık 1 mm çaplı, kubbe şekilli lezyonlardır. Kapalı komedonların fark edilmesi için dikkatli bir inspeksiyon ve palpasyon gerekebilir.

İnflamatuvar lezyonlar olarak papül, püstül ve nodüller görülebilir. Komedonun rüptüre olarak foliküler içeriğin dermise boşalması inflamatuvar lezyonlara neden olur. Papüller; deriden kabarık, eritemli, yaklaşık 1-5 mm çapında lezyonlardır. Püstüller de benzer boyutta olup çevresinde eritem, içinde sarı-beyaz pürülan materyal bulundurmaktadır. İnflamasyonun artışı ile, boyutları daha büyük, ağrılı nodüller meydana gelir (15,62).

Sekonder lezyonlar olarak içi püye dolu, büyük, derin yerleşimli, ağrılı yalancı kistler, atrofik ve hipertrofik skarlar, keloidler, postinflamatuvar eritem ve hiperpigmentasyon görülebilir. Atrofik skarlar “icepick”, “rolling” ve “boxcar” olarak üç şekilde görülebilir (15).

2.1.5. Tanı

Akne tanısı, klinik değerlendirme ile kolayca konulabilmektedir. Rutinde laboratuvar tetkikleri veya ek incelemeler gerekli değildir. Üçüncü dekattan sonra başlayan geç başlangıçlı akne, çenede yoğunlaşan akne, tedaviye dirençli akne, menstruel düzensizlik, hirsütizm, hiperandrojenemi varlığında ek laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Polikistik over sendromu (PKOS), insülin direnci ve MetS düşünülen olgularda endokrinolojik incelemeler önerilmektedir (63).

2.1.6. Tedavi

Akne tedavisinde; aknenin şiddeti, yaygınlığı, lezyonların başlangıç zamanı, hastanın yaşı, cinsiyeti, daha önce kullandığı tedaviler, pigmentasyon ve skar gelişimi açısından deri tipi, psikososyal durumu, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve kozmetik ürünler ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. AV tedavisinde; topikal tedaviler, sistemik antibiyotikler ve oral izotretinoin (OI) kullanılabilir (64).

2.1.6.1. Topikal tedaviler

Topikal retinoidler, benzoil peroksit (BPO), topikal antibiyotikler ve kombinasyonları, azelaik asit, sülfür ve salisilik asit AV tedavisinde kullanılan topikal ajanlardır. Bu ajanlar, hafif akne de tek başına kullanılabilirdi gibi, orta şiddetli akne de, sistemik antibiyotiklerle kombinasyon şeklinde de verilebilirler (65).

Ülkemizde kullanımı olan topikal retinoidler; adapalen, tretinoin ve tazarotendir. A vitamini türevi olan retinoidler, yeni komedon gelişimini önler, komedolitik etki ve antiinflamatuvar etki gösterir.

Benzoil peroksit, *P. acnes* üzerine antibakteriyel etki ve antiinflamatuvar etki gösteren bir ajandır. Antibiyotik direncini önlemek amacıyla, akne tedavisinde kullanılan tüm antibiyotiklerin yanına BPO eklenmesi önerilmektedir.

Klindamisin ve eritromisin, AV tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir. *P. acnes* kolonizasyonunu azaltarak aynı zamanda inflamasyonu da baskırlar. Topikal dapson, nadifloksasin ve tetrasiklin, topikal tedavide kullanılan diğer antibiyotiklerdir (64,65).

Komedonal akne de, orta düzeyde öneriye sahip topikal retinoidler birinci basamak tedavi olarak tercih edilmelidir. Azelaik asit ve BPO, komedonal akne de

tercih edilebilecek diğler ajanlardır (66,67). Hafif veya orta papülopüstüler aknede, adapalen+BPO fiks kombinasyonları ve BPO+klindamisin fiks kombinasyonları yüksek öneri düzeyine sahip birinci basamak tedavilerdir (66). Papülopüstüler lezyonların şiddeti arttıkça retinoid+antibiyotik, retinoid+BPO ve BPO+antibiyotik kombinasyonlarının monoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir (67).

2.1.6.2. Sistemik antibiyotikler

Tetrasiklin ve makrolid grubu antibiyotikler, akne tedavisinde en fazla tercih edilen sistemik antibiyotiklerdir. Antibakteriyel etkilerine ek olarak antiinflamatuvar etkileri de vardır. Bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle uzun süreli kullanımları önerilmemekte, yanlarına mutlaka BPO eklenmesi gerekmektedir (64).

Orta veya şiddetli papülopüstüler lezyonlarda, birinci basamak tedavi olarak sistemik bir antibiyotiğe ek olarak kombine topikal preparatlar önerilmektedir (67). Nodüler aknede, izotretinoin tedavisi kullanılamayan hastalarda, sistemik antibiyotik ve topikal kombine preparatlar birlikte kullanılabilir (66,67).

2.1.6.3. Oral İzotretinoin

İzotretinoin, diğler adıyla 13 cis retinoik asit, bir A vitamini türevi olup, 1982 yılında şiddetli nodülokistik aknenin tedavisinde FDA onayı almıştır. Retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörlerine (RXR) düşük afiniteyle bağlanan izotretinoin, hücre içinde all-trans retinoik asit (atRA)'e dönüşen bir ön ilaç olup metabolitleri vasıtasıyla etki göstermektedir. Akne patogenezindeki 4 temel nedene etki eden tek ilaç izotretinoindir. Oİ; sebum üretimini önemli ölçüde azaltır, foliküler hiperkeratinizasyonu önler, inflamasyonu baskılar ve pilosebace ünitede *P. acnes* kolonizasyonunda azalmaya yol açar (68). Oİ, sebum üretimini azaltıcı etkisini, retinoid reseptörlerinden bağımsız olarak sebositlerde apoptozu indükleyerek gerçekleştirmektedir (69).

Nodüler veya konglobat aknede birinci basamak tedavi sistemik izotretinoinidir. Şiddetli papülopüstüler aknede izotretinoin tedavisi, oral antibiyotiğe alternatif olarak kullanılabilir (66,67). Orta şiddetli aknede; diğler tedavilere dirençli hastalarda, hızlı relaps olan, skar bırakan veya hastayı psikososyal stres ve endişe yaratan durumlarda Oİ kullanılabilir (13,67).

Şiddetli akne için önerilen izotretinoin dozu 0.5-1 mg/kg/gün olup 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşılması hedeflenmektedir. Şiddetli akne için, 120 mg/kg'nin altında kalan kümülatif dozlarda daha sık relaps olduğu gösterilmiştir. Orta şiddette, tedaviye dirençli, hızlı relaps görülen akne için 0.25-0.4 mg/kg/gün şeklinde düşük doz izotretinoin kullanımı etkili bulunmuştur. Orta şiddetli akne için, düşük doz ve standart doz izotretinoin ile tedavi edilenler arasında relaps açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (13). Tedavi süresi genellikle 6 ay olup yeterli klinik yanıt alınmaması durumunda uzatılmalıdır (66). Tedavi süresini belirlemede diğer bir yaklaşım, lezyonlar tamamen geriledikten sonra tedaviye 1 ay daha devam edilmesi şeklindedir (70).

İzotretinoin, lipofilik yapısından dolayı gıdalarla birlikte alındığında emilimi artmaktadır. Günde bir veya iki doz şeklinde bölünerek kullanılabilir. Oİ'ye bağlı en sık mukokutanöz yan etkiler görülmektedir. Oftalmik ve kas iskelet sistemi ile ilgili yan etkiler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, cilt enfeksiyonlarında artış, depresyon ve anksiyete görülebilen diğer yan etkilerdendir. Oİ kullanımına bağlı en önemli yan etki teratojenite olup gebelerde ve gebe kalma ihtimali olan kişilerde kullanılmamalıdır (13).

2.2. İRİSİN

İlk olarak 2012 yılında Boström tarafından tanımlanan irisin, bir adipomiyokin olup egzersiz ve soğuğa maruziyet sonrası adipoz doku ve kaslardan salgılanmaktadır. Yağ dokuda termogenezi ve enerji harcamasını artırarak insülin direnci ve obeziteye karşı koruyucu bir etki göstermektedir (10).

Egzersiz sonrası çizgili kaslardan salgılanan fibronektin tip III domain containing protein 5 (FNDC5)'in klevajı sonrası, 12 kDa ağırlığına sahip, 112 aminoasitten oluşan bir protein olan irisin ortaya çıkmaktadır (10,71). İskelet kasları dışında, subkutan adipoz doku, sıçanlarda irisinin salgılandığı en önemli 2. dokudur. İç organları çevreleyen viseral adipoz dokudan az miktarda irisin salgınımı olmaktadır (72). Derideki sebace glandlar, beyin, mide, dalak, pankreas, karaciğer ve testis gibi organlar dolaşımdaki irisin miktarına katkıda bulunmaktadır (73).

İrisin, mitokondriyal uncoupling protein (UCP)-1 üreterek beyaz adipoz dokunun kahverengileştirilmesinde görev almaktadır. Daha fazla mitokondriye sahip

kahverengi adipoz doku; ısı üretiminde görev alır, obezite ve diyabete karşı koruyucu bir etki gösterir (74). İrisin; adipositlerde ve kas hücrelerinde glukoz transporter (GLUT) 4 ekspresyonunu ve hücre içine glukoz girişini arttırmakta, dokularda, insülin duyarlandırıcı bir rol oynamaktadır. (71). İrisinle kültüre edilen adipositlerde, lipit sentezinin inhibe olup lipolizin arttığı ve bu hücrelerin daha az lipit içerdiği gösterilmiştir (75). Glukoz ve lipit metabolizmasına ilişkin etkilerinin yanı sıra irisin; TLR4 aktivasyonuna bağlı salınan IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmaktadır. (76).

İrisin ile obezite, tip 2 DM, MetS, insülin direnci ve adiponektin gibi adipokinler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Diyabeti olmayan kişilerde, VKİ ile irisin arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Obez kişilerde irisin düzeylerindeki artışın, glukoz metabolizmasını düzenlemek amaçlı, kompensatuar bir yükselme olduğu düşünülmektedir. Diyet sonrası kilo veren kişilerde, serum irisin düzeyleri azalmaktadır (71,77). Pek çok çalışmada, irisin ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Tip 2 DM'si olan veya prediyabetik kişilerde ise kontrol grubuna oranla daha düşük irisin seviyeleri saptanmıştır (71).

Mustafa Amany ve ark.(12); akne hastalarında serum irisin seviyelerini ölçmüş, hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde daha düşük irisin ve daha yüksek HOMA-IR değerleri saptamışlardır. İrisin ve HOMA-IR değerleri arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır. Lezyonların şiddeti arttıkça serum irisin seviyelerinin azaldığını ve HOMA-IR değerlerinin arttığını göstermişlerdir. İrisinin şiddetli akne lezyonlarını belirlemede bir marker olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (12).

Chen ve ark.(78), insülin direncinin deri bulgularından biri olan akantozis nigrikans (AN) hastalarında serum irisin düzeylerini ölçmüş, AN hastalarında, irisin seviyesini anlamlı oranda daha yüksek bulmuşlardır. İrisin seviyeleri ile VKİ, bel çevresi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve TG değerleri arasında pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerleri ile negatif bir korelasyon izlemişlerdir. AN'si olan kişilerde, eşit VKİ'ye sahip AN'si olmayan obez kişilere oranla irisin seviyeleri daha yüksek, glukoz toleransı daha iyi bulunmuştur. Bu grubun glukoz toleransının daha iyi olmasının, irisin yüksekliğine ve irisinin koruyucu etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (78).

Plak psoriasisli 37 hastanın serum irisin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, hasta grubunda irisin seviyeleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. VKİ ve psoriasis aktivite şiddet indeksi (PAŞİ) değerleri ile irisin arasında bir ilişki gösterilememiştir. İrisin düzeyleri ile hasta yaşı, hastalık süresi, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi inflamatuvar parametreler arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (79).

