T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS TANILI HASTALARDA ORAL İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE ÜÇÜNCÜ AY SONUNDAKİ SERUM KATELİSİDİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve AKTEPE YÜNLÜEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS TANILI HASTALARDA ORAL İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE ÜÇÜNCÜ AY SONUNDAKİ SERUM KATELİSİDİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve AKTEPE YÜNLÜEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göknur ÖZAYDIN YAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik vizyonu ile ufkumu açan, bu tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar tüm süreçlerde kıymetli vaktini ve akademik birikimini benden esirgemeyerek sabırla yol gösteren, desteğini daima yanımda hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gönur Özaydın Yavuz'a

Mesleki gelişimimde ve klinik bakış açısı kazanmamda önemli katkıları olan, bilgisi ve tecribesi ile her soruma ilgiyle yanıt veren ve akademik birikiminden bizi mahrum bırakmayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na

Eğitim hayatım boyunca klinik uygulama ve teorik bilgilerde tecrübesine güvendiğim ve bilgilerinden istifade ettiğim , yol gösterici yaklaşımları ile gelişimime paha biçilemez katkılar sunan, yollarımız kesiştiği için bana kendimi oldukça şanslı hissettiren ve desteklerini asla esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Halil İbrahim Yavuz'a

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren klinik pratikten akademik çalışmalara kadar her aşamada desteğini hissettiğim, mesleğe dair yetkinlik kazanmamda emeği büyük olan, fikirlerine her zaman değer verdiğim kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat'a

Birlikte Çalışma fırsatı bulduğum, hasta yönetimi ve klinik yaklaşımlarıyla mesleki pratiğime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Derya Uçmak'a, Prof. Dr. Ezgi Aktaş'a, Doç. Dr. Defne Özkoca'ya, Uzm. Dr. Onur Gökalp'e, Uzm Dr. Hediye Eker'e, Uzm. Dr. Ozan Erdem'e ve Uzm. Dr. İlayda Uysal'a

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren her anımı paylaştığım, bu uzun yolculukta dert ortağım ve yoldaşım olan Dr. Zeynep Cansu Dündar'a; Dostluğumuzun temellerini beraber gittiğimiz boks kursunda attığımız, o günden bugüne hayatımda motivasyonumu ve enerjimi her daim yüksek tutan sevgili spor partnerim ve dostum Dr. Dilayda Kayapınar'a; Bu yorucu süreci dayanışma içerisinde geçirdiğimiz dönem arkadaşlarım Dr. Gamze Kıratlı, Dr. Ahmet Talha Cengiz ve Dr. Can Muhammed Kaya'ya; asistanlığın zorluklarını ve klinik yoğunluğunu omuz omuza vererek

paylaştığımız, birlikte büyüyüp olgunlaştığımız bu süreçte bana İstanbul'daki ailem olduklarını hissettirdikleri için her birine;

Kliniğimizdeki yoğun çalışma temposunu paylaştığımız, mesleki dayanışmanın yanı sıra kurduğumuz samimi arkadaşlıklarla çalışma ortamımızı güzelleştiren değerli meslektaşlarım Dr. Dilara Kandiş, Dr. Yusuf Mehel, Dr. Sümeyra Aldemir, Dr. Selim Kandiş, Dr. Sena Pattabanoğlu Çevirici, Dr. Fatih Emre Çevirici'ye;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kliniğimizdeki yoğun mesai sürecinde özverili desteklerini her an yanımda hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Zeynep Portakal, Asiye Yünkül, Tuğçe Gedik ve Hacer Acar başta olmak üzere; güler yüzleri ve emekleriyle asistanlık sürecimi kolaylaştıran kliniğimizin tüm hemşire, sekreter ve personeline;

Hayatımın her döneminde aldığım her kararda yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım annem, babam ve kardeşime;

Tıp fakültesinin ilk sıralarından uzmanlık eğitimimin son gününe kadar, hayatın bana sunduğu en büyük şans ve en güçlü dayanak olan kıymetli yol arkadaşım, meslektaşım, eşim Op. Dr. Emir Mehmet Yünlüel'e;

Son olarak, en stresli günlerimde karşılıksız sevgileri ve neşeleriyle evimizin huzuru olan, asistanlık sürecimin gizli kahramanları hayatımın en değerli varlıkları sevgili köpeklerimiz Alf ve Alice'e

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 AKNE VULGARİS 3
2.1.1 Tanım 3
2.1.2 Tarihçe 3
2.1.3 Epidemiyoloji 4
2.1.4 Etyopatogenez 4
2.1.4.1 Sebum sekresyonunda artış 5
2.1.4.2 Foliküler hiperkeratozis 5
2.1.4.3 Cutibacterium Acnes kolonizasyonu 6
2.1.4.4 İnflamasyon 6
2.1.4.5 Akne vulgaris gelişimine etki eden diğer faktörler 7
2.1.4.5.1 Hormonlar 7
2.1.4.5.2 Genetik 7
2.1.4.5.3 Beslenme 8
2.1.4.5.4 Stres 8
2.1.4.5.5 Kozmetik 8
2.1.5 Klinik bulgular 9
2.1.5.1 Lezyon tipine göre sınıflandırma 9
2.1.5.2 Başlangıç yaşına göre sınıflandırma 9
2.1.5.3 Şiddetine göre sınıflandırma 10
2.1.6 Tanısal Değerlendirme ve Laboratuvar 11
2.1.7 Global Akne Derecelendirme Sistemi 11
2.1.8 Ayırıcı Tanı 12
2.2 DİĞER AKNE TÜRLERİ 16
2.2.1 İnfantil Akne 16
2.2.2 Orta Çocukluk Aknesi 16
2.2.3 Preadölesan Akne 16
2.2.4 Akne Konglobata 17
2.2.5 Akne Fulminans 17
2.2.6 Akne Tarda 17
2.2.7 Akne Ekskoriye 18

