

AKNE ŞİDDETİNİN İNFLAMATUAR VE METABOLİK BELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ: PROSPEKTİF KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

The Association of Acne Severity with Inflammatory and Metabolic Markers: A Prospective Cross-sectional Study

Zuhal METİN¹  Kağan TUR²  Serkan AKOĞUL³ 
Nazime Bensu ÖNENTAŞCI DEMİR¹ 

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

² Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

³ Pamukkale Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik A.D. DENİZLİ, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada inflamatuvar ve metabolik belirteçlerin akne şiddeti ve birbirleri ile olan ilişkilerini incelemek, bu belirteçlerin akne mekanizmasındaki farklı inflamatuvar ve metabolik yollardaki etkinliklerini bir bütün olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız akne tanısı almış 203 hasta ile prospektif kesitsel bir çalışma olarak yürütüldü. Akne şiddeti "International Consensus Conference on Acne Classification System" 'e göre hafif, orta ve ağır olarak üç sınıfa ayrıldı. Hastaların inflamatuvar ve metabolik belirteçlerinden fibrinojen/albumin oranı (FAO), D-dimer/albumin oranı (DAO), ürik asit/HDL oranı (UHO), CRP, sedimentasyon (ESH), lökosit sayısı (WBC), D-vitamini, trigliserid (TG) ve HOMA-IR değerlerine bakıldı. Elde edilen değerlerin akne şiddeti ve birbirleri ile ilişkileri incelendi. İstatistiksel test olarak Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis H testi ve Spearmans korelasyon analizinden faydalanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda CRP (p=0.008), WBC (p=0.006) ve yeni inflamatuvar belirteçlerden UHO'nun (p<0.001) akne şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin akne şiddetini artırıcı etkisi (p=0.074) dikkat çekmiştir. Tanımladığımız belirteçlerin birbirleriyle ilişkileri incelendiğinde; ESH-CRP, ESH-FAO, ESH-HOMAIR, ESH-DAO, CRP-WBC, CRP-FAO, CRP-UHO, CRP-TG, WBC-UHO, WBC-TG, FAO-HOMAIR, FAO-DAO, HOMAIR-UHO, HOMAIR-DAO, HOMAIR-TG, UHO-TG, D vitamini-TG aralarında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır.

Sonuç: Akne oluşum mekanizmasının multifaktöriyel ve karmaşık yapısı nedeniyle metabolik ve inflamatuvar birçok belirtecin şiddet ve prognoz tayininde kombine olarak kullanılması daha faydalı olacaktır. Bununla birlikte farklı inflamatuvar ve metabolik yolları hedefleyebilecek potansiyel yeni tedavi yöntemlerinin de geliştirilmesi açısından kapsamlı çalışmaların artması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akne, akne şiddeti, inflamasyon, laboratuvar belirteçleri

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the relationships between acne severity with inflammatory and metabolic markers, and their interplay. Additionally, the study sought to explore the overall activity of these markers within different inflammatory and metabolic pathways in the mechanism of acne.

Material and Methods: Our study was conducted as a prospective cross-sectional study with 203 patients diagnosed with acne. Acne severity was categorized into three classes: mild, moderate, and severe, according to the "International Consensus Conference on Acne Classification System". We evaluated inflammatory and metabolic markers, including fibrinogen/albumin ratio (FAR), D-dimer/albumin ratio (DAR), uric acid/HDL ratio (UHR), CRP levels, sedimentation rate (ESH), leukocyte count (WBC), vitamin D, triglyceride (TG) and HOMA-IR values in the patients. The relationships between these markers and acne severity, as well as their interrelationships, were examined. Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis H test, and Spearman's correlation analysis were employed for statistical analysis.

Results: It was observed that CRP (p=0.008), WBC (p=0.006) and the novel inflammatory marker UHR (p<0.001) were significantly associated with acne severity. Additionally, it is worth noting the notable impact of vitamin D deficiency on exacerbating acne severity (p=0.074). In the relationships between the markers we defined; there were significant positive correlations between ESH-CRP, ESH-FAO, ESH-HOMAIR, ESH-DAO, CRP-WBC, CRP-FAO, CRP-UHO, CRP-TG, WBC-UHO, WBC-TG, FAO-HOMAIR, FAO-DAO, HOMAIR-UHO, HOMAIR-DAO, HOMAIR-TG, UHO-TG and vitamin D-TG.

Conclusion: Due to the multifactorial and complex nature of acne pathogenesis, the combined use of multiple metabolic and inflammatory markers would be more beneficial in determining severity and prognosis. Comprehensive studies are needed to develop potential new treatment methods that can target different inflammatory and metabolic pathways.