Özkan ve ark.(80), hidradenitis suppurativa (HS) hastalarda serum irisin düzeylerini araştırmıştır. Hasta grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek irisin düzeyleri izlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunda irisin düzeyleri, bel çevresi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Kontrol grubunda, VKİ ve LDL düzeyleri ile irisin arasında pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon izlenmiştir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez konusu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Hamidiye Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı tarafından 29.03.2022 tarih ve 109 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır (Ek-1). Çalışma için, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.04.2022 tarih ve 106 sayılı kararı ile onay alınmıştır (Ek-2).

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya, 15 Nisan-15 Ekim 2022 tarihleri arasında İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvurmuş, 18 yaşından büyük, 40 yaşından küçük, orta veya şiddetli AV tanısı almış, rutin tetkikleri yapılmış ve sistemik izotretinoin tedavisi endikasyonu konmuş 59 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvurmuş, aknesi veya inflamatuvar bir deri hastalığı bulunmayan, hasta grubu ile uyumlu yaş ve cinsiyete sahip 58 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

18 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük olanlar, son 3 ay içerisinde akne için topikal veya sistemik ilaç kullananlar, bilinen diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi tanısı olanlar, PKOS tanısı olanlar, son 3 ay içinde serum glukoz ve lipidlerini etkileyebilecek ilaç tedavisi (sistemik retinoid, siklosporin, metotreksat, statin, fibrat, antidiyabetik vb) kullananlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, akromegali, cushing gibi MetS'nin eşlik ettiği endokrinolojik hastalık tanısı olanlar, sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, malignite tanısı olanlar, gebe ve emzirenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Tek merkezli, non-randomize kontrollü, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı (Ek-3, Ek-4). Çalışmaya katılanların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, sigara ve alkol kullanımı, kronik hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, AV için daha önce aldığı tedaviler, glukoz, insülin, HOMA-IR, LDL, HDL, TG gibi laboratuvar sonuçlarını içeren olgu rapor formu dolduruldu (Ek-5). Hasta grubu tarafından Akne

Yaşam Kalite Ölçeği dolduruldu. Akne şiddetinin belirlenmesi için Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) kullanıldı. Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve GADS skorları olgu rapor formuna kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılardan, serum irisin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla, 12 saatlik açlık sonrası yaklaşık 5 cc venöz kan örneği alındı. Örnekler, oda sıcaklığında otuz dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serumlar, mikrosantrifüj tüplerine alınarak örnekleme gününe kadar -80°C'de saklandı.

İrisin için serum örneklerinin alınması sonrası, sistemik izotretinoin başlanması planlanan hasta grubuna 0.5 mg/kg/gün dozunda Oİ tedavisi başlandı. Hastalar, 4 hafta aralıklarla kontrole çağırıldı. Tedavi başladıktan 12 hafta sonra, hasta grubuna tekrar olgu rapor formu doldurularak Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve GADS skorları kaydedildi, irisin için tekrar örnekleme yapıldı.

İnsülin direncini hesaplamada $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık insülin (uIU/mL)}}{405}$ formülü kullanıldı. HOMA skoru 2.5 ve üzerinde olan kişiler insülin direnci pozitif kabul edildi (81).

3.2.1. Global Akne Derecelendirme Sistemi

Akne şiddetini belirlemede en sık kullanılan skorlama sistemlerinden biri Doshi ve ark.(82)'ın geliştirdiği GADS'dir. GADS'de yüz, göğüs ve sırt üst kısmı altı anatomik bölgeye ayrılır. Bölgenin yüzey alanı, o bölgede bulunan pilosebace ünitenin yoğunluğu ve dağılımı baz alınarak her bölgeye bir katsayı (alın=2, sağ yanak=2, sol yanak=2, burun=1, çene=1, göğüs ve sırt üst kısım=3) verilir. Akne lezyonları, lezyon çeşidine göre 0-4 puan arasında derecelendirilir (Tablo 1). Bir bölgede bulunan en şiddetli lezyon tipine göre aldığı puan ile o bölgenin katsayısı çarpılarak o bölge için bir lokal skor elde edilir. Altı anatomik bölge için ayrı ayrı hesaplanan lokal skorların toplamı, global akne skorunu vermektedir. Global akne skoru, 0-44 puan arasında değişir ve global akne skoruna göre 0 puan=akne yok, 1-18 puan=hafif şiddette akne, 19-30 puan=orta şiddette akne, 31-38 puan=şiddetli akne, >39 puan=çok şiddetli akne olarak değerlendirilmektedir (82,83).

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi

Anatomik Bölge Faktörü		Lezyon şiddeti	
Alın	2	Lezyon yok	0
Sağ yanak	2	≥1 komedon	1
Sol yanak	2	≥1 papül	2
Burun	1	≥1 püstül	3
Çene	1	≥1 nodül	4
Göğüs ve sırt	3	-	-

3.2.2. Akne Yaşam Kalite Ölçeği

Akne Yaşam Kalite Ölçeği'nde, katılımcılara aknenin kişinin duygu ve düşünceleri, günlük yaşamı, kişilerle olan ilişkilerine etkisini ölçen 11 soru yöneltilir. Her soru için, her zaman-daima (4 puan), sıklıkla-çoğunlukla (3 puan), ara sıra-bazen (2 puan), nadiren (1 puan), hiçbir zaman- asla (0 puan) şeklinde cevap seçenekleri mevcuttur. Her bir soruya verilen cevapların puanları toplanarak 0-44 puan arasında değişen bir yaşam kalitesi ölçeği puanı hesaplanır. Toplam skorun yüksek olması, yaşam kalitesinin düşük olduğu anlamına gelmektedir (84).

3.2.3. Serum Örneklerinin Çalışılması

Serum irisin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla hasta ve kontrol grubundan toplanan serum örnekleri, çalışma günü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'ndan, Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler Laboratuvarı'na transfer edildi. Serum irisin düzeylerinin kantitatif ölçümü, BostonChem Human İrisin ELISA (katalog no: BLS-6625HU) hazır kitleri kullanılarak ELISA yöntemiyle yapıldı.

Serum irisin düzeylerinin ölçülmesi amacıyla İrisin ELISA kitlerinin alımı için SBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden destek alınmıştır (Proje Numarası: 2022/148) (Ek-6).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Mc Nemar testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 32 arasında değişmekte olan, 36'sı (%30.8) erkek ve 81'i (%69.2) kadın olmak üzere toplam 117 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 21.41 ± 3.55 yıldır. Olgular "Hasta" (n=59) ve "Kontrol" (n=58) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında yaş, boy, kilo ve VKİ ortalamaları, cinsiyet ve VKİ alt grup dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik özellikler açısından değerlendirilmesi

		Hasta	Kontrol	
		Ort±SS	Ort±SS	p
Yaş		20,9±3,74	21,93±3,3	¹ 0,116
Boy (cm)		168,12±9,89	167,72±8,27	¹ 0,816
Kilo (kg)		64,14±12,11	63,17±11,95	¹ 0,666
VKİ		22,58±3,27	22,32±2,91	¹ 0,645
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	19 (%32,2)	17 (%29,3)	² 0,890
	Kadın	40 (%67,8)	41 (%70,7)	
VKİ	Düşük kilolu	3 (%5,1)	4 (%6,9)	³ 0,886
	Normal	45 (%76,3)	46 (%79,3)	
	Fazla kilolu	10 (%16,9)	7 (%12,1)	
	Obez	1 (%1,7)	1 (%1,7)	

¹Student t test

²Continuity (yates) düzeltmesi

³Freeman Halton Exact test

Grupların ek sistemik hastalık, akne dışı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımını açısından karşılaştırılmasına Tablo 3'te yer verilmiştir.

Hasta gruptaki olguların %28.8'inin, kontrol grubundakilerin %24.1'inin ek hastalığı olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Hasta grubunda 7 kişide (%11.8) demir eksikliği anemisi, 6 kişide (%10.1) alerjik rinit, 4 kişide (%6.7) depresif duygudurum mevcuttu. Kontrol grubunda 6 kişide

(% 10.3) demir eksikliği anemisi, 5 kişide (% 8.6) alerjik rinit, 1 kişide (% 1.7) huzursuz bağırsak sendromu, 1 kişide (% 1.7) hiperhidroz mevcuttu.

Hasta gruptaki olguların %22'si, kontrol grubundakilerin %13.8'i akne dışı ilaç kullanmakta olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Her iki grupta da en sık akne dışı ilaç kullanımı demir ilaçları, 2. sıklıkta antihistaminik ilaçlardı. Hasta grubunda, 4 kişide (%6.7) antidepresan kullanımı mevcuttu ve 3. en sık kullanılan ilaç gurubuydu.

Tablo 3. Grupların ek sistemik hastalık, akne dışı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanım oranları açısından karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
Ek sistemik hastalık	Yok	42 (% 71,2)	44 (% 75,9)	0,716
	Var	17 (% 28,8)	14 (% 24,1)	
Akne dışı ilaç kullanımı	Yok	46 (% 78)	50 (% 86,2)	0,357
	Var	13 (% 22)	8 (% 13,8)	
Sigara	Yok	47 (% 79,7)	47 (% 81)	1,000
	Var	12 (% 20,3)	11 (% 19)	
Alkol	Yok	50 (% 84,7)	50 (% 86,2)	1,000
	Sosyal	9 (% 15,3)	8 (% 13,8)	

Continuity (yates) düzeltmesi

Tablo 4. Grupların kullandıkları akne tedavileri açısından değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol	p
	n (%)	n (%)	
Topikal	37 (% 62,7)	8 (% 13,8)	0,001*
Oral antibiyotik	21 (% 35,6)	4 (% 6,9)	0,001*
Oral retinoid	8 (% 13,6)	3 (% 5,2)	0,216
İlaçsız	17 (% 28,8)	45 (% 77,6)	0,001*

Continuity (yates) düzeltmesi

**p<0.05*

Grupların daha önce kullandıkları akne tedavileri açısından değerlendirilmesine Tablo 4'te yer verilmiştir.

Hasta gruptaki olguların topikal ilaç kullanma oranları (%62.7), kontrol grubundan (%13.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$). Hasta gruptaki olguların sistemik antibiyotik kullanma oranları (%35.6), kontrol grubundan (%6.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$). Hasta gruptaki olguların %13.6'sı, kontrol grubundakilerin %5.2'si daha önce sistemik retinoid kullanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki olguların ilaçsız olma oranları (%77.6), hasta gruptan (%28.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p<0.05$).

Hasta grubunun başlangıç ve 3. ay Akne Yaşam Kalite Ölçeği skoru ve GADS skorlarının karşılaştırılmasına Tablo 5 ve Şekil 1'de yer verilmiştir.

Tablo 5. Hasta grubunun başlangıç ve 3.ay akne skorlarının karşılaştırılması

Hasta Grup	Başlangıç		3.ay	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Akne Yaşam Kalite Ölçeği	22,03±8,57	15,71±8,92		¹ 0,001*
GADS	27,95±4,51	14,58±4,75		¹ 0,001*
	n (%)	n (%)		
GADS	Orta	37 (%62,7)	12 (%20,3)	² 0,001*
	Hafif	0 (%0)	47 (%79,7)	
	Şiddetli	22 (%37,3)	0 (%0)	

¹Paired samples t test

²Mc Nemar test

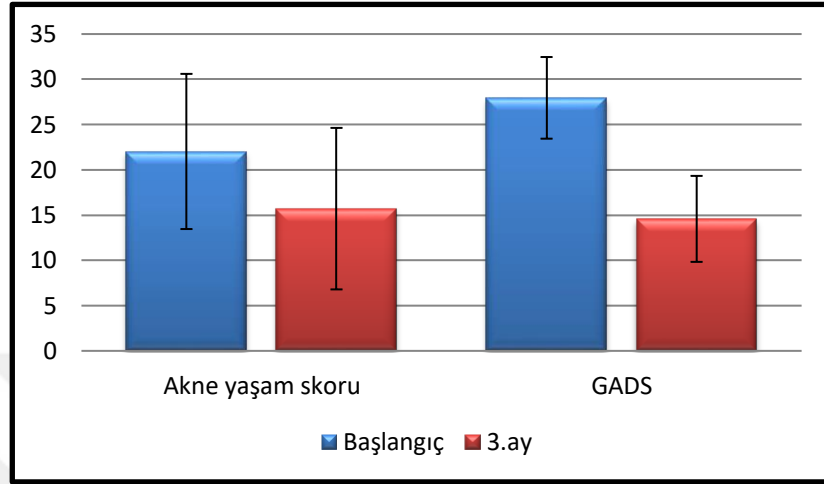
* $p<0.05$

Hasta grubunda;

Başlangıç akne yaşam kalite ölçeği skoruna göre 3.ay skorunda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Başlangıç GADS skoruna göre 3.ay skorunda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Başlangıçta GADS skorunun %62.7'si orta, %37.3'ü şiddetli iken; 3.ayda %20.3'ü orta, %79.7'si hafiftir. Görülen bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).