2.2.8 Sterioid Aknesi 18
2.2.9 İlaç İlişkili Akne 19
2.3 TEDAVİ 19
2.3.1 Topikal tedaviler 20
2.3.2 Sistemik antibiyotikler 20
2.3.3 Oral retinoidler 21
2.3.3.1 Oral izotretinoin tedavi endikasyonları 21
2.3.3.1.1 Şiddetli ve nodülokistik akne 21
2.3.3.1.2 Konvansiyonel tedaviye dirençli olgu 22
2.3.3.1.3 Skar oluşumu ve skar riski 22
2.3.3.1.4 Ciddi psikososyal morbidite 22
2.3.3.1.5 Özel akne tipleri ve durumlar 22
2.3.3.2 Oral izotretinoin tedavisi istenmeyen etkiler 23
2.3.3.2.1 Teratojenite ve izotretinoin embriyopatisi 23
2.3.3.2.2 Karaciğer fonksiyon testleri değişiklikleri 23
2.3.3.2.3 Lipid profili değişiklikleri 24
2.3.3.2.4 Kas-iskelet sistemi istenmeyen etkiler 24
2.3.3.2.5 Hematolojik değişiklikler 25
2.3.3.2.6 Mukokütanöz istenmeyen etkiler 25
2.3.3.2.7 Gastrointestinal sistem istenmeyen etkiler 26
2.3.3.2.8 Psikiyatrik istenmeyen etkiler 27
2.3.3.2.9 Yara iyileşmesi ve cilt frajilitesi üzerine istenmeyen etkiler 27
2.3.3.2.10 Oküler sistem istenmeyen etkiler 27
2.3.3.2.11 Nörolojik istenmeyen etkiler 28
2.3.3.2.12 Nadir görülen diğer istenmeyen etkiler 28
2.3.4 Hormonal Tedaviler 28
2.3.5 Fiziksel ve Yardımcı Tedaviler 28
2.4 ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLER VE KATELİSİDİN 29
2.4.1 Kutanöz İmmünitede Antimikrobiyal Peptidlerin Rolü 30
2.4.1.1 Bariyer fonksiyonu ve mikrobiyal savunma 30
2.4.1.2 inflamatuvar dermatozların patogenezi 30
2.4.1.3 Yara iyileşmesi ve doku onarımı 31
2.4.2 Deride bulunan temel Antimikrobiyal Peptidler 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 35
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇ 56
7.KAYNAKLAR 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMP: Antimikrobiyal Peptit

AST: Aspartat Transaminaz

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

AV: Akne Vulgaris

B-hCG: Beta-İnsan Koryonik Gonadotropini

CK: Kreatin Kinaz

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

GADS: Global Akne Derecelendirme Sistemi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL: İnterlökin

KOH: Potasyum Hidroksit

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LH: Lüteinleştirici Hormon

LL-37: Serum Katelisidin

MMP: Matriks Metalloproteinaz

RNaz: Ribonükleaz

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği

TLR: Toll Benzeri Reseptör

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TABLOLAR

Tablo 1: Akne vulgaris gelişiminde rol alan faktörler 5
Tablo 2: Akne vulgaris oluşumunda görev alan hormonlar.....7
Tablo 3: Galobal Akne Derecelendirme Sistemi (54).....12
Tablo 4: Oral izotretinoin tedavi sürecinde laboratuvar takip tablosu 25
Tablo 5: Çalışma dahilinde incelenen değişken parametreler.....34
Tablo 6: Grupların yaş dağılımlarının incelenmesi.....37
Tablo 7: Grupların cinsiyet dağılımlarının incelenmesi.....37
Tablo 8: Grupların başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması 38
Tablo 9: Hasta grubunun başvuru anındaki GADS skoru ile serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi 38
Tablo 10: Hasta grubunda tedavi sonrası GADS skoru ile serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi 39
Tablo 11: Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası GADS skoru farkı ile serum katelisidin değerleri farkının ilişkisel analizi.....39
Tablo 12: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası GADS skoru farkı ile kg başına toplam ilaç dozu değerlerinin ilişkisel analizi.....40
Tablo 13: Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası serum katelisidin değerleri farkının kg başına toplam ilaç dozu ile ilişkisel analizi.....40
Tablo 14: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki GADS skorlarının karşılaştırılması..41
Tablo 15: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması.....42
Tablo 16: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skorlarının karşılaştırılması.....42
Tablo 17: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması.....43
Tablo 18: Hasta grubunda başvuru anındaki GADS skorunun hastalık süresi ile ilişkisel analizi.....43
Tablo 19: Hasta grubunda hastalık süresi ile başvuru anındaki serum katelisidin düzeyi arasındaki ilişkisel analiz 44
Tablo 20: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkının hastalık süresi ile ilişkisel analizi 44
Tablo 21: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkının hastalık süresi ile ilişkisel analizi 44
Tablo 22: Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki GADS skorlarının değerlendirilmesi.....45
Tablo 23: Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin incelenmesi 45
Tablo 24: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkının cinsiyet ile ilişkisel analizi.....46
Tablo 25: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkının cinsiyet ile ilişkisel analizi 46
Tablo 26: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi 47
Tablo 27: Hasta ve kontrol grupları arasındaki serum katelisidin değerinin ROC analizi özeti 48
Tablo 28: Cut-off değerine göre serum katelisidin değerinin sınıflandırma performansı.....48

ŞEKİLLER

Şekil 1: C.Acnes elektron mikroskobu görüntüsü 6
Şekil 2: Akne türleri..... 10
Şekil 3: Rozasea fotoğrafik görüntüsü..... 13
Şekil 4: Perioral dermatit fotoğrafik görüntüsü 14
Şekil 5: Keratozis pilaris fotoğrafik görüntüsü..... 15
Şekil 6: Milia fotoğrafik görüntüsü 15
Şekil 7: Molluskum kontagiozum fotoğrafik görüntüsü..... 15
Şekil 8: LL-37 düzeyi ROC analizi 49

ÖZET

AMAÇ: Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin multifaktöriyel ve kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Doğal bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden biri olan katelisidin (LL-37), antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra immünmodülatör etkileriyle de inflamatuvar süreçlerde kilit bir rol oynamaktadır. Literatürde akne lezyonlarında doku düzeyinde katelisidin artışı saptanmış olsa da, bu artışın sistemik yansımaları ve tedavinin bu süreçteki rolü üzerine veriler halen sınırlıdır.

Bu çalışmada; akne vulgaris tanısı alan hastalarda serum katelisidin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması, bu düzeylerin hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile olan klinik ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca, dermatolojide altın standart kabul edilen oral izotretinoin tedavisinin serum katelisidin seviyeleri üzerindeki modülatör etkisinin değerlendirilmesi ve katelisidinin akne tanısında invaziv olmayan, objektif bir biyobelirteç olarak tanısal performansının araştırılması hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Prospektif vaka-kontrol çalışmasına 51 AV hastası ve 51 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların klinik şiddeti Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) ile değerlendirildi. Hasta grubuna oral izotretinoin tedavisi başlandı. Hasta grubun ve sağlıklı grubun tedavi öncesi (0. ay) ve hasta grubun tedavi sonrası 3. ayda serum katelisidin düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Verilerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı; gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Wilcoxon testi ve korelasyon analizlerinde Spearman testi uygulandı. Katelisidinin tanısal performansı ROC analizi ile belirlendi.