Keywords: Acne, acne severity, inflammation, laboratory markers



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve

Tel / Phone: +905378611587

Geliş Tarihi / Received: 22.06.2023

Dr. Zuhal METİN

Zührevi Hastalıklar A.D., KIRŞEHİR, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: dr.zuhalmetin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 22.07.2023

GİRİŞ

Akne vulgaris ergenlerde daha sık olmakla birlikte her yaş grubunu etkileyebilen, yüz, saçlı deri ve üst gövde kısmında, komedon, papül, püstül ve kistik lezyonlarla seyredabilen kronik tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Hastalığın patogenezinin multifaktöriyel etkenler sorumludur. Genetik yatkınlıktan başka sekonder faktörlerin başında diyet, immünolojik etkenler, nöropeptidler, sitokinler, toll benzeri reseptörler, deri mikrobiyotası, mekanik obstrüksiyon, hormonlar, stres, kozmetik ve emolyentler ile bazı ilaçlar gelir (2). Tüm bunlar beraberinde bazı inflamatuvar mekanizmaları tetiklemektedir. Başta CD4 (+) T lenfositler ve nötrofiller olmak üzere devamında TNF- α ve IL-8 gibi birçok proinflamatuvar sitokin de görev aldığı kompleks sistemler mekanizmada görev almaktadır (3). Aknenin inflamatuvar ve metabolik birçok sistemle ilişkili olması araştırmaların da bu yönde çeşitlenmesine neden olmuştur. Literatürde insülin direnci yüksekliği, metabolik sendrom, yüksek glisemik indeksli gıdalarla beslenme, anormal lipid profili ve obezite gibi birbiriyle bağlantılı durumlara ilişkin ayrı ayrı akne riskinin değerlendirildiği çalışmalar vardır (4-9). Multifaktöriyel etkenlerden dolayı farklı sonuçlar elde edilmiş ve kesin bir mekanizma açıklanmamış olsada insülin direnci yüksek olan bireylerde genel olarak akne sıklığının ve şiddetinin arttığı gözlenmiştir (4-7). Yine vücuttaki metabolik ve inflamatuvar birçok yolla önemli görevi olan D vitamini 'nin akne ile ilişkisi ve akne tedavisindeki destekleyici rolü de son zamanlarda ortaya konmuştur (10,11).

Aknenin inflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı tanı, şiddet, tedaviye yanıt ve prognoz takibi gibi durumlarda objektif veri sunabilecek inflamatuvar belirteçlerden yararlanılmak istense de bu belirteçlerin akneye spesifik olamaması kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Bu yüzden farklı inflamatuvar belirteçlerin akneye spesifite ve sensitivelerinin değerlendirilmesi her zaman potansiyel araştırma konusu olmuştur. Bu nedenle son yıllarda yeni birer inflamatuvar belirteç olarak çalışmalarda yer alan ürik asit/HDL oranı (UHO),

fibrinojen/albumin oranı (FAO) ve D-dimer/albumin oranının (DAO) akne ve akne şiddeti ile olası ilişkileri incelemeye değer konulardır. Tabiki bu belirteçleri değerlendirirken geleneksel inflamatuvar belirteçleri ve metabolik belirteçleri göz ardı etmemek gerekir. Tüm bu veriler farklı şiddetteki akne olgularıyla birlikte değerlendirildiğinde aknenin temelinde yatan kompleks mekanizmalara ait bir fikir verebilir.

Akne şiddetinin değerlendirilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş olsa da henüz standart bir şiddet derecelendirme sistemi geliştirilememiştir. Amerikan Dermatoloji Derneği' nin düzenlediği "International Consensus Conference on Acne Classification System (ICCACS)" toplantısında oluşturulan sınıflama sistemi klinik şartlarda uygulanabilecek basit ve etkili bir sınıflama yöntemidir (12). İnflamatuvar papül, püstül ve nodülökistik lezyonlar gibi inflamasyonun şiddeti ile korele olabilecek faktörler bu sistemde dikkate alınmıştır. Akne şiddet takibinde, akne tedavisine alınan yanıtların değerlendirilmesinde ve akne şiddetinin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi gibi bir çok alanda bu skorlama sistemi aktif olarak uygulanmıştır (13,14).