Şekil 1. Hasta grubunun başlangıç ve 3. ay Akne Yaşam Skoru ve GADS skorlarının değişimi

Hasta grubunun cinsiyete göre başlangıç ve 3. ay akne skorlarının karşılaştırılmasına Tablo 6 ve Şekil 2'de yer verilmiştir.

Tablo 6. Hasta grupta cinsiyete göre başlangıç ve 3.ay akne skorlarının karşılaştırılması

Hasta Grup		Erkek	Kadın	¹ p
		Ort±SS	Ort±SS	
Akne Yaşam Kalite Ölçeği	Başlangıç	17,95±8,67	23,98±7,91	¹ 0,010*
	3.ay	12,53±8,24	17,23±8,92	¹ 0,058
	² p	0,001*	0,001*	
GADS	Başlangıç	30,26±3,68	26,85±4,49	0,006*
	3.ay	16,32±4,82	13,75±4,54	0,052
	² p	0,001*	0,001*	

¹Student t test

² Paired samples t test

*p<0.05

Başlangıçta kadınların 12'si (%30) şiddetli akneye sahipti. Kadınların başlangıçtaki akne yaşam skorları, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.010; p<0.05).

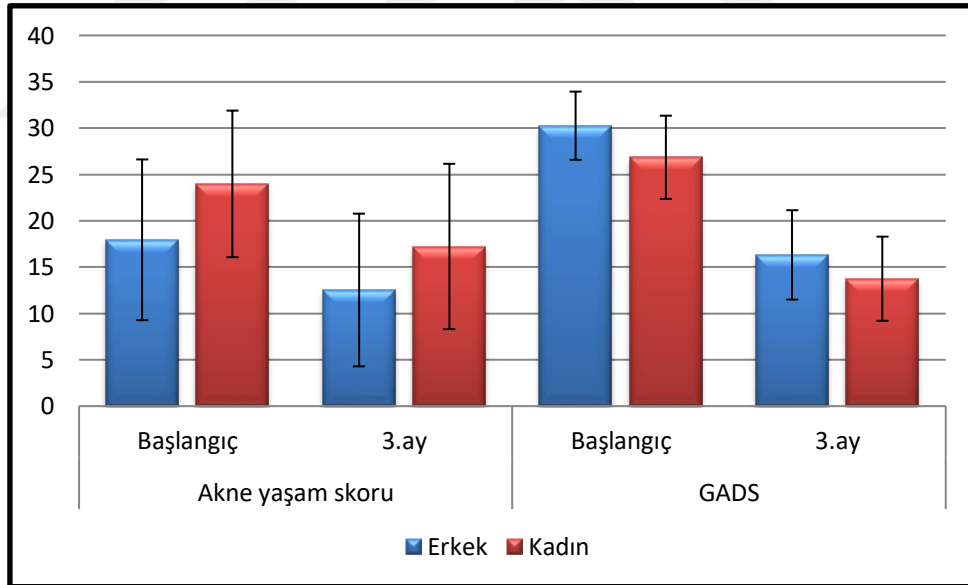
Kadınların 3.ay akne yaşam skorları, erkeklerden daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Hem kadınlarda hem de erkeklerde başlangıç akne yaşam skoruna göre 3.ay skorunda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).

Başlangıçta erkeklerin 10'u (%52.6) şiddetli akneye sahipti. Erkeklerin başlangıçtaki GADS skorları, kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.006; p<0.05).

Erkeklerin 3.ay GADS skorları, kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Hem kadınlarda hem de erkeklerde başlangıç GADS skoruna göre 3.ay skorunda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).



Şekil 2. Hasta grubunun cinsiyete göre başlangıç ve 3. ay Akne Yaşam Skoru ve GADS skorlarının değişimi

Hasta grubunun başlangıç ALT, AST, Üre, Kreatinin, CK, WBC, CRP, Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit, Glukoz, İnsülin ve HOMA-IR laboratuvar

parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 7’de; 3. ay laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmektedir.

Hasta grubunun başlangıç ve 3. ay laboratuvar parametrelerindeki değişim Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubunun başlangıç laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Başlangıç	Hasta Başlangıç	Kontrol	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
ALT	15,69±8,46 (13)	15,95±7,77 (14)	0,725
AST	17,29±4,76 (17)	17,75±4,58 (17)	0,540
Üre	23,47±6,74 (23)	23,3±6,78 (24)	1,000
Kre	0,72±0,13 (0,72)	0,7±0,12 (0,67)	0,421
CK	107,29±66,52 (87)	121,09±130,54 (87)	0,941
WBC	7,32±2,19 (6,87)	6,52±1,33 (6,48)	0,086
CRP	1,23±1,64 (0,69)	1,37±2,28 (0,67)	0,858
Kolesterol	155,05±30,13	153,05±25,99	+0,703
HDL	55,53±11,56 (55)	58,02±13,48 (53)	0,481
LDL	85,9±25,53 (81)	83,09±23,28 (83)	0,871
Trigliserit	67,59±22,79 (64)	59,79±18,08 (55)	0,069
Glukoz	89,24±8,84	85,04±6,85	+0,005*
İnsülin	10,56±7,36 (9,43)	9,4±4,64 (8,08)	0,423
HOMA-IR	2,25±1,5 (2,1)	2,01±1,09 (1,7)	0,305

Mann Whitney U Test

+Student t test

**p<0.05*

Hasta grubun başlangıç glukoz düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.005; p<0.05).

Gruplar arasında diğer başlangıç laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 8. Hasta grubunun 3.ay laboratuvar parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Hasta 3.ay	Kontrol	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
ALT	18,19±15,35 (15)	15,95±7,77 (14)	0,786
AST	21,42±9,87 (19)	17,75±4,58 (17)	0,011*
Üre	21,19±5,1 (21)	23,3±6,78 (24)	0,107
Kre	0,72±0,13 (0,71)	0,7±0,12 (0,67)	0,441
CK	103,59±74,7 (79)	121,09±130,54 (87)	0,471
WBC	6,91±1,77 (6,71)	6,52±1,33 (6,48)	0,344
CRP	2,38±4,61 (1,26)	1,37±2,28 (0,67)	0,001*
Kolesterol	168,85±36,13	153,05±25,99	+0,008*
HDL	48,42±10,67 (47)	58,02±13,48 (53)	0,001*
LDL	100,37±30,51 (93)	83,09±23,28 (83)	0,002*
Trigliserit	100,24±42,58 (95)	59,79±18,08 (55)	0,001*
Glukoz	84,14±6,18	85,04±6,85	+0,459
İnsülin	10,57±5,96 (8,93)	9,4±4,64 (8,08)	0,307
HOMA-IR	2,21±1,27 (1,9)	2,01±1,09 (1,7)	0,357

Mann Whitney U Test ⁺*Student t test* **p<0.05*

Hasta grubun 3.ay AST düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.011; p<0.05).

Hasta grubun 3.ay CRP düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).

Hasta grubun 3.ay kolesterol düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.008; p<0.05).

Hasta grubun 3.ay HDL düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.001; p<0.05).

Hasta grubun 3.ay LDL düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.002; p<0.05).

Hasta grubun 3.ay trigliserit düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001; p<0.05).

Gruplar arasında diğer laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 9. Hasta grupta laboratuvar parametrelerinde başlangıca göre 3.ay değişimlerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grup		p
	Başlangıç	3.ay	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
ALT	15,69±8,46 (13)	18,19±15,35 (15)	0,465
AST	17,29±4,76 (17)	21,42±9,87 (19)	0,001*
Üre	23,47±6,74 (23)	21,19±5,1 (21)	0,017*
Kre	0,72±0,13 (0,72)	0,72±0,13 (0,71)	0,578
CK	107,29±66,52 (87)	103,59±74,7 (79)	0,175
WBC	7,32±2,19 (6,87)	6,91±1,77 (6,71)	0,149
CRP	1,23±1,64 (0,69)	2,38±4,61 (1,26)	0,002*
Kolesterol	155,05±30,13	168,85±36,13	+0,001*
HDL	55,53±11,56 (55)	48,42±10,67 (47)	0,001*
LDL	85,9±25,53 (81)	100,37±30,51 (93)	0,001*
Trigliserit	67,59±22,79 (64)	100,24±42,58 (95)	0,001*
Glukoz	89,24±8,84	84,14±6,18	+0,001*
İnsülin	10,56±7,36 (9,43)	10,57±5,96 (8,93)	0,970
HOMA-IR	2,25±1,5 (2,1)	2,21±1,27 (1,9)	0,679

Wilcoxon sign Test *+Paired samples t test* **p<0.05*

Hasta grupta;

Başlangıç AST düzeyine göre, 3.ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Başlangıç üre düzeyine göre, 3.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.017$; $p<0.05$).

Başlangıç CRP düzeyine göre, 3.ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.002$; $p<0.05$).

Başlangıç kolesterol düzeyine göre, 3.ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).

Başlangıç HDL düzeyine göre, 3.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).

Başlangıç LDL düzeyine göre, 3.ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).

Başlangıç trigliserit düzeyine göre, 3.ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).

Başlangıç glukoz düzeyine göre, 3.ayda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).

Diğer laboratuvar parametrelerinde başlangıca göre 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Hasta grubu başlangıç ve 3. ay serum irisin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, bu karşılaştırmanın sonuçları Tablo 10 ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 10. Serum irisin düzeyine ilişkin değerlendirmeler

İrisin	Hasta	Kontrol	¹ p
	Ort±SS	Ort±SS	
Başlangıç	53,32±88,28 (22,03)	68,16±82,86 (33,01)	0,132
3.ay	96,87±96,19 (55,95)	68,16±82,86 (33,01)	0,007*
² p	0,001*	-	

¹Mann Whitney U test

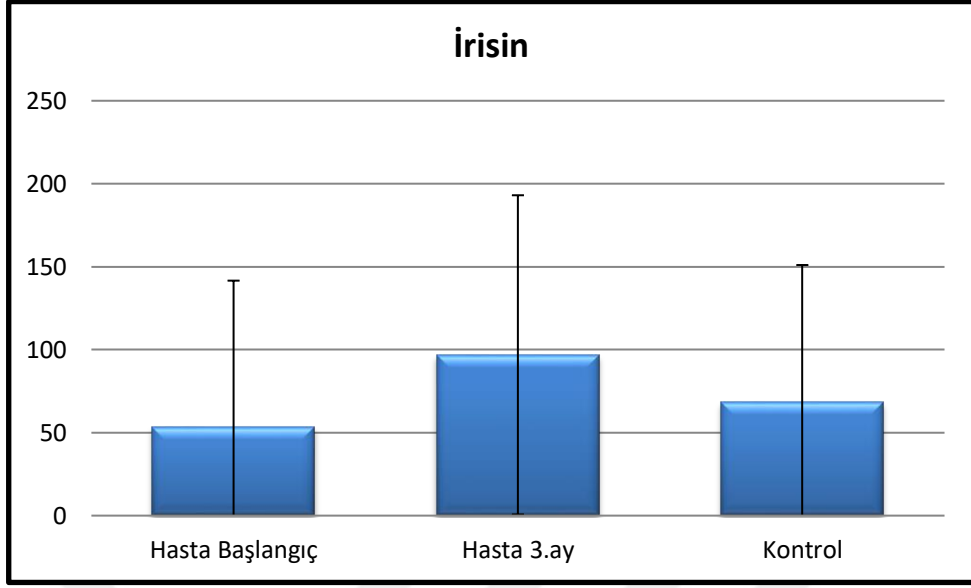
²Wilcoxon sign test

*p<0.05

Hasta grubunda başlangıç irisin düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmakla birlikte bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05).