BULGULAR: Akne vulgarisli hastaların serum katelisidin düzeyleri (13,37±15,36 ng/ml), kontrol grubuna (5,98±2,84 ng/ml) göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,001$). Hastalık süresi ile katelisidin düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon belirlendi ($r=0,284;p=0,044$). Üç aylık izotretinoin tedavisi sonunda genel serum katelisidin ortalamalarında anlamlı bir değişim gözlenmezken ($p=0,083$); klinik iyileşme miktarı (ΔGADS) ile katelisidin düzeyindeki değişim arasında pozitif bir ilişki saptandı ($r=0,316;p=0,024$). ROC analizi sonucunda katelisidin için Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değeri 0,716 olarak

hesaplandı. 6,78 ng/ml eşik değerinde katelisidinin akne tanısını öngörmedeki duyarlılığı %72,5, özgüllüğü ise %62,7 olarak saptandı.

SONUÇ: Çalışmamız, katelisidinin akne patogenezinde sistemik bir immün aktivasyon göstergesi olarak önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Serum katelisidin düzeyleri, akne tanısında ve hastalık yükünün objektif değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç adayıdır. İzotretinoin tedavisinin katelisidin üzerindeki etkisinin, klinik yanıtla paralel seyreden dinamik bir modülasyon şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akne Vulgaris, Katelisidin, İzotretinoin, Biyobelirteç

ABSTRACT

AIM: Acne vulgaris (AV) is a multifactorial and chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Cathelicidin (LL-37), one of the fundamental components of the innate immune system, plays a key role in inflammatory processes through its immunomodulatory effects as well as its antimicrobial properties. Although an increase in cathelicidin at the tissue level has been detected in acne lesions in the literature, data regarding the systemic reflections of this increase and the role of treatment in this process are still limited. This study aims to compare serum cathelicidin levels in patients diagnosed with acne vulgaris with a healthy control group and to determine the clinical relationship of these levels with disease severity and duration. Additionally, it is intended to evaluate the modulatory effect of oral isotretinoin treatment, considered the gold standard in dermatology, on serum cathelicidin levels and to investigate the diagnostic performance of cathelicidin as a non-invasive, objective biomarker in the diagnosis of acne.

MATERIAL AND METHOD: A total of 51 patients with acne vulgaris and 51 healthy volunteers were included in this prospective case-control study. Clinical severity was assessed using the Global Acne Grading System (GAGS). Oral isotretinoin treatment was initiated for the patient group. Serum cathelicidin levels were measured via the ELISA method for both the patient and healthy groups at baseline (month 0), and at the third month post-treatment for the patient group. Data analysis was conducted using SPSS 22.0; the Mann-Whitney U test was used for intergroup comparisons, the Wilcoxon test for treatment response evaluation, and the Spearman test for correlation analyses. The diagnostic performance of cathelicidin was determined through ROC analysis.

RESULTS: Serum cathelicidin levels of patients with acne vulgaris (13.37±15.36 ng/ml) were found to be significantly higher compared to the control group (5.98±2.84 ng/ml) ($p<0.001$). A significant positive correlation was identified between disease duration and cathelicidin levels ($r=0.284$; $p=0.044$). Although no significant change was observed in overall mean serum cathelicidin levels after three months of isotretinoin treatment ($p=0,083$) , a positive correlation was found between the degree of

clinical improvement (ΔGAGS) and the change in cathelicidin levels (r=0.316; p=0.024). ROC analysis yielded an Area Under the Curve (AUC) value of 0.716 for cathelicidin. At a threshold value of 6.78 ng/ml, the sensitivity of cathelicidin in predicting an acne diagnosis was 72.5%, with a specificity of 62.7%.

CONCLUSION: Our study has demonstrated that cathelicidin plays a significant role in acne pathogenesis as an indicator of systemic immune activation. Serum cathelicidin levels are a potential biomarker candidate for acne diagnosis and objective assessment of disease burden. It is thought that the effect of isotretinoin treatment on cathelicidin occurs as a dynamic modulation that parallels the clinical response.

Keywords: Acne Vulgaris, Cathelicidin, Isotretinoin, Biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin yaygın ve kronik seyirli deri hastalığıdır. Papül, püstül veya nodül formasyonlarında izlenen AV daha sıklıkla yüzde görülmekle birlikte boyun, sırt, gövde ve ekstremitelerin proksimal bölgelerinde de görülebilmektedir (1,2).

Derideki sebase glandlarda serum androjenik hormon seviyeleri ile ilişkili olarak hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkması, bu reaksiyonların kronikleşmesi ve kronik inflamatuar sürece neden olması ile artmış sebum üretimi ve keratinize dokularda artış patogenezin temelini oluşturur. Bu süreçte bir bakteri olan *Cutibacterium Acnes (C.Acnes)* varlığı halihazırda inflame olan bezlerin enfekte olmasıyla hastalık süreci zorlaşmaktadır (1-3).

Vücudun dış dünya ile en büyük temasını sağlayan deri sadece bir bariyer olarak değil patojen mikroorganizmalara karşı yanıt oluşturan bir savunma hattı olarak görev almaktadır. Bu savunma hattının en önemli elemanlarından biri de antimikrobiyal peptitlerdir (AMP). İnsan β-defensini, RNaz'lar, katelisidin LL-37 (LL-37) ve S-100 proteinleri gibi AMP'ler kutanöz antimikrobiyal ve immünmodülatör etkileri ile konak-mikrobiyata etkileşimini koordine eder. AMP'lerin düzensiz ekspresyonu ile karakterize olan AV, psöriazis, rozacea gibi kutanöz hastalıklar mevcuttur (4,5)

Kutanöz enfeksiyonlarda hızlı ve etkin bir savunma sağlayan AMP'lerden S-100 proteinleri ve RNaz'lar sağlıklı ciltte dahi sürekli yüksek seviyelerde bulunabilmektedir. β -defensin ve LL-37 ise sağlıklı ciltte düşük seviyelerde bulunmakta, hastalık anında seviyeleri artmaktadır (6).

Katelisidin, keratinositler ve nötrofillerden salınan temel bir AMP'dir. Sadece doğrudan antimikrobiyal etkinlik göstermekle kalmaz, aynı zamanda proinflamatuar sitokin salınımını ve kemotaksisi tetikleyerek inflamatuar yanıtı modüle eder (7). AV'nin sadece mikrobiyolojik bir süreç değil, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktif rol oynadığı karmaşık bir inflamatuar süreç olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (8). Güncel bilimsel literatür taramalarında da AV hastalarında LL-37 seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (9).