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler olarak belirlediğimiz UHO, FAO, DAO, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve lökosit sayısının (WBC) yanında metabolik belirteçler olarak belirlediğimiz Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR), D vitamini ve trigliserid (TG) seviyeleri hesaplanarak akne şiddeti ile ilişkisi ve birbirleriyle korelasyon durumları incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğine 10 Nisan 2023 ve 12 Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran akne tanısı almış 203 hasta ile prospektif kesitsel bir çalışma olarak yürütüldü. Hastaların tamamı çalışmaya gönüllü olarak katılmış olup hepsinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma 04.04.2023 tarih ve 2023-07/46 sayılı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların akne şiddeti klinik ortamda uygulanabilirliği kolay ve güvenilirliği yüksek olan ICCACS sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır olarak üç sınıfa ayrılmıştır. Bu sınıflamaya göre hafif akne de birkaç adet komedon ve inflamatuvar olmayan papüller, orta şiddetli akne de yine sayıca az inflamatuvar papül ve püstüller, ağır şiddetli akne de ise yoğun inflamatuvar papülopüstüller, nodülökistik lezyonlar ve skarlar bulunmaktadır. Aynı zamanda lezyonlar komedon bile olsa sayıca çok fazla ise şiddet kategorisi artmaktadır. Bu sınıflandırmada inflamatuvar lezyon sayısı, pürülan akıntı, sinüsler, aktif skatrisler, psikososyal faktörler ve tedaviye yanıt durumu da göz önüne alınmıştır.

Hastaların D vitamini, açlık kan şekeri, açlık insülin, ürik asit, HDL kolestrol, TG, fibrinojen, D-dimer, albümin, CRP, ESH ve WBC değerlerine bakıldı. İnsülin direncini hesaplamak için Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubunun önerilerine uygun olarak HOMA-IR kullanıldı. HOMA-IR; (açlık glukozu (mg/dL)xinsulin (uIU/mL)/405) formülü ile hesaplandı. Hastaların D-dimer/albümin, fibrinojen /albümin, ürik asit/HDL oranları hesaplandı. Belirlenen tetkikler ve oranların hafif, orta ve ağır şiddetli akne grupları arasında anlamlı farkı olup olmadığı ve birbirleriyle korelasyonları araştırıldı.

18 yaş altı olan, anamnez veremeyen, inflamatuvar ve metabolik belirteçleri etkileyebilecek ilaç kullanımı ya da ek hastalığı olan, yakın zamanda canlı aşı olan ve aktif enfeksiyon geçiren kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analiz için SPSS (IBM SPSS Statistics 27) yazılımı kullanıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli değişkenler “ortalama±standart sapma”, kategorik değişkenler ise “% (yüzde)” olarak ifade edildi. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde, iki grubun karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” testi, ikiden fazla grup olması durumunda “Kruskal-Wallis H” testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki “Spearman” korelasyon katsayısı ile incelendi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Ki-Kare testi” kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 203 akne hastası dahil edildi. Hastalardan 175’i (%86.2) kadın, 28’i (%13.8) erkekti. Hastaların ICCACS sınıflamasına göre dermatolojik muayenelerinde 47’sinde (%23.2) hafif, 108’inde (%53.2) orta, 48’inde (%23.6) ağır şiddetli akne belirlendi. Hastaların yaş ortalaması 23.56 ± 6.08 olup yaş aralığı 17-65 idi. Belirlediğimiz diğer parametrelerin ortalama ve medyan değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Akne şiddetinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında orta-ağır şiddetli akne olgularının oranı erkeklerde yüksek olarak görünse de kadın ve erkek arasında akne şiddeti dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.229$) (Tablo 2).

Akne şiddetine göre hastaların yaş dağılımı hafif şiddetli (23.09 ± 4.22), orta şiddetli (24.11 ± 7.33) ve ağır şiddetli (22.79 ± 4.17) şeklinde olup ortalama bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Belirlediğimiz inflamatuvar ve metabolik parametreler hafif, orta ve ağır şiddetli akne olgularında ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Buna göre, akne şiddeti ağır olan hastaların hafif ve orta düzey hastalara göre CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.008$) (Tablo 3).

Akne şiddetine göre hastaların WBC ortalama değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0.006$). Buna göre akne şiddeti ağır olan hastalar ile hafif düzey hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ağır ile orta düzey ve orta ile hafif düzey hastalar arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

Hastaların UHO değerlerine göre akne şiddeti bakımından tüm düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Ağır şiddetli akne olgularının orta ve hafif şiddetlilerden, orta düzey akne olgularının da hafif düzeylilerden anlamlı olarak daha yüksek UHO değerine sahip olduğu gözlenmiştir.