Hasta grubunun 3.ay irisin düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.007; p<0.05).

Hasta grubunda; başlangıca göre 3.ay irisin düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05).



Şekil 3. Hasta grubunun başlangıç ve 3. ay serum irisin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

İrisin düzeylerinin yaş, kilo, VKİ değerleri ile korelasyonuna Tablo 11’de, cinsiyet, ek sistemik hastalık, akne dışı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı ile ilişkisine Tablo 12’de yer verilmiştir.

Tablo 11. Gruplarda irisin düzeyi ile yaş, kilo ve VKİ korelasyonu

		Hasta başlangıç	Kontrol
		İrisin	İrisin
Yaş	r	-0,167	-0,027
	p	0,207	0,843
Kilo	r	0,236	0,172
	p	0,072	0,196
VKİ	r	0,137	0,300
	p	0,300	0,023*

Pearson korelasyon analizi

**p<0.05*

Hasta grubunda; başlangıç irisin düzeyi ile yaş, kilo ve VKİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; irisin düzeyi ile yaş ve kilo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda irisin düzeyi ile VKİ arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%30) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.023$; $p<0.05$).

Tablo 12. Gruplarda irisin düzeyinin cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, ek sistemik hastalık varlığı, ek ilaç kullanımı açısından karşılaştırılması

		Hasta Başlangıç	Kontrol
		İrisin	İrisin
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Cinsiyet	Erkek	78,42±135,47 (25,69)	51,74±77,5 (22,47)
	Kadın	41,4±51,66 (22,03)	74,97±84,97 (39,63)
	p	0,451	0,036*
Ek sistemik hastalık	Yok	55,89±101,26 (20,46)	58,96±74,25 (28,68)
	Var	46,97±43,81 (28,54)	97,08±103,37 (39,23)
	p	0,362	0,318
Akne dışı ilaç	Yok	54,69±97,53 (20,86)	64,19±75,07 (33,01)
	Var	48,49±44,38 (28,73)	92,99±125,09 (31,87)
	p	0,337	0,778
Sigara	Yok	58,67±96,08 (25,69)	71,09±88,01 (33,01)
	Var	32,38±43,53 (11,81)	55,66±57,42 (60,35)
	p	0,060	0,937
Alkol	Yok	56,58±94,25 (22,12)	66,95±84,43 (31,2)
	Sosyal	35,23±40,75 (22,03)	75,78±77,09 (48,47)
	p	0,712	0,398

Mann Whitney U test

** $p<0.05$*

Hasta grubunda;

Kadınlar ile erkekler arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ek hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Akne dışı ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Alkol kullanan ve kullanmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda;

Kadınların irisin düzeyleri, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.036$; $p<0.05$).

Ek hastalığı olanlar ile olmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Akne dışı ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Alkol kullanan ve kullanmayanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 13'te, hasta grubunda başlangıç ve 3. ayda irisin seviyelerinin cinsiyete göre değişimi incelenmiş cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 13. Hasta başlangıç grubu ve 3. ay grubunda irisin düzeyinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

		Hasta	
		İrisin Başlangıç	İrisin 3.ay
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Cinsiyet	Erkek	78,42±135,47 (25,69)	67,35±89,79 (34,81)
	Kadın	41,4±51,66 (22,03)	89,43±90,68 (53,05)
	p	0,451	0,060

Mann Whitney U test

Hasta grubunun irisin düzeylerinin Akne Yaşam Kalitesi skoru ve GADS skoru ile korelasyon gösterip göstermediği araştırılmış, bulgular Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hasta grupta başlangıç ve 3.ay irisin düzeylerinin GADS skoru ve Akne Yaşam Kalite Ölçeği skoru korelasyonu

Hasta Grup		İrisin Başlangıç	İrisin 3.ay
Akne Yaşam Kalite Ölçeği Skoru	r	0,156	-0,026
	p	0,237	0,845
GADS skoru	r	0,262	0,117
	p	0,045*	0,377
GADS	Orta	34,42±32,43 (20,66)	122,61±134,97 (59,72)
	Hafif	-	90,20±84,22 (55,95)
	Şiddetli	85,11±134,29 (26,83)	-
	⁺ p	0,297	0,572
<i>Pearson korelasyon analizi</i>		<i>+ Mann Whitney U Test</i>	<i>*p<0.05</i>

Hasta grupta;

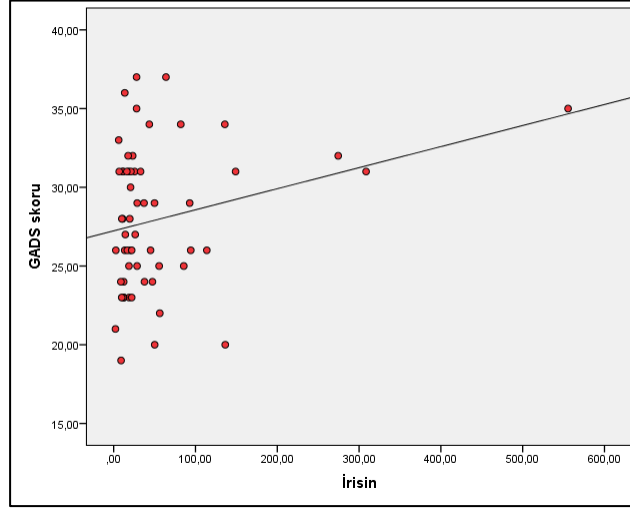
Başlangıç irisin düzeyi ile başlangıç akne yaşam kalitesi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

3.ay irisin düzeyi ile 3.ay akne yaşam kalitesi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Başlangıç irisin düzeyi ile başlangıç GADS skoru arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%26.2) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.045$; $p<0.05$). Bu ilişki, Şekil 4’te şematik olarak gösterilmiştir.

3.ay irisin düzeyi ile 3.ay GADS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hem başlangıç GADS skoru orta olanlar ile şiddetli olanlar arasında hem de 3.ay GADS skoru orta olanlar ile hafif olanlar arasında irisin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4. Hasta grubunun başlangıç GADS skorlarının serum irisin düzeyi ile korelasyonu

Serum irisin düzeylerinin hasta grubunda başlangıçta, tedavi sonrası 3. ayda ve kontrol grubunda laboratuvar parametreleri ile korelasyon gösterip göstermediği araştırılmış olup sonuçları Tablo 15’te yer almaktadır.

Tablo 15. İrisin düzeyi ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

		Hasta başlangıç	Hasta 3. ay	Kontrol
		İrisin	İrisin	İrisin
ALT	r	0,239	-0,025	0,187
	p	0,069	0,851	0,165
AST	r	0,290	0,124	0,235
	p	0,026*	0,348	0,078
Üre	r	0,223	-0,091	-0,028
	p	0,089	0,495	0,835
Kreatinin	r	0,071	-0,084	-0,302
	p	0,594	0,525	0,022*
CK	r	0,126	0,001	-0,150
	p	0,340	0,994	0,265
WBC	r	-0,026	0,044	0,342
	p	0,843	0,743	0,009*

CRP	r	0,807	0,813	0,938
	p	0,001*	0,001*	0,001*
⁺ Kolesterol	r	-0,099	0,029	-0,143
	p	0,454	0,826	0,289
HDL	r	-0,124	-0,168	-0,027
	p	0,349	0,203	0,839
LDL	r	0,059	-0,012	0,068
	p	0,655	0,931	0,616
Trigliserit	r	-0,303	-0,028	-0,103
	p	0,020*	0,833	0,445
⁺ Glukoz	r	0,028	0,232	-0,131
	p	0,832	0,077	0,332
İnsülin	r	0,091	-0,062	0,129
	p	0,493	0,642	0,341
HOMA-IR	r	0,062	-0,026	0,099
	p	0,642	0,847	0,463

Spearman's rho korelasyon analizi

⁺Pearson korelasyon analizi

**p<0.05*

Hasta grubunda;

Başlangıç irisin düzeyi ile AST arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyli (%29) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.026; p<0.05).

Başlangıç irisin düzeyi ile CRP arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%80.7) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05).

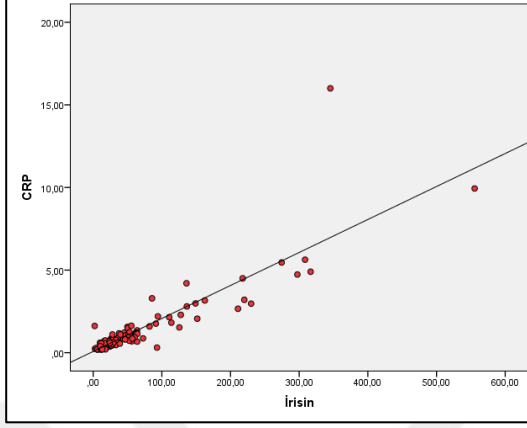
Başlangıç irisin düzeyi ile trigliserit arasında ters yönlü, orta düzeyli (%30.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.020; p<0.05).

Başlangıç irisin düzeyi ile diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

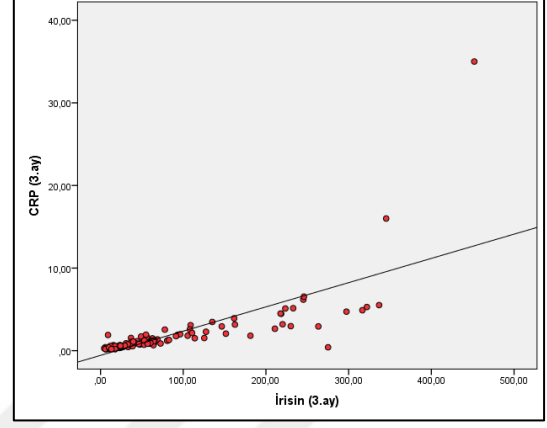
3.ay irisin düzeyi ile 3.ay CRP arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%81.3) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05).

3.ay irisin düzeyi ile diğer 3.ay laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Hasta grubunda hem başlangıç hem de 3. ay CRP değerleri ile irisin düzeyleri arasındaki korelasyon Şekil 5 ve Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 5. Hasta grubunun başlangıç serum irisin düzeylerinin CRP ile korelasyonu



Şekil 6. Hasta grubunun 3. ay serum irisin düzeylerinin CRP ile korelasyonu

Kontrol grubunda;

İrisin düzeyi ile kreatinin arasında ters yönlü, orta düzeyli (%30.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.022$; $p<0.05$).

İrisin düzeyi ile WBC arasında pozitif yönlü, orta düzeyli (%34.2) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.009$; $p<0.05$).

İrisin düzeyi ile CRP arasında pozitif yönlü, iyi düzeyli (%93.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.05$).

İrisin düzeyi ile diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Akne hastalarında serum irisin seviyelerini ölçtüğümüz çalışmamızda, akneli kişilerde başlangıç irisin seviyelerini kontrol grubuna oranla daha düşük bulduk. Fakat bu düşüklük, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Başlangıçta düşük olan değerler, 3 ay Oİ tedavisi sonrası anlamlı şekilde artış gösterdi. Hasta grubunda 3. ay serum irisin düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksekti. Hastaların başlangıç GADS skorları ve irisin seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptadık. Hem hasta grubu başlangıç ve 3. ay hem de kontrol grubundaki irisin seviyeleri, CRP düzeyleri ile anlamlı ve güçlü bir pozitif korelasyon gösterdi.