Oral izotretinoin, şiddetli ve dirençli akne patogenezindeki tüm basamaklara etki eden en güçlü terapötik ajandır. Sebum üretimini radikal düzeyde azaltmasının yanı sıra, ilacın immünomodülatör ve anti-inflamatuar etkileri klinik iyileşmede kilit

rol oynar (10). Ancak, izotretinoin tedavisinin sistemik bir inflamatuar belirteç olan LL-37 düzeyleri üzerindeki kantitatif etkisi literatürde henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, AV tanılı hastalarda oral izotretinoin tedavisi öncesi ve üçüncü ay sonundaki serum katelisidin düzeylerini karşılaştırarak, bu parametrenin tedavi yanıtını izlemedeki etkinliğini ve AV tanısında prediktif gücünü değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKNE VULGARİS

2.1.1 Tanım

Akne vulgaris; pilosebase ünitenin kronik, multifaktöriyel ve inflamatuar bir hastalığıdır. AV, dünya popülasyonunun yaklaşık %9,4'ünü etkileyen ve kutanöz hastalıklar arasında dermatitten sonra ikinci sırada yer alan en yaygın tablolardan biridir. Özellikle adölesan dönemdeki bireylerin %85'inden fazlasını etkilemekle birlikte; 25 yaş sonrası başlayan veya devam eden "akne tarda" (postadölesan akne) formuyla erişkinlik döneminde de sıklıkla karşılaşılmaktadır (11).

Klinik tablo; açık ve kapalı komedonlar gibi inflamatuar olmayan lezyonların yanı sıra papül, püstül, nodül ve kist gibi inflamatuar lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar tipik olarak sebase bezlerin sayıca ve hacimce yoğun olduğu seboreik alanlarda yerleşim gösterir. En sık tutulum bölgesi yüz olmakla birlikte; boyun, sırt, göğüs, omuzlar ve ekstremitelerin proksimal kısımları da tutulumun görülebileceği diğer bölgelerdir (12-14). Komedonların sık görüldüğü yüz, sırt ve göğüs bölgesi AV için tipik olsa da, hastalık polimorfik bir seyir izleyerek vücudun çeşitli bölgelerinde farklı klinik yansımalarla seyredebilir (15).

2.1.2 Tarihçe

Antik Mısır ve Antik Yunan döneminden itibaren AV'yi anımsatan yazılı metinler mevcuttur. Antik Mısır döneminde cilt lekelerinden bahsedilmiş fakat tam tanım yapılmamıştır (16). Antik Yunan döneminde ise Hipokrat ve Galen ciltteki kabarcık benzeri oluşumlardan bahsetmiş, Galen bunlar için komedon tanımını kullanmıştır (17).

Orta çağ döneminde hastalıklar daha çok günahların sonucu veya mistik olaylar ile tanımlansa da İbn-i Sina (Avicenna), "El-Kanun fi't-Tıbb" adlı eserinde akneye benzer cilt hastalıklarından söz etmiştir (18).

Dermatolojinin öncüsü olarak da bilinen fransız dermatolog Jean-Louis Alibert 19.yy'da akneyi klinik olarak sınıflandırmayı deneyen ilk dermatolog olmuştur (19).

Günümüze kadar kullanılan AV tanımlaması ise ilk defa 19.yy'da Fuchs tarafından kullanılmıştır (20).

2.1.3 Epidemiyoloji

En sık 12-24 yaş aralığında görülen AV bu yaş grubunun %85-90'ında görülebilmektedir (21). Yanı sıra ''İnfantil AV'' ismi ile çocuklarda, ''Adult AV'' ismi ile yetişkinlikte görülebilmektedir.

Ergenlik döneminde daha sıklıkla erkeklerde görülmekle birlikte yetişkinlik döneminde izlenen AV insidansı kadın popülasyonunda çok daha yüksektir (22).

Hastalık erkeklerde daha şiddetli fakat daha kısa süreli olmakla birlikte kadınlarda daha hafif ve uzun süreli izlenmektedir. Bu durumun hormonal kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür (23).

Etnik gruplar ve çevresel farklılıklar ile hastalığın prevelansı, şiddeti ve sekelleri farklılık göstermektedir. Kırsal alanda yaşayan insanlarda AV daha nadir görülürken kentsel bölgede yaşayan insanlarda daha sık izlenmektedir. Bu farkın sebebinin yaşam tarzı, beslenme, stres veya çevresel faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (24).

2.1.4 Etyopatogenez

Sebase folikülde küçük, hiperkeratotoik bir tıkaç bulunduran, sebum akmının azalması veya durmasına neden olabilen inflamatuar olmayan lezyonlara komedon denmektedir. Komedonlar AV gelişimindeki öncü yapılar olup; mikrokomedon, kapalı komedon, açık komedon, papül, püstül ve nodül sırası ile inflamatuar bir hastalık olan AV'ye ilerleyebilmektedir.

Temelde Sebum sekresyonundaki artış, foliküler hiperkeratozis, *C. Acnes* kolonizasyonu ve inflamatuar süreç olmak üzere dört basamakta tanımlanan AV patogenezinde çevresel ve genetik faktörler gibi çeşitli durumlar da rol oynamaktadır (25,26). Akne Vulgaris Gelişiminde rol alan faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Akne vulgaris gelişiminde rol alan faktörler

Sebum Sekresyonunda Artış
Foliküler Hiperkeratozis
***Cutibacterium Acnes* Kolonizasyonu**
İnflamasyon
Diğer; • **Hormonlar** • **Genetik** • **Beslenme** • **Stres** • **Kozmetik**

2.1.4.1 Sebum sekresyonunda artış:

Sebum içeriği temelde serbest yağ asidi ve trigliseritler (%57,5), mum esterleri (%26), skualen (%12) ve kolesterolden (%1,5) oluşmaktadır (27). Sebum sekresyonunda rol oynayan sebase bezler ve kıl foliküllerinin birlikteliği ile oluşan pilosebase ünite doğumla birlikte özellikle kafa derisi, yüz, göğsün üst kısmı ve sırtta bulunmakla birlikte androjenlerin uyarıcı etkisi nedeniyle ergenlik döneminde zirve yapar (28).

Sebum, *C.Acnes* kolonizasyonu için besin kaynağı ve foliküler mikroçevre sağlamasının yanı sıra proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu arttırarak AV gelişimine katkıda bulunmaktadır (29,30).