İstatiksel olarak %95 güven aralığında anlamlı olmasa da D vitamini seviyelerinin orta ve ağır şiddetli akne olgularında daha düşük seviyede olduğu göze çarpmıştır (p=0.074). Diğer parametrelerin akne şiddeti ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilmemiş olup sonuçlar Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tanımladığımız belirteçlerin birbirleriyle ilişkileri incelendiğinde; ESH-CRP, ESH-FAO, ESH-HOMAIR,

ESH-DAO, CRP-WBC, CRP-FAO, CRP-UHO, CRP-TG, WBC-UHO, WBC-TG, FAO-HOMAIR, FAO-DAO, HOMAIR-UHO, HOMAIR-DAO, HOMAIR-TG, UHO-TG, D vitamini-TG aralarındaki anlamlı pozitif korelasyonlar dikkat çekmektedir (Tablo 4).

Tablo 1: Hastaların yaş, inflamatuvar ve metabolik belirteçlerinin ortalama ve median değerleri

Parametreler	Mean±SD	Median [Min-Max]
Yaş (yıl)	23.56±6.08	22 [17-65]
ESH (mm/h)	6.22±5.41	4 [1-43]
CRP (mg/L)	1.78±3.90	1 [0-36]
WBC (x10 ³ /uL)	7.50±2.15	7.20 [3.23-15.49]
FAO	6.31±1.93	6.04 [0.20-19.57]
HOMA-IR	3.08±2.08	2.60 [0.50-15.90]
UHO	0.0949±0.1125	0.0694 [0.0219-0.9100]
DAO	0.0058±0.0093	0.0042 [0.0037-0.1214]
D Vitamini (ng/mL)	12.60±7.52	11 [4-64]
TG (mg/dL)	90.98±55.68	76 [26-426]

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-Reaktif protein; WBC: Lökosit sayısı; FAO: Fibrinojen/albumin oranı; UHO: Ürik asit/HDL oranı; DAO: D-dimer/albumin oranı; HOMA-IR: Homeostatic Model assessment insulin resistance; TG: Trigliserid

Tablo 2: Cinsiyete göre akne şiddeti dağılımı

Değişken (N=203)	Akne Şiddeti						İstatistiksel analiz* Olasılık
	Hafif		Orta		Ağır		
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kadın	44	25.1	90	51.4	41	23.4	$\chi^2=2.946$
Erkek	3	10.7	18	64.3	7	25	p=0.229

Tablo 3: İnflamatuvar ve metabolik belirteçlerin akne şiddeti ile ilişkisi

Parametreler	Akne Şiddeti	Mean±SD	Median [Min-Max]	İstatistiksel Analiz*
ESH (mm/h)	Hafif	5.70±4.60	4 [1-19]	$\chi^2=4.131$ p=0.127
	Orta	5.86±4.96	4 [1-30]	
	Ağır	7.52±6.85	5 [2-43]	
CRP (mg/L)	Hafif	1.62±3.75	1 [0-24]	$\chi^2=9.738$ p=0.008 [1=2, 1≠3, 2≠3]
	Orta	1.45±3.79	1 [0-36]	
	Ağır	2.70±4.19	1 [0-25]	
WBC (x10 ³ /uL)	Hafif	6.77±2.16	6.75 [3.38-14.88]	$\chi^2=10.304$ p=0.006 [1=2, 1≠3, 2=3]
	Orta	7.56±2.05	7.32 [3.23-13.56]	
	Ağır	8.09±2.18	7.77 [4.53-15.49]	
FAO	Hafif	6.00±1.34	5.98 [0.40-8.85]	$\chi^2=2.046$ p=0.36
	Orta	6.18±1.76	6.07 [0.20-19.57]	
	Ağır	6.92±2.60	6.12 [4.39-19.57]	
HOMA-IR	Hafif	2.83±2.45	2.30 [0.50-15.90]	$\chi^2=4.416$ p=0.11
	Orta	3.23±2.17	2.65 [0.60-15.50]	
	Ağır	2.98±1.39	2.80 [0.90-7.70]	
UHO	Hafif	0.0759±0.1016	0.0618 [0.0219-0.7450]	$\chi^2=23.501$ p<0.001 [1≠2, 1≠3, 2≠3]
	Orta	0.0934±0.1173	0.0677 [0.0344-0.9100]	
	Ağır	0.1170±0.1101	0.0935 [0.0277-0.6660]	
DAO	Hafif	0.0046±0.0015	0.0043 [0.0038-0.0116]	$\chi^2=0.357$ p=0.836
	Orta	0.0067±0.0127	0.0042 [0.0037-0.1214]	
	Ağır	0.0048±0.0016	0.0042 [0.0038-0.0113]	
D Vitamini (ng/mL)	Hafif	14.70±9.84	12 [5-64]	$\chi^2=5.199$ p=0.074
	Orta	11.94±5.66	11 [5-40]	
	Ağır	12.04±8.36	9.5 [4-39]	
TG (mg/dL)	Hafif	81,02±47.71	68 [39-322]	$\chi^2=2.817$ p=0.244
	Orta	95.10±62.51	78 [26-426]	
	Ağır	91.44±45.40	77.5 [34-236]	