Akne vulgaris, sıklıkla puberte dönemini etkileyen bir hastalık olup puberte sonrası erişkin dönemde devam edebildiği bilinmektedir. Akne sıklığı, kadın ve erkeklerde benzerdir (3). Prevalansı benzer olmasına rağmen akne nedeniyle doktora başvurma oranlarının, kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (85). Yapılan çalışmalarda, aknenin erkeklerde daha şiddetli seyrettiği bulunmuştur (86).

Çalışmamıza 18 yaşından büyük kişiler dahil edilmiş olup hasta grubunda ortalama yaş 20.9 olarak bulundu. Çalışmamıza katılan akne hastalarının %67.8'i kadın, %32.2'si erkekti. Literatürden farklılık gösteren kadın dominansının nedeni, kadınların akne görünümünden daha fazla rahatsızlık duyması ve doktora daha fazla başvurmaları olabilir. Amerika'da yapılan, 80'den fazla merkezin verilerini içeren bir çalışmada, akne nedeniyle dermatoloğa başvuranların neredeyse üçte ikisini (%65.2) kadınların oluşturduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, yetişkin dönem aknesinin, kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (85). Bu çalışma, dermatoloğa başvuran akne hastalarının kadın ağırlıklı olması açısından bulgularımızla uyumludur. Çalışmamızda, akne şiddeti daha az olmasına rağmen, Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorlarının kadınlarda daha yüksek saptanması, kadınların akne görünümünden daha fazla rahatsızlık duyduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda ortalama VKİ 22.58'di. Normal kilolu olanların oranı %76.3, fazla kilolu ve obez olanların oranı %18.6'ydı. Hasta ve kontrol grubu arasında kilo, VKİ ve VKİ alt gruplarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Yeni yapılan bir derlemede, fazla kilolu ve obez kişilerde akne gelişme riskinin, normal veya düşük kilolu kişilere oranla 2.36 kat daha yüksek olduğu

bulunmuştur. Yüksek glisemik indekse sahip gıdalarla beslenme ve yüksek androjen seviyelerinin bu duruma katkısı olabileceği belirtilmiştir (87). Yüksek VKİ, akne için bir risk faktörü olsa da Hussein ve ark.(88)'ın yaptıkları çalışmada, bulgularımızla uyumlu olarak, akneli kişilerin büyük çoğunluğunun normal VKİ'ye sahip olduğunu, yalnızca %22.9'unun fazla kilolu ve obez olduğunu göstermiştir.

Hasta ve kontrol grubu; ek sistemik hastalık varlığı, akne dışı ilaç kullanımı açısından benzerdi. İki grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Hasta grubunda %28 oranında ek sistemik hastalık izlenirken, kontrol grubunda bu oran %24'tü. Her iki grupta da en sık görülen sistemik hastalık demir eksikliği anemisi, akne dışı en sık kullanılan ilaç ise demir ilaçlarıydı. Hastalarda sigara kullanım sıklığı %20, kontrol grubunda ise %19 olarak saptandı. Gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı bir fark yoktu. Literatürde, sigara ve akne gelişimi açısından sonuçlar çelişkili olup, sigaranın inflamasyonu azaltarak akne gelişimini önlediğini söyleyen yayınlar olduğu gibi (89), akne için risk faktörü olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır (88).

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubuna daha önce kullanmış oldukları akne tedavileri soruldu. Beklenildiği üzere akne grubunda geçmişte topikal tedavi, sistemik antibiyotik ve sistemik retinoid kullanımı daha fazlaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %71.2'si daha önce topikal ve/veya sistemik ilaç tedavisi kullanmıştı. Akne grubunda, kontrol grubuna oranla topikal tedavi ve sistemik antibiyotik kullanımı anlamlı şekilde yüksekti. Sistemik retinoid kullanımı, akne grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, daha önce sistemik retinoid tedavisi kullanan katılımcı sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Sistemik izotretinoin, şiddetli aknenin tedavisinde ilk basamak olarak kullanılabilen gibi, diğer tedavilere dirençli veya skar bırakan orta şiddetli akne tedavisinde de kullanılabilir (13). Çalışmaya katılan hastaların, büyük çoğunluğunun daha önce tedavi almış olması literatürle uyumludur.

Çalışmamıza GADS skorlarına göre orta ve şiddetli akne tanısı alan hastalar dahil edilmiş olup başlangıçta hastaların 22'si (%37.3) şiddetli, 37'si (%62.7) orta şiddetli AV tanısına sahipti. Çalışmamızda, orta şiddetli AV sıklığının fazla olması, orta şiddetli AV prevalansının daha fazla olması ve çalışmamıza katılan hastalardaki kadın dominansından kaynaklanıyor olabilir. Bu 59 hastanın başlangıçta ortalama

GADS skoru 27.95'ti. Çalışmamıza benzer şekilde, Metekoğlu ve ark.(90), Oİ tedavisi başlanan hastalarda, başlangıç GADS skorunu 27.03 olarak bulmuştur. Oİ tedavisi sonrası 3. ayın sonunda hastaların GADS skorlarında önemli bir düşüş izlendi. 3. ayda hastaların 12'si (%20.3) orta şiddetli, 47'si (%79.7) hafif AV olarak sınıflandırıldı. 3. ayda hiçbir hasta şiddetli AV tanısına sahip değildi. Hastaların ortalama GADS skorları, 3. ayın sonunda 14.58'e geriledi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. Günde bir veya iki kez sistemik izotretinoin tedavisi alan akne hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, bulgularımıza benzer olarak 3. ayda GADS skorlarında anlamlı bir düşüş görülmüş ve 3. ay ortalama GADS skorları hem orta hem de şiddetli akne grubunda 10'un altında bulunmuştur (91). Orta şiddetli AV tedavisi için düşük doz ve standart doz Oİ tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 12. haftada, düşük doz Oİ alan grupta ortalama GADS skoru 10.41, standart doz Oİ alan grupta 8.72 olarak bulunmuştur (92). Çalışmamızda 3. ay GADS skorunun, bu çalışmadan daha yüksek olmasının nedeni bizim çalışmamıza hem orta hem de şiddetli AV hastalarının dahil edilmiş olması olabilir.

Başlangıç ortalama GADS skoru erkeklerde 30.26 iken kadınlarda 26.85'ti ve erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksekti. Başlangıçta, erkeklerin 10'u (%52.6), kadınların 12'si (%30) şiddetli akneye sahipti. 3. ayda ortalama GADS skorları anlamlı şekilde erkeklerde 16.32'ye, kadınlarda 13.75'e geriledi. Bu bulgular, literatürde erkek hastalarda akne şiddetinin kadınlardan daha fazla olması ile uyumludur (86).

Çalışmamıza katılan hastalara doldurtulan Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorları başlangıçta ve 3. ayda kaydedildi. Başlangıçta ortalama skor 22.03 iken 3. ayda bu skor anlamlı şekilde 15.71'e geriledi. Bulgularımız, Oİ kullanımı sonrası akne hastalarının yaşam kalitesinde ve depresyon skorlarında önemli düzelmeler olduğunu gösteren pek çok çalışmayla uyumludur (90,93).

Kadınların başlangıçtaki ortalama Akne Yaşam Kalite Ölçeği skoru 23.98 olup erkeklerde bu skor 17.95'ti ve cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Erkeklerde başlangıç ortalama GADS skoru yani akne şiddeti daha yüksek olmasına rağmen ortalama yaşam kalite ölçeği skorunun daha düşük olması dikkat çekicidir. Erkeklerin akneleri daha şiddetli olsa dahi akne görünümünden daha az rahatsız olduğunu göstermektedir. Oİ tedavisi sonrası 3. ayda ortalama Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorları kadınlarda 17.23'e, erkeklerde 12.53'e gerilemiş olup bu

düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı. 3.ayda da kadınların ortalama yaşam kalite ölçeği skoru, erkeklerden daha yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hem başlangıçta hem de tedavi sonrası 3. ayda kadınlarda daha yüksek skorlar izlenmesi, kadınların akne görüntüsünden daha fazla rahatsız olduğunu göstermektedir. Literatürde cinsiyetler arası yaşam kalite indeksi farklılıklarının araştırıldığı bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak, kadınların tedavi öncesi akne yaşam kalite indeksi skorlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, kadın hastalardaki yaşam kalite indeksi yüksekliğinin, tedavi seçiminde etkili olduğu ve orta şiddetli akne de erkeklerle oranla kadınlarda daha fazla izotretinoin tedavisi kullanıldığı saptanmıştır. Hastalar, topikal tedavi, sistemik antibiyotik ve Oİ kullanımı sonrası yaşam kalite indeksinde düzelme açısından karşılaştırılmış; en fazla düzelme Oİ kullanan grupta izlenmiştir (94).

Çalışmamızda hasta grubu tedavi başlangıcında laboratuvar parametreleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında açlık glukozu dışındaki değerler kontrol grubu ile benzer bulundu. Sadece açlık glukozu, hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha yüksekti. İnsülin ve HOMA-IR değerleri, kontrol grubundan hafifçe daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik anlamlı değildi. Batı tipi beslenme ve yüksek süt tüketimi, mTORC-1 aracılığıyla insülin direncini tetiklemekte ve IGF-1 aracılığıyla akne patogenezinde rol oynamaktadır (49). Ayrıca PKOS'lu kişilerde görülen insülin direnci, hiperandrojenizm ve akne birlikteliği ilişkisi iyi bilinmektedir (95). Buna rağmen, in vivo çalışmalarda, akne hastalarında insülin direnci ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Kaymak ve ark. (96), çalışmamızdan farklı olarak, akne grubunda kontrol grubuyla benzer glukoz seviyeleri bulmuştur. Aynı çalışmada, bulgularımızla uyumlu olarak, 2 grup arasında, insülin ve HOMA-IR değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Akne patogenezinde önemli bir yere sahip olan IGF-1 seviyeleri ise, kontrol grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (96). Çerman ve ark.(97), akne hastaları ve kontrol grubu arasında açlık glukoz, insülin, HOMA-IR ve IGF-1 seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulmamıştır. 243 akne hastasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, akne grubunda glukoz seviyeleri kontrol grubu ile benzer bulunurken, çalışmamızdan farklı olarak, insülin ve HOMA-IR değerleri akneli kişilerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (98). Kartal ve ark.(99) ise 45 kadın akne hastasının dahil edildiği bir çalışmada,

çalışmamızın aksine, akne grubunda glukoz, insülin ve HOMA-IR değerlerini, kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha yüksek bulmuştur. Nagpal ve ark.(8), 100 erkek akne hastasını kontrol grubuyla karşılaştırmış ve bulgularımızın aksine, hasta grubunda İR'yi anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır. İR'nin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli yöntemler ve HOMA-IR cut-off değerlerindeki standardizasyon eksikliği İR tanısı konulmasını zorlaştırmaktadır.

Tedavi sonrası 3. ayda AST, lipitler ve CRP değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Hasta grubunda, başlangıç ve izotretinoin tedavisi sonrası 3. aydaki değerler karşılaştırıldığında, 3. ayda AST, lipitler ve CRP'de anlamlı bir artış, üre seviyesinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Karaciğer enzimlerindeki ve lipitlerdeki artış Oİ kullanımına bağlı görülebilen yan etkiler olup tedavi sonrası kontrol grubundan yüksek olması literatürle uyumludur (13). Oİ kullanan hastalarda laboratuvar parametrelerinin araştırıldığı bir çalışmada, bulgularımızla uyumlu olarak, ALT, AST, lipitler ve CRP düzeylerinde artış izlenmiştir (100).