2.1.4.2 Foliküler hiperkeratozis:

Sağlıklı ciltte pilosebase ünitelerde normal miktarlarda keratinizasyon izlenebilmektedir. Hiperandrojenik durumlarada, sebum hipersekresyonunda ve inflamasyon durumlarında anormal hiperkeratozis izlenebilir (29,31). Hiperkeratozis pilosebase ünitenin foliküler kanallarında obstrüksiyon yaparak sebum akışında azalma ve mikrokomedon oluşumuna neden olur. Mikrokomedon içeriğinde artan hiperkeratoz

ve sebum mevcudiyeti; C. Acnes kolonizasyonu için uygun olan lipitten zengin ve anaerobik ortam oluşturur (32).

2.1.4.3 *Cutibacterium Acnes* kolonizasyonu:

Eskiden *Propionibacterium acnes* olarak bilinen *Cutibacterium acnes*, normal cilt florasının bir üyesidir. Ancak, hiperkeratozis sonucu foliküldeki obstrüksiyon ve sebum sekresyonundaki artış bu bakterinin anaerobik ortamda aşırı çoğalmasına yol açar. *C. acnes*, lipaz enzimleri ile sebumu parçalayıp serbest yağ asitleri üretir; bu da lokal inflamasyona zemin hazırlar (33). C. Acnes Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), antimikrobiyal peptitler (AMP'ler), proteazla aktive olan reseptörler (PAR'ler) ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), bağışıklık sistemiyle etkileşime girerek; keratinositler, sebositler ve makrofajlar aracılığıyla IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini teşvik etmektedir. (34).



Şekil 1: *C.Acnes* elektron mikroskobu görüntüsü (35)

2.1.4.4 İnflamasyon:

İnflamasyon sadece AV gelişiminde değil aynı zamanda başlangıcında da görülebilmektedir. Komedon öncesi dönemde bile perifoliküler alanda monosit, T hücreleri ve nötrofillerin bulunduğu saptanmıştır (36).

Kolonizasyon sonrası *C. Acnes* TLR2 ve TLR4, NLRP3, MMP ve NF-KB gibi proinflamatuar sitokinleri aktive ederek TNF-α, IFN-γ, IL1-β, IL6, IL8, IL12, IL17, IL23 salınımını arttırmakta ve inflamasyona neden olmaktadır (37,38).

TLR2 aktivasyonu sonrası AMP üretimi; özellikle bakterisidal etki gösteren LL-37 ve β-defensin üretimi de artmaktadır (39). LL-37 ve β-defensinler, yalnızca mikrobiyal yükü azaltmakla kalmaz, aynı zamanda IL-1β, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin üretimini artırarak inflamatuar yanıtı da modüle eder (40). AMPlerin; özellikle LL-37'nin inflamasyonu arttırırken aynı zamanda doku rejenerasyonunu arttırdığı da çalışmalarca gösterilmiştir (41).

2.1.4.5 Akne vulgaris gelişimine etki eden diğer faktörler:

2.1.4.5.1 Hormonlar:

Pubertal çağ başladığında androjenik hormonların üretimi ile sebase bezler aktive olur ve sebum üretimi artarak AV oluşumuna zemin hazırlar. Androjenik hormonlar olan testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) hücre büyümesi ve yağ üretimine etki eden temel hormonlar olarak kabul edilmektedir (42). AV oluşumuna etki eden hormonlar Tablo2'de belirtilmiştir (43).

Tablo 2: Akne vulgaris oluşumunda görev alan hormonlar

Androjenler	İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)
Östrojen	Kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH)
Progesteron	Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Büyüme Hormonu (GH)	Melanokortinler
İnsülin	Glukokortikoidler

2.1.4.5.2 Genetik:

Birinci derece yakınlarında AV olanların bu hastalık ile karşılaşma ihtimalinin normal popülasyona göre daha fazla olduğunu gösteren, ailede AV mevcut ise hastalığın daha erken ortaya çıktığını, oral izotretinoin tedavisine daha dirençli olduğunu ve

nüks ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (44,45). Monozigotik ve dizigotik ikizler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda AV gelişiminin %81 genetik ile ilişkili olduğu, %19 çevresel faktörler ile ilişkilendirilebileceği ortaya konmuştur (46).

2.1.4.5.3 Beslenme:

Beslenmenin AV üzerine etkisi daha çok glisemik indeks üzerine kurulmuştur. Glisemik indeks bir gıdayı aldıktan 2 saat sonra kan şekerindeki artışı tanımlar. Literatür taramalarında glisemik indeksin yüksek düşük olduğu ketojenik beslenme şeklinde inflamasyonun daha az olduğu, AV gelişiminin az olduğu ve tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu durum temelde düşük glisemik indeks sonucu olan düşük IGF-1 seviyesine bağlanmıştır (47,48).

2.1.4.5.4 Stres:

Stres; inflamasyon, proliferasyon, sebum hipersekresyonu ve androjen regülasyonu üzerine etki eden hormonlar ve sitokinler salgılanmasına neden olmakta, AV de dahil olmak üzere birçok kutanöz hastalığı şiddetlendirebilmektedir (49).

Literatürde sigara tüketiminin, deri bariyer fonksiyonlarını bozarak AV patogenezini tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda, günlük sigara tüketim miktarı ile AV şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Özellikle postadölesan dönemde gözlenen AV olguları ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu, bu alışkanlığın hem lezyonların şiddetini artırdığı hem de hastalığın kronikleşmesine zemin hazırladığı bildirilmiştir (50-52).

2.1.4.5.5 Kozmetik:

Patogenezinde temelde pilosebase bezlerin foliküllerinde obstürüksiyon sonucu sebum akışının azalması olduğu bilinen AV hastalığında folikülleri tıkayacak her neden bu hastalığa sebep olabilmektedir. Bunların başında koyu kıvamlı kapatıcılar, fondötenler, allıklar gibi kozmetik ürünler gelmektedir (53). Lakin doğru miktarda uygulanan ve folikülleri tıkayıcı özellikte olmayan kozmetik malzemeleri de akne tedavisi sürdüren hastalarda özgüveni arttırarak tedavinin sonuçlarına olumlu katkıda bulunabilmektedir (54).