* Kruskal-Wallis H test (χ^2 -tablo değeri-İkili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi).

%5 de anlamlı olan ilişkiler kalın olarak yazılmıştır.

1: Hafif şiddetli; 2: Orta şiddetli; 3: Ağır şiddetli; “=”: aralarında anlamlı fark yok; “≠”: aralarında anlamlı fark var.

ESH: Eritrosit sedimentasyon sızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Lökosit sayısı, FAO: Fibrinojen/albumin oranı, UHO: Ürik asit/HDL oranı, DAO: D-dimer/albumin oranı, HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, TG: Trigliserid

Tablo 4: İnflamatuar ve metabolik belirteçlerin birbirleri ile ilişkileri

		CRP	WBC	FAO	HOMA-IR	UHO	DAO	D vitamini	TG
ESH	<i>r</i>	0.258	-0.018	0.457	0.197	-0.013	0.141	-0.032	-0.031
	<i>p</i>	0.000	0.796	0.000	0.005	0.858	0.044	0.654	0.657
CRP	<i>r</i>		0.285	0.291	0.137	0.306	0.066	-0.080	0.170
	<i>p</i>		0.000	0.000	0.051	0.000	0.346	0.257	0.015
WBC	<i>r</i>			-0.061	0.057	0.250	-0.126	-0.133	0.210
	<i>p</i>			0.387	0.417	0.000	0.073	0.058	0.003
FAO	<i>r</i>				0.212	0.069	0.186	0.007	0.062
	<i>p</i>				0.002	0.325	0.008	0.916	0.382
HOMA-IR	<i>r</i>					0.230	0.149	-0.125	0.268
	<i>p</i>					0.001	0.034	0.075	0.000
UHO	<i>r</i>						0.041	-0.039	0.321
	<i>p</i>						0.558	0.579	0.000
DAO	<i>r</i>							-0.077	-0.028
	<i>p</i>							0.272	0.689
D vitamini	<i>r</i>								0.185
	<i>p</i>								0.008

r: Spearman korelasyon katsayısı, Spearman Korelasyon Analizi.

Anlamli olan ilişkiler kalın olarak yazılmıştır (p<0.005).

ESH: Eritrosit sedimentasyon sızı, CRP: C-reaktif protein, WBC: Lökosit sayısı, FAO: Fibrinojen/albumin oranı, UHO: Ürik asit/HDL oranı, DAO: D-dimer/albumin oranı, HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, TG: Trigliserid

TARTIŞMA

Akne vulgaris, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen en yaygın cilt bozukluklarından. Daha çok ergenlik çağında görülse de her yaş grubunu etkileyebilmektedir (15). Hormonal ya da cilt özelliklerine bağlı farklı sebepler nedeniyle belirli bir yaştan sonra akne şiddeti genel olarak azalma eğiliminde gibi görünse de bu konuda kesin bir bilgi yoktur (16,17). Çalışmamızdaki ağır şiddetli akne olgularının yaş ortalamasının diğerlerine göre daha düşük olması bu bilgiyi desteklese de bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır (p>0.05).

Genel olarak kadınlarda görülme oranı erkeklerden daha fazla olsa da erkeklerde daha şiddetli seyredilmektedir (18,19). Çalışmamıza katılan akne hastalarının %86.2'sinin kadın olmasında aknenin

kadınlarda görülme oranının yüksekliği etkili olsa da bu kadar yüksek bir oran aslında kadınların dermatoloji polikliniğine muhtemelen kozmetik kaygılarla daha sık başvurmasından kaynaklı görünmektedir. Çalışmamızda genel olarak orta-ağır şiddetli akne oranı literatürle benzer şekilde erkeklerde daha fazla bulunmuştur fakat bu oran anlamlı düzeye ulaşmamıştır (19) (Tablo 2).