Tedavi sonrası 3. ayda açlık glukozu seviyeleri kontrol grubundan hafifçe daha düşük, insülin ve HOMA-IR değerleri ise başlangıçta olduğu gibi kontrol grubundan hafifçe daha yüksek bulundu. Fakat iki grup arasındaki bu düşüklük ve yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubu başlangıç ve 3. ay insülin ve HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir değişim izlenmedi, glukoz seviyesinde ise anlamlı bir düşüş saptandı. 2019 yılında yapılan bir derlemede, Tsai ve ark.(101), Oİ kullanımının glukoz metabolizması üzerine etkilerini incelemiş ve bulgularımızla uyumlu olarak tedavi sonrası HOMA-IR değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığını bulmuşlardır. Aynı derlemede, Oİ sonrası adiponektin seviyelerinin ise anlamlı şekilde arttığını saptamışlardır. Artan adiponektin seviyelerinin, Oİ tedavisine bağlı görülebilen dislipideminin insülin direnci üzerine olan olumsuz etkilerini azaltmış olabileceği söylenmiştir (101). Çalışmamızda insülin direncinde anlamlı bir değişiklik olmasa da tedavi sonrası artan irisin seviyeleri, açlık glukoz seviyelerinin azalmasında etkili olmuş olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, başlangıç ve Oİ sonrası 3. ay glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri karşılaştırılmış, anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (102).

İlk olarak 2012 yılında Boström tarafından tanımlanan irisin, bir adipomiyokin olup egzersiz ve soğuğa maruziyet sonrası adipoz doku ve kaslardan salınmaktadır. Yağ dokuda termogenezi ve enerji harcanımını arttırarak insülin direnci ve obeziteye karşı koruyucu bir etki göstermektedir (10).

Egzersiz sonrası çizgili kaslardan salınan FNDC5'in klevajı sonrası, 12 kDa ağırlığına sahip, 112 aminoasitten oluşan bir protein olan irisin ortaya çıkmaktadır (10,71). İskelet kasları dışında subkutan adipoz doku, sıçanlarda irisinin salındığı en önemli 2. dokudur. İç organları çevreleyen visceral adipoz dokudan az miktarda irisin salınımı olmaktadır (72). Derideki sebace glandlar, beyin, mide, dalak, pankreas, karaciğer ve testis gibi organlar dolaşımdaki irisin miktarına katkıda bulunmaktadır (73).

İrisin, mitokondriyal UCP-1 üreterek beyaz adipoz dokunun kahverengileştirilmesinde görev almaktadır. Daha fazla mitokondriye sahip kahverengi adipoz doku, ısı üretiminde görev alır, obezite ve diyabete karşı koruyucu bir etki gösterir (74). İrisin, adipositlerde ve kas hücrelerinde GLUT4 ekspresyonunu ve hücre içine glukoz girişini arttırmakta, dokularda, insülin duyarlandırıcı bir rol oynamaktadır. (71). İrisin ayrıca, glikojen sentezini uyarır ve glukoneogenezi azaltarak insülin direncinin gelişmesine karşı katkıda bulunur (103). İrisinle kültüre edilen adipositlerde, lipit sentezinin inhibe olup lipolizin arttığı ve bu hücrelerin daha az lipit içerdiği gösterilmiştir (75). Glukoz ve lipit metabolizmasına ilişkin etkilerinin yanı sıra irisin, TLR4 aktivasyonuna bağlı salınan IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmaktadır. (76).

Akne hastalarında serum irisin düzeylerini ölçtüğümüz çalışmamızda, hastalarda başlangıçtaki ortalama irisin düzeyi 53.32 ng/ml, kontrol grubunda ise 68.16 ng/ml olarak saptandı. Hastalarda, başlangıçta serum irisin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda başlangıçta düşük olan serum irisin düzeyi, tedavi sonrası 3. ayda anlamlı şekilde yükseldi ve 96.87 pg/ml olarak saptandı. 3. ay serum irisin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum, çalışmaya başlarken öne sürdüğümüz, akne hastalarında serum irisin seviyelerinin normalden düşük olup tedavi sonrası artış göstereceği hipoteziyle kısmen uyumludur. Amany ve ark.(12)'in yaptığı, 60 akne hastası ve 60 kontrolün

karşılaştırıldığı çalışmada, akne hastalarında irisin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük saptanmış olup, bizim çalışmamızla benzerdir. Aynı çalışmada akne şiddeti arttıkça serum irisin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Serum irisin düzeylerindeki düşüklük, şiddetli AV tanısı için bir marker olarak önerilmiştir (12).

İrisinin 2012 yılında yeni keşfedilen bir molekül olması nedeniyle hakkında yapılan çalışmalar sınırlıdır. Glukoz ve lipit metabolizması üzerine olan etkileri nedeniyle daha çok endokrinoloji alanında çalışmalar mevcuttur. Literatürde, Amany ve ark.(12)'in yaptığı çalışma dışında, akne hastalarında, serum irisin düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu nedenle, sonuçlarımızı, psoriasis ve HS gibi diğer dermatolojik hastalıklarda irisin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarla karşılaştırdık. Literatür taramasında, bildiğimiz kadarıyla, psoriasis ile ilgili yapılan sadece 6 çalışma olduğunu gördük. Alataş ve ark.(104) ve Bulur ve ark.(105), psoriasis hastalarında, irisin düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulmuşlardır. Baran ve ark.(79)'ın yaptıkları 37 hastalık psoriasis çalışmasında hasta grubunda irisin, kontrollere oranla 2.5 kat yüksek bulunmasına rağmen bu yükseklik anlamlı değildir. 2021 yılında, Gamil ve ark.(106)'ın yaptıkları 50 hastalık psoriasis çalışmasında, hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek irisin seviyeleri saptamışlardır. Bu çalışmadaki hastaların %38'inde MetS varlığı tespit edilmiş olup bu durum, hasta gruptaki yüksek irisin seviyelerinde bir etken olabilir (106). Akbulut ve ark.(107), psoriasis hastalarında irisin seviyelerini anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada DM tanısına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (107). Tip 2 DM tanısına sahip kişilerde, irisin seviyelerinin daha düşük olduğu yeni yapılan kapsamlı bir metaanalizde gösterilmiştir (108). Ambrogio ve ark.(109), psoriasis hastalarında irisin seviyesini, kontrol grubundan sınırdan yüksek bulmuş olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Psoriasisde irisin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda, çelişkili sonuçlar çıkmasında, çalışmaya dahil edilen hastaların metabolik durumu, DM ve MetS'li olguların dahil edilip edilmemesi ve örneklem büyüklüğünün küçük olması etkili olmuş olabilir. Psoriasis ve akne hastaları, başta yaş ve VKİ olmak üzere; diyabet, insülin direnci, MetS, kardiyovasküler hastalık vb. ek hastalıklar gibi pek çok açıdan farklılık

göstermektedir. Bu nedenle, daha doğru bir karşılaştırma için, akne hastalarında irisin seviyelerini araştıran çalışma sayısının artmasına ihtiyaç vardır.

Özkur ve ark.(80)'ın HS'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, hasta grubunda irisin seviyeleri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmada, HS tanılı hastaların büyük çoğunluğunda insülin direnci mevcut olup literatürde, insülin direnci ile irisin ilişkisini gösteren çok sayıda yayın mevcuttur (110). İnsülin direnci varlığı, bu çalışmada irisin seviyelerinin yüksek bulunmasında, karıştırıcı bir faktör olabilir.

İrisin düzeyinin yaş, kilo ve VKİ ile korelasyonu incelendiğinde, çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda yaş ve kilo ile irisin arasında bir korelasyon izlenmedi. Hasta grubunda VKİ ile irisin arasında bir korelasyon saptanmazken, kontrol grubunda irisin düzeylerinin VKİ ile pozitif yönlü, orta düzeyli bir korelasyon gösterdiği saptandı. Perakais ve ark.(71), 2017 yılında yaptıkları geniş çaplı bir derlemede, Tip 2 DM'si olmayan kişilerde irisin düzeylerinin kilo ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Derlemede, bu korelasyonun, çok düşük kilolu ve obez kişilerde de tutarlılık gösterdiğinden bahsedilmiştir. Kilo veren kişilerde, dolaşımdaki irisin düzeyinin düştüğü, kilo alımı sonrası ise bazal değerlere döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (71). Amany ve ark.(12), irisin seviyelerini, yaş, kilo, VKİ ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırmamıştır. Özkur ve ark.(80), çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubunda irisin ve VKİ arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Baran ve ark.(79), irisin düzeylerinin yaş ve hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuş, VKİ ile aralarında bir ilişki saptamamışlardır. Ambrogio ve ark. (109) ise irisin düzeyleri ile yaş ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Çalışmamızın sınırlı sayıda kişiyle yapılmış olması ve hastaların büyük çoğunluğunun (%76.3) normal kilolu olması nedeniyle literatürde yer alan VKİ ve irisin arasındaki ilişki gösterilememiş olabilir. Kontrol grubunda gösterilen VKİ irisin ilişkisi ise literatürle uyumludur.

İrisin düzeyinin cinsiyete göre değişimi incelendiğinde, hasta grubunda anlamlı bir ilişki saptanmazken, kontrol grubunda kadın cinsiyette irisin düzeyi anlamlı oranda daha yüksek bulundu. Sağlıklı kabul edilen 122 tıp öğrencisinin katıldığı bir çalışmada, irisin seviyeleri, kadınlarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup bulgularımızla

uyumludur (111). Baran ve ark. (79) ve Ambrogio ve ark.(109), irisin seviyelerini cinsiyet açısından karşılaştırmış, anlamlı bir fark bulmamışlardır.

Çalışmamızda ek sistemik hastalık varlığı, akne dışı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımının serum irisin düzeylerini etkilemediği gösterildi. Bu konuda literatürde yeterli veri olmaması nedeniyle kesin bir kanıya varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın temel yola çıkış noktası olan başlangıç GADS skorları ile serum irisin düzeyleri arasında pozitif yönlü, zayıf dereceli, anlamlı bir korelasyon izlendi. Akne şiddeti arttıkça serum irisin düzeylerinin de hafifçe artış gösterdiği saptandı. Bu durum, Amany ve ark.(12)'in bulduğu akne şiddeti arttıkça serum irisin düzeylerinin daha düşük olduğu verisiyle zıtlık göstermektedir. Aynı çalışmada, akne şiddeti ile serum irisin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmış, düşük irisin düzeylerinin şiddetli AV tanısında bir marker olabileceğini öne sürmüşlerdir (12). Bizim çalışmamızda, şiddetli, orta şiddetli ve hafif AV grupları arasında irisin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fakat akne hastalarının serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna oranla düşük bulunması nedeniyle iki çalışma benzerlik göstermektedir. Amany ve ark.(12)'in yaptıkları çalışmada bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı iken bizim çalışmamızdaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda, farklı olarak sistemik izotretinoin tedavisi sonrası serum irisin düzeyleri tekrar ölçülmüş, 3. ayda GADS skorları ile serum irisin düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilememiştir.

Çalışmamızda Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorlarından yola çıkarak kişinin akne ile ilgili düşünceleri, duygudurumu ve kaygılarının serum irisin düzeylerini etkileyip etkilemediğini araştırmak istedik. Akne Yaşam Kalite Ölçeği'nin kişinin akne ile ilgili stres düzeyini dolaylı olarak gösterebileceğini, bu durumun irisin düzeylerine dolaylı bir etkisi olabileceğini düşündük. Fakat başlangıçta veya 3. aydaki akne yaşam kalitesi skorları ile irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürde yeterli veri olmaması nedeniyle bu konuda bir karşılaştırma yapamadık.