2.1.5 Klinik bulgular:

Pilosebase ünitenin yoğun olduğu yüz, boyun, göğüs, omuz ve üst ekstremitelerin proksimal kısımlarında sıklıkla izlenen AV öncelikle komedon olarak başlangıç gösterir. Komedonlar sıklıkla inflamatuar olmayan lezyonlardır. Kendi içinde öncelikle kapalı komedon sonrasında ise açık komedon halini alır. Komedonları papül, püstül ve nodül gibi inflamatuar lezyonlar takip etmektedir. Tanı klinik muayene ile konulmaktadır (2).

Akne vulgaris, klinik pratikte hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların morfolojik özellikleri ve klinik şiddet derecesi gibi çeşitli parametreler esas alınarak standardize edilmiş protokoller çerçevesinde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma yaklaşımları, tedavi algoritmasının belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde temel teşkil eder. Bu sınıflandırma temelde lezyon tipine göre, hastalığın başlangıç yaşına göre ve hastalık şiddetine göre yapılabilmektedir.

2.1.5.1 Lezyon tipine göre sınıflandırma

Lezyonların inflamatuvar olup olmamasına göre yapılan bu ayrım, topikal veya sistemik tedavi seçiminde kritiktir. Komedonal, papülopüstüler ve nodüler/nodülokistik AV olarak sınıflandırılmaktadır (55).

Komedonal Akne: Non-inflamatuvar lezyonların (açık ve kapalı komedonlar) baskın olduğu tablo.

Papülopüstüler Akne: Yüzeyel inflamatuvar papüller ve püstüllerle seyreder.

Nodüler / Nodülokistik Akne: Derin yerleşimli, ağrılı nodüllerin (>5 mm) ve kistik yapıların eşlik ettiği şiddetli tablo.

2.1.5.2 Başlangıç yaşına göre sınıflandırma

Akne, hastanın yaşam dönemindeki hormonal ve fizyolojik değişimlere göre şu alt gruplara ayrılır (56).

Neonatal Akne: Doğumdan sonraki ilk 6 hafta.

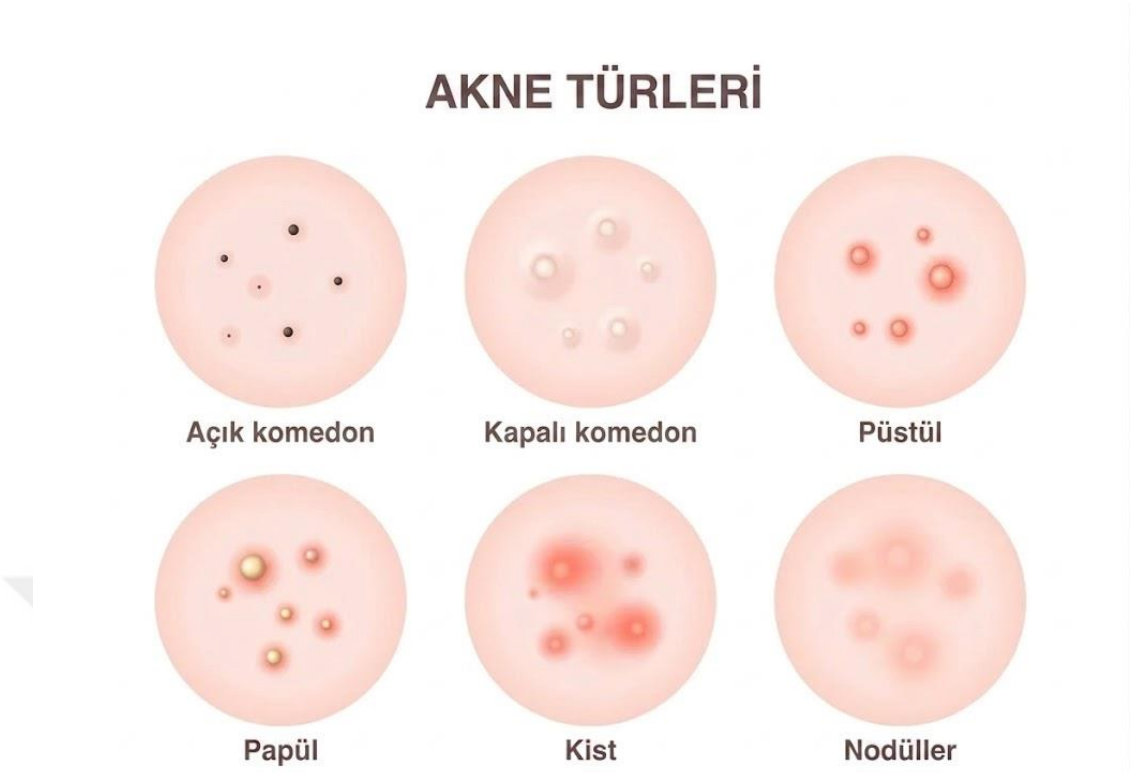
İnfantil Akne: 6 hafta ile 1 yaş arası.

Orta Çocukluk Aknesi: 1-7 yaş arası.

Preadölesan Akne: 7-12 yaş arası.

Adölesan Akne: 12-19 yaş arası (en sık görülen form).

Erişkin Akne: 25 yaş ve üzeri (post-adölesan akne).



Şekil 2: Akne türleri

2.1.5.3 Şiddetine göre sınıflandırma

Hastalığın yaygınlığına ve lezyon yüküne göre hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilir. Klinik çalışmalarda ve rutin pratikte objektif bir değerlendirme sağlamak amacıyla Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) gibi skorlama yöntemleri yaygın olarak kullanılır. GADS skoruna göre akne şu şekilde kategorize edilir;

- Hafif: 1-18 puan
- Orta: 19-30 puan
- Şiddetli: 31-38 puan
- Çok Şiddetli: 39 ve üzeri puan

Akne şiddetinin değerlendirilmesi yeterli ışık ve uygun klinik koşullar altında, muayene için yeterli süre ayrılarak yapılmalıdır. Hastalığın değerlendirilmesinde fotoğrafik yöntemler, lezyon sayımı ve bazı derin lezyonlar için palpasyon

yapılabilmektedir. Klinik muayene koşullarında hızlı, kullanımı kolay ve tedavi başlanacak hastaların seçimi için başarılı olan akne şiddeti derecelendirme sistemleri mevcuttur. Fakat bu derecelendirme sistemlerinden altın standart olarak kabul edilen bir sistem yoktur (57).

2.1.6 Tanısal Değerlendirme ve Laboratuvar

Klinik muayene ile tanı konulan akne hastalarında detayı bir anamnez ve fizik muayene de unutulmamalıdır. İlaç, besin veya hormon takviyeleri, sigara veya alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Alopesi, virilizasyon, klitomegali, menstural siklus, infertilite, abortus öyküsü, memede küçülme veya kas kütlesinde artış gibi hiperandrojenik bulgular sorgulanmalıdır (58,59).