Akne patogenezinde foliküler hiperkeratinizasyon, bozulmuş foliküler diferansiyasyon, sebum artışı, sebace gland hiperplazisi, Cutibacterium Acnes'in normal ciltte bulunan sebace folikül kanalını kolonize etmesi ve tüm bunlarla beraber inflamasyon varlığı söz konusudur (1). Çalışmalar inflamatuvar olayların akne lezyonlarının (mikrokomedonlar) hiperproliferatif değişikliklerinden daha önce bile ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür

(20,21). Yani aknenin erken dönemlerinde bile inflamasyonun varlığı bilinmektedir.

Başlangıç aşamasından itibaren inflamatuvar süreçlerin eşlik ettiği bir patolojiye ait farklı şiddetteki olguların inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin detaylı olarak araştırılması şüphesiz tanı, tedavi ve prognoz açısından çok önemli bilgiler verecektir. Çalışmamız farklı şiddetteki aknelerde pozitif ve negatif akut faz reaktanlarını içeren, geleneksel inflamatuvar belirteçlerle beraber yeni inflamatuvar belirteçlerin birlikte değerlendirildiği, aknedeki inflamatuvar mekanizmalar hakkında da fikir verebilecek bir çalışma olmuştur.

FAO çalışmamıza dahil ettiğimiz yeni inflamatuvar belirteçlerden biridir. Fibrinojen pıhtılaşma kaskadının temel bir bileşeni olup aynı zamanda sistemik bir inflamasyon belirteci ve akut faz reaktanıdır. Albümin ise travma ve yanık gibi sistemik inflamatuvar durumlarda azalma eğiliminde olan negatif bir akut faz reaktanıdır. FAO'nun öngörücü ve prognostik değeri yakın zamanda önem kazanmış olup COVID-19 dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmıştır (22). Ailesel Akdeniz Ateşi'nde FAO değeri çalışılmış, subklinik inflamasyonun olduğu hastaların semptomsuz döneminde bile FAO değerinin bu dönemi saptadığı belirtilmiştir (23). Çalışmamızda hafif, orta ve şiddetli akne grupları arasında FAO değerleri incelendiğinde akne şiddeti arttıkça FAO değerlerinin de arttığı gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Sistemik inflamatuvar hastalıklarda önemi son zamanlarda vurgulanan FAO'nun akne şiddetiyle zayıf korelasyonu büyük hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla kapsamlı olarak tekrar değerlendirilmelidir.

D-dimer düzeyi hastalarda trombozu saptamak için kullanılan ölçütlerden biri olup derin ven trombozu, beyin kanaması ve akut aort diseksiyonu gibi durumlarda bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda DAO enfeksiyon, malignite ve subaraknoid kanama gibi kritik hastalığı olan hastalarda kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir (24,25). Çalışmamızda ise DAO ile akne şiddeti arasında bir

ilişki tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 3). Farklı inflamatuvar hastalıklarında anlamlı olarak yükselen FAO ve DAO 'nun akne klinik şiddeti ile anlamlı bir ilişkisinin olmaması akne olgularındaki şiddetlenmenin farklı yollar üzerinden olabileceğini de düşündürmektedir.

Metabolik sendromda insülin direnci, artan insülinin yağ dokusu depolanmasına sebep olması ve diğer birtakım mekanizmalar inflamatuvar durumun oluşmasına neden olmaktadır (26). Metabolik sendrom ve akne patogeneğinde TNF- α , IL-17, IL-23 gibi ortak inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stresin olası bir korelasyon gösterdiğini belirten yayınlar mevcuttur (27). Metabolik sendrom ile akne arasında anlamlı ilişki gözlenen bir çalışmada akne hastalarına dermatologlar tarafından metabolik sendrom taraması yapılması önerilmiş ve bunun kardiyovasküler hastalık veya diabetes mellitus ortaya çıkmadan önleyici tedavinin başlatılması açısından avantajlı olabileceği vurgulanmıştır (28).

Çalışmamızdaki sonuçlara göre hastaların metabolik sendromla ilişkili olabilecek HOMA-IR ve TG değerlerinin orta-ağır şiddetli aknelerde hafif şiddetli aknelere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Fakat bu ilişki anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Tabii ki burada kişisel faktörlerin de önemi olmakla beraber farklı yağ kütlelerine ve beden kitle indekslerine sahip kişiler arasında yapılacak detaylı çalışmalarla daha kapsamlı sonuçlar elde edilebilecektir.