İrisin düzeylerinin, hasta grubu başlangıç, 3. ay ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri ile korelasyonunu araştırdık. Hasta grubu başlangıç AST değeri ile pozitif yönlü, zayıf düzeyli korelasyon saptadık. Bu korelasyon, hasta grubu 3. ay ve kontrol grubunda gösterilemedi. Literatürde hepatosteatoz ve irisin ilişkisinin

araştırıldığı yayınlarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında serum irisin seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda irisin seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş fakat karaciğer enzimleri ile irisin seviyeleri arasında bir korelasyon gösterilememiştir (112). Çalışmamızda, kontrol grubunda ise WBC ile pozitif yönlü, orta düzeyli; kreatinin ile negatif yönlü, orta düzeyli bir korelasyon saptadık. Hasta grubu başlangıç ve 3. ay verilerinde ise bu korelasyon gösterilemedi. Literatürde, WBC seviyeleri ve irisin arasında bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda irisin düzeyleri, hasta grubunda hem başlangıç ve 3. ayda hem de kontrol grubunda CRP düzeyleri ile pozitif yönlü, güçlü bir korelasyon gösterdi. Çalışmamızla uyumlu olarak, Baran ve ark.(79), psoriasis hastalarıyla yaptıkları çalışmada, CRP ve sedimantasyon düzeyleri ile serum irisin düzeyleri arasında önemli bir pozitif korelasyon saptamışlardır. Akbulut ve ark.(107) da benzer şekilde irisin ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Bulgularımızla uyumlu olarak, inflamasyon ve irisin arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, inflamasyon seviyeleri yüksek hastalarda irisin seviyelerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (113). CRP ile serum irisin düzeyleri arasındaki güçlü ilişki, irisinin bir akut faz reaktanına benzer bir fonksiyon gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında irisin, gelecekte, CRP gibi inflamatuvar bir marker olarak kabul edilebilir. Hakkında henüz çok az şey bildiğimiz yeni bir molekül olan irisinin, vücuttaki fonksiyonları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda irisin düzeyleri ile kolesterol, HDL ve LDL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Sadece hasta grubunda, başlangıç TG değerleri ile irisin arasında zayıf bir negatif bir ilişki saptadık. Obez farelerle yapılan hayvan deneylerinde irisin perfüzyonunun; hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (75). İnsan çalışmalarında ise çelişkili sonuçlar mevcuttur. Literatürdeki çalışmaların çoğunda irisinin, çalışmamızdan farklı olarak, kolesterol, LDL ve TG ile pozitif, HDL ile negatif korele olduğu saptanmıştır (114). Bunun yanı sıra, normal kiloya sahip fakat yağ oranı yüksek kişilerle yapılan bir çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak lipit profili ve irisin seviyesi arasında bir ilişki gösterilememiştir (115). Almanya'da 967 kişinin katıldığı popülasyon tabanlı bir çalışmada ise diğer çalışmaların aksine, irisin düzeyi, olumlu lipit profili ile negatif

korele bulunmuştur (116). Bulur ve ark.(105)'in yaptığı çalışmada ise irisin ile trigliserit ve LDL değerleri arasında negatif korelasyon, HDL ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, diğer psoriasis çalışmalarında, lipit değerleri ve irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (109). Özkur ve ark.(80), kontrol grubunda irisinle HDL arasında negatif, LDL arasında pozitif bir ilişki saptamıştır.

Çalışmamızda, hasta grubunda başlangıçtaki açlık glukoz düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı oranda daha yüksek olup, 3. ayda hastalarda açlık glukoz düzeylerinde anlamlı bir düşüş yaşanmıştır. Serum irisin düzeyleri de başlangıçta hastalarda, kontrol grubundan anlamlı olmayan şekilde daha düşüktür. Tedavi sonrası 3. ayda serum irisin düzeylerinde anlamlı bir artış olmuş, kontrol grubundan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. İrisinin glukoz metabolizmasında önemli rolleri olduğu aşikardır. İrisin, dokuların enerji harcamasını arttırarak, dokulara glukoz alımını arttırır ve insülin direncini azaltıcı yönde bir etki gösterir (10,114). Hastalarda başlangıçta görülen yüksek açlık glukozu, hastaların başlangıç irisin düzeylerinin düşüklüğü ile dolaylı yönden ilişkili olabilir. Tedavi sonrası 3. ayda, açlık glukozundaki anlamlı düşüş, serum irisin düzeylerinin anlamlı şekilde artışından ve dokulara glukoz alımının artmasından kaynaklanabilir. Her ne kadar, çalışmamızda, irisin ve glukoz düzeyleri arasındaki ilişki net bir şekilde tespit edilememiş olsa da bahsettiğimiz nedenlerden dolayı, ikisi arasında indirekt bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Hayvan çalışmalarında, irisinin serum glukoz seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Buna rağmen insanda açlık glukozu ve irisin arasındaki ilişki tam olarak net değildir. Literatürde, serum irisin düzeyleri ve glukoz seviyelerinin negatif korele olduğunu gösteren çalışmalar (117) olduğu gibi, tam tersi, glukoz artışına bağlı kompanseuar bir mekanizma olarak irisin düzeylerinin arttığını öne süren ve glukoz ile irisin arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne süren yayınlar da mevcuttur. Glukoz ve irisin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar çoğunluktadır (114). 2017 yılında yapılan bir derlemede, açlık glukozu ve insülinin, irisin ile pozitif korelasyon gösterdiğinden bahsedilmiştir (71). Bu durumun net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğuna çeşitli derleme ve metaanalizlerde yer verilmiştir.

Çalışmamızda, Amany ve ark. (12) aksine hem hasta hem de kontrol grubunda insülin, HOMA-IR ve irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Hasta grubunda, hem başlangıçta hem de 3. ayda, insülin ve HOMA-IR değerleri, kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Amany ve ark.(12) ise akne grubunda, HOMA-IR'nin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ve irisin düzeyleri ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Toplam 1912 kişiyi içeren 17 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, irisin düzeylerinin, insülin direncinin bir belirteci olan HOMA-IR değerleri ile zayıf ama anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (110). Psoriasis ve HS'li hastalarda yapılan çalışmalarda irisin ve glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (79,80,104).

Diyabet tanısı olan hastalar halihazırda var olan insülin direnci nedeniyle, çalışmamıza dahil edilmemiştir. Toplam 23 çalışmanın dahil edildiği 1745 DM hastasının değerlendirildiği bir metaanalizde, Tip 2 DM'si olan hastalarda, ilginç bir şekilde irisin seviyeleri önemli oranda düşük saptanmıştır (108). İnsülin direnci ve VKİ ile pozitif anlamda orantılı olduğu düşünülen irisinin, Tip 2 DM'de düşük saptanması ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Diyabetik kişilerde görülen inflamasyonun, net olarak anlaşılmamış olsa da birtakım metabolik yollar aracılığıyla adipoz dokudan irisin salınımını azaltmış olaabileceği bu hipotezlerden bir tanesidir. Ayrıca, diyabetik kişilerde, kas dokudan irisin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Uzun süreli hiperglisemi ve hiperlipideminin, irisin sekresyonundaki bu değişimde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (71). Güney Kore'de sağlıklı görünen bir popülasyonda yapılan bir çalışmada, yüksek irisin seviyeleri, gelecekte Tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (118) Diyabet gelişiminde, insülin direnci nedeniyle, başlangıçta insülin salınımının giderek artıp bir noktadan sonra pankreasta beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak insülin salınımının azaldığı bilinmektedir. Bizim düşüncemize göre Tip 2 DM'li kişilerde, irisin sekresyonundaki bu düşüklük insülin sekresyonuna benzer bir mekanizmaya sahip olabilir.

Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde, akne hastalarında izotretinoin tedavisi sonrası irisin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmaya rastlamadık. Akne hastalarında, başlangıçta düşük olan irisin düzeylerinde tedavi sonrası görülen anlamlı yükselme, irisinin, Oİ tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olması açısından umut vericidir.

Tedavi sonrası akne hastalarının irisin seviyeleri artarken glukoz seviyelerinde de anlamlı bir düşüş görülmüştür. İrisinin, izotretinoin etki mekanizmasında rolü ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri nedeniyle akne tedavisinde gelecekteki yeri daha ileri araştırmaların konusu olabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda orta ve şiddetli akne hastalarında başlangıçta ve sistemik tedavi sonrası 3. ayda serum irisin seviyelerini araştırdık ve bu düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırdık. Serum irisin seviyelerine etki eden demografik verileri, laboratuvar parametrelerini, Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorlarını ve GADS skorlarını inceledik. Bu değerlendirmelere göre:

- 1) Hastaların Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorları ve GADS skorlarında, 3. ayda başlangıca göre anlamlı bir düşüş izlendi.
- 2) Hastaların başlangıç Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorları, kadınlarda erkeklerden anlamlı şekilde daha yüksekti.
- 3) Hastaların başlangıç GADS skorları, erkeklerde kadınlardan anlamlı şekilde daha yüksekti.
- 4) Hasta grubunda, başlangıç açlık glukozu, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti.
- 5) Hasta grubunda, 3. ayda açlık glukozu, kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu düşüklük anlamlı değildi.
- 6) Hasta grubunda, başlangıca göre 3. ay açlık glukozundaki düşüş anlamlıydı.
- 7) Hasta grubunda, hem başlangıç hem de 3. ay insülin ve HOMA-IR değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklikler anlamlı değildi.
- 8) İrisin düzeyleri, hasta grubunda başlangıçta kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu düşüklük anlamlı değildi.
- 9) İrisin düzeyleri, hasta grubunda 3. ayda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti.
- 10) Hasta grubunda, başlangıca göre 3. ay irisin seviyelerindeki artış anlamlıydı.
- 11) İrisin seviyeleri ile yaş, kilo, ek sistemik hastalık varlığı, akne dışı ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 12) Kontrol grubunda, irisin seviyeleri ve VKİ arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı.
- 13) Kontrol grubunda, irisin seviyeleri, kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

- 14) Akne Yaşam Kalite Ölçeği skorları ile irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 15) Hastaların başlangıç GADS skorları ile irisin seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı.
- 16) Hasta grubu başlangıç, hasta grubu 3. ay ve kontrol grubu CRP seviyeleri ile irisin seviyeleri arasında anlamlı, güçlü bir pozitif korelasyon saptandı.
- 17) HDL, LDL ve kolesterol değerleri ile irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- 18) Hasta başlangıç grubunda, irisin seviyeleri ile trigliserit değerleri arasında negatif, AST değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı.
- 19) Glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri ile irisin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 28 Ocak 2012;379(9813):361-72.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, vd. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
3. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. Mart 2013;168(3):474-85.
4. Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents--prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol*. Mayıs 2009;48(5):498-505.
5. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis CC. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 01 Ocak 2011;3(1):41-9.
6. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Haziran 2018;32 Suppl 2:5-14.
7. Sadowska-Przytocka A, Gruszczyńska M, Ostalowska A, Antosik P, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z, vd. Insulin resistance in the course of acne – literature review. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. Nisan 2022;39(2):231-8.
8. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men With Acne. *JAMA Dermatol*. 01 Nisan 2016;152(4):399-404.
9. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 01 Ocak 2018;36(1):29-40.
10. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, vd. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 11 Ocak 2012;481(7382):463-8.
11. Tabak O, Simsek G, Erdenen F, Sozer V, Hasoglu T, Gelisgen R, vd. The relationship between circulating irisin, retinol binding protein-4, adiponectin and inflammatory mediators in patients with metabolic syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61:515-23.
12. Mustafa AI, El-Shimi OS. Serum irisin: A prognostic marker for severe acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. Ekim 2018;17(5):931-4.
13. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, vd. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 01 Mayıs 2016;74(5):945-973.e33.
14. Ganceviciene R, Graziene V, Böhm M, Zouboulis CC. Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol*. Temmuz 2007;16(7):547-52.
15. Ferahbaş Kesikoğlu A. Akne Klinik. *Turkderm*. 03 Kasım 2020;54(s1):4-8.
16. Tilles G. Acne Pathogenesis: History of Concepts. *Dermatology*. 2014;229(1):1-46.

17. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* Ağustos 1998;39(2 Pt 3):S34-37.
18. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* Ekim 2018;16(10):1185-94.
19. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatol Basel Switz.* 2006;212(2):145-9.
20. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: an update. *J Invest Dermatol.* Mart 1987;88(3 Suppl):2s-6s.
21. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.* Şubat 1986;14(2 Pt 1):221-5.
22. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* Kasım 2006;126(11):2430-7.
23. Bhat Y, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3).
24. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* Ekim 2004;22(5):360-6.
25. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, vd. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* Ekim 2009;18(10):821-32.
26. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol.* Şubat 1997;136(2):166-71.
27. Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* Kasım 2016;66(11):4422-32.
28. Alexeyev OA, Dekio I, Layton AM, Li H, Hughes H, Morris T, vd. Why we continue to use the name *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol.* Kasım 2018;179(5):1227.
29. Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, vd. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics.* 29 Şubat 2016;17:152.
30. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, vd. An expanded multilocus sequence typing scheme for *propionibacterium acnes*: investigation of “pathogenic”, “commensal” and antibiotic resistant strains. *PLoS One.* 2012;7(7):e41480.
31. Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol.* Mayıs 2007;158(4):386-92.
32. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, vd. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):271-8.
33. Tanghetti EA. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin Aesthetic Dermatol.*

Eylül 2013;6(9):27-35.

34. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol*. Mayıs 1988;118(5):651-9.
35. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. Haziran 1992;98(6):895-901.
36. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol*. Ocak 1996;106(1):176-82.
37. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, vd. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol Baltim Md* 1950. 01 Ağustos 2002;169(3):1535-41.
38. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatol Basel Switz*. 2003;206(2):96-105.
39. Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: propionibacterium acnes activates the inflammasome. *J Invest Dermatol*. Şubat 2014;134(2):310-3.
40. McInturff JE, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin Cutan Med Surg*. Haziran 2005;24(2):73-8.
41. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. Haziran 2005;166(6):1691-9.
42. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 15 Temmuz 2015;8:371-88.
43. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. Eylül 2017;31 Suppl 5:8-12.
44. Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Haziran 2013;79(3):322-37.
45. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg*. Eylül 2001;20(3):144-53.
46. Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology*. Eylül 1999;140(9):4089-94.
47. Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):141-65.
48. Huang H, Tindall DJ. Dynamic FoxO transcription factors. *J Cell Sci*. 01 Ağustos 2007;120(Pt 15):2479-87.
49. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol*. Mayıs 2013;22(5):311-5.
50. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, vd. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14 Mayıs 2002;99(10):7148-53.

51. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. Şubat 2009;160(2):345-52.
52. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. Eylül 2009;129(9):2136-41.
53. Al-Shobaili HA, Salem TA, Alzolibani AA, Robaee AA, Settin AA. Tumor necrosis factor- α -308 G/A and interleukin 10 -1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. *J Dermatol Sci*. Ekim 2012;68(1):52-5.
54. Szabó K, Tax G, Kis K, Szegedi K, Teodorescu-Brinzeu DG, Diószegi C, vd. Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens*. Kasım 2010;76(5):411-5.
55. Tian LM, Xie HF, Yang T, Hu YH, Li J, Wang WZ. Association study of tumor necrosis factor receptor type 2 M196R and toll-like receptor 2 Arg753Gln polymorphisms with acne vulgaris in a Chinese Han ethnic group. *Dermatol Basel Switz*. 2010;221(3):276-84.
56. Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet*. Mart 2014;133(3):259-64.
57. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W, vd. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*. 2014;5:2870.
58. Van Der Heide LP, Hoekman MFM, Smidt MP. The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. *Biochem J*. 01 Haziran 2004;380(Pt 2):297-309.
59. Darling JA, Laing AH, Harkness RA. A survey of the steroids in cows' milk. *J Endocrinol*. Ağustos 1974;62(2):291-7.
60. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne Vulgaris: A Disease of Western Civilization. *Arch Dermatol*. 01 Aralık 2002;138(12):1584-90.
61. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čeović R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z. The impact of psychological stress on acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25(2):133-133.
62. Shah J, Parmar D. A complete review on acne vulgaris. *J Adv Med Dent Sci Res*. 2015;3(4):5.
63. Ünal İ. Akne Tanısal Testler. *Turkderm*. 03 Kasım 2020;54(s1):13-5.
64. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthetic Dermatol*. Temmuz 2019;12(7):34-50.
65. Şanlı H, Kalay Yıldızhan İ. Topikal Tedaviler. *Turkderm*. 03 Kasım 2020;54(s1):23-9.
66. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, vd. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(s1):1-29.
67. Gollnick H p., Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinoti C, vd. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1480-90.
68. Dessinoti C, Zouboulis C c., Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2020;34(10):2229-40.

69. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* Ekim 2006;126(10):2178-89.
70. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Cabal MIB, vd. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 01 Şubat 2018;78(2):S1-S23.e1.
71. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, vd. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* Haziran 2017;13(6):324-37.
72. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, vd. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLOS ONE.* 11 Nisan 2013;8(4):e60563.
73. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, vd. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides.* Kasım 2014;61:130-6.
74. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem.* 05 Mart 2010;285(10):7153-64.
75. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, vd. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta.* Eylül 2015;1852(9):1867-75.
76. Mazur-Bialy AI, Pocheć E, Zarawski M. Anti-Inflammatory Properties of Irisin, Mediator of Physical Activity, Are Connected with TLR4/MyD88 Signaling Pathway Activation. *Int J Mol Sci.* 25 Mart 2017;18(4):E701.
77. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, vd. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism.* Nisan 2014;63(4):520-31.
78. Chen JQ, Fang LJ, Song KX, Wang XC, Huang YY, Chai SY, vd. Serum Irisin Level is Higher and Related with Insulin in Acanthosis Nigricans-related Obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* Mart 2016;124(3):203-7.
79. Baran A, Myśliwiec H, Kiluk P, Świdarska M, Flisiak I. Serum irisin levels in patients with psoriasis. *J Dermatol Treat.* Haziran 2017;28(4):304-8.
80. Özkur E, Erdem Y, Altunay İK, Demir D, Dolu NÇ, Serin E, vd. Serum irisin level, insulin resistance, and lipid profiles in patients with hidradenitis suppurativa: a case-control study. *An Bras Dermatol.* Aralık 2020;95(6):708-13.
81. Singh Y, Garg M, Tandon N, Marwaha RK. A Study of Insulin Resistance by HOMA-IR and its Cut-off Value to Identify Metabolic Syndrome in Urban Indian Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* Aralık 2013;5(4):245-51.
82. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* Haziran 1997;36(6):416-8.
83. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. *Turkderm.* 13

Haziran 2016;50(2):42-53.

84. Tuncayengin Ö, Gürel MS, Şimşek Z. Türkçe Akne Yaşam Kalite Ölçeği Geliştirilmesi ve Yaşam Kalitesinin Akne Şiddeti ile Değişimi. *Turk Klin J Dermatol.* 2010;20(3):117-25.
85. Yentzer BA, Hick J, Reese EL, Uhas A, Feldman SR, Balkrishnan R. Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology. *Cutis.* Ağustos 2010;86(2):94-9.
86. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 19 Ocak 2016;7:13-25.
87. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 01 Nisan 2020;10(1):5754.
88. Hussein SMA, Hussein HA, Vari CE, Todoran N, Hussein HA, Ciurba A, vd. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. *Acta Marisiensis - Ser Medica.* 01 Haziran 2016;62(2):173-81.
89. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(3):326-33.
90. Metekoglu S, Oral E, Ucar C, Akalin M. Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients? *Dermatol Ther.* Mart 2019;32(2):e12795.
91. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther.* 2015;28(3):151-7.
92. Lee J w., Yoo K h., Park K y., Han T y., Li K, Seo S j., vd. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1369-75.
93. Fakour Y, Noormohammadpour P, Ameri H, Ehsani AH, Mokhtari L, Khosrovanmehr N, vd. The effect of isotretinoin (roaccutane) therapy on depression and quality of life of patients with severe acne. *Iran J Psychiatry.* Ekim 2014;9(4):237-40.
94. Berg M, Lindberg M. Possible gender differences in the quality of life and choice of therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(8):969-72.
95. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 01 Ekim 2004;18(5):737-54.
96. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 01 Kasım 2007;57(5):819-23.
97. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 01 Temmuz 2016;75(1):155-62.
98. Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Original paper
Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2015;32(4):281-5.
99. Kartal D, Yildiz H, Ertas R, Borlu M, Utas S. Association between isolated female acne and insulin resistance: a prospective study. *G Ital Dermatol Venereol.* 01 Ağustos 2016;151(4):353-7.

100. Hareedy MS, Tawfik KM. Systemic isotretinoin has an impact on hemoglobin, ferritin, urea, ceruloplasmin, albumin, uric acid levels, and neutrophil to lymphocyte ratio in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 29 Haziran 2022;
101. Tsai TY, Liu HW, Chao YC, Huang YC. Effects of isotretinoin on glucose metabolism in patients with acne: A systematic review and meta-analysis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(6):539-45.
102. Ertugrul DT, Karadag AS, Tural E, Akin KO. Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(2):124-8.
103. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L, vd. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci Lond Engl* 1979. Kasım 2015;129(10):839-50.
104. Alatas ET, Kalayci M, Kara A, Dogan G. Association between insulin resistance and serum and salivary irisin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Dermatol Sin*. 01 Mart 2017;35(1):12-5.
105. Bulur I, Erdogan HK, Kocatürk E, Saracoglu ZN, Alataş Ö, Yıldız P, vd. The role of irisin in the relationship between psoriasis and insulin resistance. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. Ağustos 2018;153(4):477-82.
106. Gamil AH, Abdel-Mawla MY, Khalifa NA, Nasr MM. Irisin Level in the Serum of Patients with Psoriasis and its Correlation with Adiponectin Level and the Clinical Severity. *Ann Romanian Soc Cell Biol*. 18 Haziran 2021;25(6):12449-57.
107. Ozkok Akbulut T, Cakir E, Agirgol S, Yucetas E, Topaloglu Demir F, Tufan AN, vd. Are irisin levels associated with inflammation and insulin resistance in patients with moderate-to-severe psoriasis? *Ital J Dermatol Venereol*. Şubat 2022;157(1):47-54.
108. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. Eylül 2016;48(10):644-52.
109. Ambrogio F, Sanesi L, Oranger A, Barlusconi C, Dicarolo M, Pignataro P, vd. Circulating Irisin Levels in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Biomolecules*. 10 Ağustos 2022;12(8):1096.
110. Qiu S, Cai X, Yin H, Zügel M, Sun Z, Steinacker JM, vd. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism*. Haziran 2016;65(6):825-34.
111. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, vd. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 2014;99(9):3247-55.
112. Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, vd. Association between Serum Irisin Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Health Screen Examinees. *PLOS ONE*. 24 Ekim 2014;9(10):e110680.
113. Buscemi S, Corleo D, Vasto S, Buscemi C, Barile AM, Rosafio G, vd. Serum Irisin Concentrations in Severely Inflamed Patients. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. Nisan 2020;52(4):246-50.
114. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, vd. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. Şubat 2018;59(2):260-74.

115. Mehrabian S, Taheri E, Karkhaneh M, Qorbani M, Hosseini S. Association of circulating irisin levels with normal weight obesity, glycemic and lipid profile. *J Diabetes Metab Disord.* 27 Haziran 2016;15(1):17.
116. Oelmann S, Nauck M, Völzke H, Bahls M, Friedrich N. Circulating irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population. *PloS One.* 2016;11(4):e0154319.
117. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, vd. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest.* Şubat 2014;44(2):119-24.
118. Huh JH, Ahn SV, Choi JH, Koh SB, Chung CH. High Serum Irisin Level as an Independent Predictor of Diabetes Mellitus: A Longitudinal Population-Based Study. *Medicine (Baltimore).* Haziran 2016;95(23):e3742.