Rutin klinik değerlendirmesinde laboratuvar tahlilleri kullanılmamakla birlikte hiperandrojenizm bulguları mevcut ise DHEA-S, 17-hidroksiprogesteron, Androstenedion, LH, FSH, Prolaktin ve Kortizol değerlendirmeleri yapılabilmektedir. Hastalığın gelişiminde temel patojen *C.Acnes* olup *S.Aureusa* bağlı veya gram negatif etkenlere bağlı folikülit ön tanısı mevcut ise kültür uygulanabilir (60).

2.1.7 Global Akne Derecelendirme Sistemi

Akne şiddetinin sınıflandırılması; hastalığın prognozunun öngörülmesi, tedaviye yönelik uygun yaklaşımların seçilmesi ve klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilirliğin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş çeşitli derecelendirme sistemleri bulunmakta olup, en yaygın kullanılan yöntemlerden biri Global Akne Derecelendirme Sistemidir (GADS). GADS, 1997 yılında Doshi ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, akne lezyonlarının hem tipine hem de anatomik bölgedeki dağılımına dayalı bir değerlendirme sunmaktadır. Sistem, yüz, göğüs ve sırt gibi bölgeleri içerecek şekilde altı anatomik alanı ayrı ayrı ele alır. Her anatomik bölgeye, alanın yüzey büyüklüğü ve klinik önemine göre belirli bir puantaj sağlanmıştır (61,62).

Temelde anatomik bölge ve lezyon tipi ele alınarak yapılan skorlama sistemi; hastalıklı alanın puanı ile o alandaki en şiddetli lezyon tipinin çarpımı ve bu sonuçların toplanması ile hesaplanmaktadır. Bunun sonucuna göre hastalık; hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olacak şekilde dört gruba ayrılmaktadır (61). Anatomik alanların, lezyon

tipinin puanlaması ve GADS skoruna göre hastalık şiddeti grupları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Galobal Akne Derecelendirme Sistemi (61)

<table>
<tr><th colspan="2">Global Akne Derecelendirme Sistemi</th></tr>
<tr><td>Anatomik Bölgelerdeki Dağılıma Bağlı Skorlama
Alın: 2 puan
Sağ yanak: 2 puan
Sol yanak: 2 puan
Burun: 1 puan
Çene: 1 puan
Gövde: 3 puan</td><td rowspan="2">Toplam Skora Göre Hastalık Şiddeti
1-18: Hafif akne
19-30: Orta şiddetli akne
31-38: Şiddetli akne
39≤: Çok şiddetli akne</td></tr>
<tr><td>Lezyon Tipine Göre Skorlama
Komedon: 1 puan
Papül: 2 puan
Püstül: 3 puan
Nodül: 4 puan</td></tr>
</table>

Bu sistemin avantajı; kolay uygulanabilir, hızlı, tekrarlanabilir ve objektif bir ölçüm sağlamasıdır. Ayrıca hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonları kapsayarak bütüncül bir değerlendirme yapma olanağı sunar. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda GADS'ın özellikle lezyon sayısına dayalı sistemlerle karşılaştırıldığında ayrıntı düzeyinin daha düşük olabileceği ve klinik çeşitliliği tam olarak yansıtmayabileceği belirtilmiştir (62). Yine de pratik uygulanabilirliği ve standardizasyon sağlaması ile dünya genelinde en sık kullanılan akne skorlama sistemlerinden biridir.

2.1.8 Ayırıcı Tanı

Pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan AV en sık ergenlik döneminde görülmekle birlikte erişkin döneme kadar devam edebilir. Klinik tablo; komedonlar, papüller, püstüller ve nodüller farklı kombinasyonları ile karakterizedir (63). Akne, yüksek prevalansı ve toplumda yarattığı psikososyal yük nedeniyle dermatolojide önemli bir klinik sorundur. Ancak benzer klinik özellikler sergileyen birçok dermatoz bulunması sebebiyle, doğru tanının konulabilmesi için ayırıcı tanının titizlikle yapılması gerekmektedir.

Ayırıcı tanıda; lezyonların morfolojisi, dağılımı, başlangıç yaşı, seyir özellikleri ve eşlik eden sistemik bulgular dikkate alınmalıdır (64). Özellikle komedonların varlığı, AV için ayırt edici bir kriterdir. Ancak bazı durumlarda tipik lezyonların görülmemesi veya tedaviye direnç, alternatif tanıları gündeme getirebilir. AV'nin ayırıcı tanısı, benzer görünüme sahip birçok dermatoz nedeniyle dikkat gerektiren bir süreçtir. Özellikle komedonların varlığı, AV için en ayırt edici bulgu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte rozasea, perioral dermatit, folikülit, ilaçlara bağlı akneiform erüpsiyonlar ve endokrinolojik bozukluklar gibi durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Doğru tanı, hem uygun tedaviyi başlatmak hem de hastanın yaşam kalitesini yükseltmek açısından kritik öneme sahiptir.

Rozasea: Rozasea, AV ile sıklıkla karışabilen kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Eritem, telanjiektazi, papül ve püstüller ile karakterizedir. Ancak rozaseada komedonlar bulunmaz ve genellikle orta yaş erişkinlerde ortaya çıkar. Ayrıca rozasea yüzün santralinde belirgin olup sıcak, alkol veya baharatlı yiyeceklerle tetiklenebilir (43). Klinik öykü ve dermatoskopik bulgular ayırıcı tanıda önem taşır.



Şekil 3: Rozasea fotoğrafik görüntüsü

Perioral Dermatit: Perioral dermatit, özellikle genç kadınlarda sık görülen bir dermatozdur. Ağız çevresinde eritemli papülopüstüler lezyonlarla seyreder ve AV'ye benzerlik gösterebilir. Ancak bu hastalıkta komedon bulunmaz, lezyonlar tipik olarak perioral bölgede sınırlıdır ve sıklıkla topikal kortikosteroid kullanımına bağlı olarak gelişir (65). Şekil 4: Perioral dermatit



Şekil 4: Perioral dermatit fotoğrafik görüntüsü

Folikülit ve gram negatif folikülit: Bakteriyel veya fungal folikülitler de AV ile karıştırılabilir. Folikülitte lezyonlar genellikle monomorfik olup foliküler yerleşimlidir. Akneye özgü komedonların yokluğu ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur. Mikrobiyolojik kültür veya KOH incelemesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olur (66). Öte yandan, uzun süreli antibiyotik tedavisi alan AV hastalarında gram-negatif folikülit gelişebilir. Klinik olarak AV alevlenmesini taklit eder; ancak etkenin bakteriyolojik inceleme ile gösterilmesi tanıyı kesinleştirir (67).