Metabolik sendromlu hastalarda serum ürik asit düzeyinin prognostik bir parametre olarak kabul edilebileceğine dair yayınlar da olup UHO'yu inflamatuvar durumlarda artan bir belirteç olarak öneren çalışmalar vardır (29,30). UHO ayrıca tip 2 diyabet, hepatik steatoz, Hashimoto tiroiditi ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının kontrolünü değerlendirmek için açlık plazma glukozu ve HbA1c seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili bir belirteç olarak da değerlendirilmiştir (30). Çalışmamızda UHO değerleri tüm akne şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0.001$) (Tablo 3). Buna göre, UHO'nun aknedeki inflamasyonun ve

hastalığın şiddetinin bir göstergesi olarak kullanılabilceği, ayrıca tedavi ve prognoz takibinde kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Tabii ki geniş hasta gruplarında yapılacak kapsamlı çalışmalar hem daha kesin sonuçlar verecek hem de mekanizmanın daha net anlaşılmasını sağlayacaktır.

D vitamininin kalsiyum/fosfor homeostazının korunmasında önemli bir rol oynadığı bilinmekte olup özellikle immunregulasyon etkilerinin keşfedilmesi ile birlikte giderek değeri artmaya başlamıştır. Yeni fonksiyonlarının tanımlanması ile birlikte dermatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalıkta rolü incelenmektedir. D vitamini seviyeleri ile akne şiddeti arasında ters bir ilişki olduğuna dair kanıtlar sunan çalışmalar mevcuttur (10,31). Bu ilişkide D vitamini 'nin antiinflamatuar, antioksidan ve antikomedojenik özelliklerinden bahsedilse de tam olarak mekanizması bilinmemektedir (10). Çalışmamızdaki verilere göre orta-ağır şiddetli akne olgularının D vitamini düzeylerinin hafif şiddetli akne olgularına göre daha düşük seviyede olduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0.074$). Sonuç olarak D vitamini eksikliğinin ve replasmanının hastalığın şiddeti ve progresyonu üzerindeki etkilerini somut olarak gösterecek kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

CRP, ESH ve WBC uzun yıllardır inflamatuar belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu belirteçlerin akne şiddeti ile ilişkisine dair birçok çalışma bulunmakla birlikte aralarında kesin bir korelasyon gösterilememiştir (32,33). Çalışmamızda ağır şiddetli akne olguları hafif ve orta şiddetli olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek CRP düzeyleri sergilemiştir ($p=0.008$). WBC düzeyleri de hastalık şiddeti arttıkça artmasına rağmen bu ilişki sadece ağır ve hafif şiddetli akne olguları arasında istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmıştır ($p=0.006$). Yine ESH seviyeleri akne şiddeti arttıkça artmasına rağmen bu artışlar anlamlı derecede fark oluşturmamıştır ($p=0.127$) (Tablo 3).

Belirlediğimiz parametreler arasındaki ilişkilerde ESH-CRP, ESH-FAO, ESH-HOMAIR, ESH-DAO, CRP-

WBC, CRP-FAO, CRP-UHO, CRP-TG, WBC-UHO, WBC-TG, FAO-HOMAIR, FAO-DAO, HOMAIR-UHO, HOMAIR-DAO, HOMAIR-TG, UHO-TG ve D vitamini-TG aralarında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Tablo 4). Bu ilişkiler değerlendirildiğinde akne patogenezinde birbirleriyle bağlantılı farklı inflamatuar ve metabolik yolların devrede olduğu sonucuna varılabilir. Bu bağlantıların ayrı ayrı değerlendirildiği yeni çalışmalarla akne patogenezindeki inflamatuar süreçler daha detaylı olarak ortaya konulacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda CRP, WBC ve yeni inflamatuar belirteçlerden UHO'nun akne şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olması, ayrıca D vitamini eksikliğinin akne şiddetini arttırıcı etkisi dikkat çekmiştir. Yine tanımladığımız belirteçlerin Tablo 4 'de birbirleriyle korelasyon durumları incelendiğinde aknenin inflamatuar sürecindeki karmaşık ilişkiye dair fikir elde edilebilmektedir.

Akne oluşum mekanizmasının multifaktöriyel ve karmaşık yapısı nedeniyle metabolik ve inflamatuar birçok belirtecin prognoz tayininde kombine olarak kullanılması gerekmektedir. Bununla birlikte farklı inflamatuar yolları hedefleyebilecek potansiyel yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından da benzer çalışmaların artması faydalı olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Katkı Oranı Beyanı: Anafikir/Planlama:ZM, KT; Analiz/Yorum: SA, ZM; Veri Sağlama:ZM, KT,N BÖD; Yazım: ZM, SA; Gözden Geçirme ve Düzeltme: ZM, KT, SA, NBÖD; Onaylama: ZM, KT, SA, NBÖD

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Çalışma 04.04.2023 tarih ve 2023-07/46 sayılı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jun 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris>
2. Karadağ AS, Balta İ, Sarıcaoğlu H, Kiliç S, Kelekçi KH, Yildirim M et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: A prospective, multicenter, case controlled study. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(2):177-85.
3. Chen T, Chen Y, Shao X, Chen J, Liu L, Li Y, et al. Hematological parameters in patients with acnes. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(7):2099-104.
4. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. insulin resistance and metabolic syndrome in young men with acne. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):399-404.
5. Biagi LG, Sañudo A, Bagatin E. Severe acne and metabolic syndrome: A possible correlation. *Dermatology.* 2019;235(6):456-62.
6. Snast I, Dalal A, Twig G, Astman N, Kedem R, Levin D, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):723-9.
7. Halvorsen JA. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):131-2.
8. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):833-41.
9. Sobhan M, Seif Rabiei MA, Amerifar M. Correlation between lipid profile and acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:67-71.
10. Rasti S, Dewinta N, Kamal R, Adissadah A, Madanny A, Dewanti L. Correlation between serum 25-hydroxy vitamin D levels and the severity of acne vulgaris: A systematic review. *Indian J Dermatol.* 2022;67(1):31-6.
11. Wang M, Zhou Y, Yan Y. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in acne patients: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(12):3802-7.
12. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Irving Katz H, et al. Report of the consensus conference on acne classification. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(3):495-500.
13. Dhaked DR, Meena RS, Maheshwari A, Agarwal US, Purohit S. A randomized comparative trial of two low-dose oral isotretinoin regimens in moderate to severe acne vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):378-85.
14. Yıldırım F, Mert B, Çağatay EY, Aksoy B. Predictors of quality of life in adults and adolescents with acne: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol.* 2022;67(3):239-46.
15. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl):3-12.
16. Gupta A, Sharma Y, Dash K, Chaudhari N, Jethani S. Quality of life in acne vulgaris: Relationship to clinical severity and demographic data. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):292-7.
17. Tan JKL, Li Y, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg.* 2008;12(5):235-42.
18. Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Zuber S, Balduzzi V, Marchesiello A, et al. Adult acne versus adolescent acne: A retrospective study of 1,167 patients. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2018;11(1):21-5.
19. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1997;38(3):115-23.
20. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20-7.

21. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 1998;7(4):191-7.
22. Torun A, Çakırca TD, Çakırca G, Portakal RD. The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of CoVID-19. *Rev Assoc Médica Bras.* 2021;67(3):431-6.
23. Onder EN, Ertan P. Fibrinogen-to-albumin ratio in Familial Mediterranean Fever: Association with subclinical inflammation. *Klin Pædiatr.* 2021;233(6):292-8.
24. Wu W, Liu X, Zhu Q, Chen X, Sheng B, Zhang J, et al. The d-dimer/albumin ratio is a prognostic marker for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Brain Sci.* 2022;12(12):1700.
25. Olson JD. D-dimer. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2023 Jun 21]. p. 1-46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242314000407>
26. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: Association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(5):228-32.
27. Padhi T, Garima. Metabolic syndrome and skin: Psoriasis and beyond. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):299.
28. Chandak S, Singh A, Madke B, Jawade S, Khandelwal R. Acne vulgaris and metabolic syndrome: A possible association. *Cureus.* 2022;14(5):e24750.
29. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12394.
30. Yazdi F, Baghaei MH, Baniasad A, Naghibzadeh-Tahami A, Najafipour H, Gozashti MH. Investigating the relationship between serum uric acid to high-density lipoprotein ratio and metabolic syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(1):e00311.
31. Hasamoh Y, Thadanipon K, Juntongjin P. Association between vitamin D level and acne, and correlation with disease severity: A meta-analysis. *Dermatology.* 2022;238(3):404-11.
32. Namazi M, Parhizkar A, Jowkar F. Serum levels of hypersensitive-C-reactive protein in moderate and severe acne. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(4):253-7.
33. El-Taweel A, Salem R, El-Shimi O, Bayomy HE, Mohamed S. Type I and type II acute-phase proteins in acne vulgaris. *J Egypt Womens Dermatol Soc.* 2019;16(1):31-6.