İlaçlara bağlı akneiform erupsiyonlar: Bazı sistemik ilaçlar, AV'ye benzer erüpsiyonlara yol açabilir. Kortikosteroidler, lityum, antiepileptikler ve izoniazid bunların başında gelmektedir. Bu durumda lezyonlar ani başlangıçlı, monomorfik ve sıklıkla gövdede yoğunlaşmış şekilde ortaya çıkar. AV'den farklı olarak komedon bulunmaz ve ilaç kesildiğinde erüpsiyonlar gerileme eğilimi gösterir (68).

Endokrinolojik ve sistemik hastalıklarla ilişkili akneiform lezyonlar: Polikistik over sendromu başta olmak üzere hiperandrojenizm ile seyreden endokrinopatilerde AV benzeri lezyonlar sık görülür. Bu olgularda akneye sebore, hirsutizm, menstrüel düzensizlik gibi bulgular eşlik eder. Ayrıca sürrenal tümörler veya konjenital adrenal hiperplazi gibi durumlarda da akneiform lezyonlar gözlenebilir. Bu nedenle akne benzeri bulguların sistemik değerlendirmesi önemlidir (69).

Diğer dermatozlar: Keratosis pilaris, milia, molluskum kontagiozum ve bazı viral ekzantemler de AV ile karıştırılabilir. Bu lezyonların tipik morfolojileri ve dağılım paternleri ayırıcı tanıya yardımcıdır. Örneğin, keratosis pilaris özellikle üst kolda foliküler bazlı keratotik papüllerle seyrederken; milia küçük beyaz kistik yapılar olarak gözlenir (64).



Şekil 5: Keratozis pilaris fotoğrafik görüntüsü



Şekil 6: Milia fotoğrafik görüntüsü



Şekil 7: Molluskum kontagiozum fotoğrafik görüntüsü

2.2 DİĞER AKNE TÜRLERİ

2.2.1 İnfantil Akne

Genellikle 3 ila 6 ay arasında görülen bir AV türü olan infantil akne 16. aya kadar da görülebilmektedir. Nadir ancak klinik olarak tanınması önemli olan bir AV türüdür. Bu dönem aknesi, ergenlik aknesi ile benzer patofizyolojik mekanizmalara sahip olmakla birlikte, hormonal ve genetik faktörlerin ön planda olduğu farklı bir fenotip olarak kabul edilir (70).

Sıklıkla komedon, papül veya püstül şeklinde izlenmekle birlikte nadir de olsa skarlaşmaya neden olan nodül veya kistik lezyonlar halinde görülebilmektedir. En sık etkilenen bölge yüz olup burada da yanaklar en sık etkilenen bölgedir (71).

Hastalık çoğunlukla hafif ve orta şiddette görülmekle birlikte 2 yaşa kadar kendiliğinden gerilemektedir. Çok az bir kısmı adölesan döneme geçişte devam edebilmektedir. Mikrobiyal kolonizasyon, genetik yatkınlık ve hiperandrojenizm patofizyolojisinde yer almaktadır. Hastaların hiperandrojenizm açısından tetkik edilmesi gerekmektedir.

2.2.2 Orta Çocukluk Aknesi

Orta çocukluk aknesi 1 ila 7 yaş arasında görülen ve genellikle yüz bölgesinde görülmekle birlikte nadiren gövdede de izlenebilmektedir. Bu yaş aralığında AV nadir görülen bir hastalıktır ve sıklıkla hiperandrojenizm ile ilişkilidir. Sürrenal bezlerin neonatal dönemden başlayıp yaşamın 1. yılına kadar androjen salgılaması ve 7 yaşına kadar inaktif kalması nedeniyle bu hastalığın görüldüğü kişiler hiperandrojenizm açısından tetkik edilmelidir (72).

2.2.3 Preadölesan Akne

7 ila 12 yaş arasında yani ergenlik öncesi dönemde görülen AV hastalığına preadölesan akne adı verilmektedir. İnfantil akne ve orta çocukluk aknesi gibi preadölesan akne de sıklıkla yüz bölgesinde görülmekte fakat diğerlerinden farklı olarak alın bölgesinde daha sıklıkla izlenmektedir. Yüzün diğer bölgelerinde boyun ve gövdede de hastalık görülebilmektedir. Bu dönemde görülen AV, hormonal değişimlerin başlaması ve erken adrenarş ile ilişkilidir, çoğu zaman hafif ila orta şiddette seyreder

(70,73). Yine de geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ve polikistik over sendromu benzeri hiperandrojenik hastalıklar da akılda tutulmalıdır (74).

2.2.4 Akne Konglobata

Akne konglobata, nadir fakat şiddetli ve kronik inflamatuvar bir AV formudur. Genellikle erkeklerde, 18–30 yaş arasında görülür ve tedaviye dirençli, nodül, kist, apse ve geniş skarlar ile karakterizedir. Yüz bölgesi, kalça, uyluk, üst kol gibi vücudun birçok yerinde görülebilmektedir. Pürülan, kötü kokulu içeriğe sahip kistler cilde açılabilmektedir. Akne konglobata, diğer akne türlerinden farklı olarak derin inflamasyon ve sistemik komplikasyon riski ile öne çıkar (69,10).

Hidradenitis süpürativa, dissekan sellülit ve pilonidal kist ile birlikte foliküler oklüzyon tetradının bir parçası olabileceği gibi sinovit, püstülozis, hiperostozis ve osteitis ile birlikte SAPHO sendromunun bir parçası olarak da görülebilmektedir. İzole olarak da ortaya çıkabilmektedir (75).

2.2.5 Akne Fulminans

Akne fulminans , sıklıkla genç ergen erkekleri etkileyen, ani başlangıçlı, şiddetli inflamatuar AV formudur. Klinik olarak ağrılı nodül ve plakların hızla süpüratif, ülseratif hatta hemorajik lezyonlara dönüşmesi ile ortaya çıkar. Ateş, halsizlik, artralji ve miyalji gibi semptomlarla birlikteliği bulunabilmektedir (76). Spontan gelişebilmekte veya izotretinoin tedavisinden sonra ortaya çıkabilmektedir (77). Etiyolojide genetik temeli olabileceği öne sürülmüş fakat henüz kanıtlanmamıştır.

Osteolitik kemik lezyonları, skleroz veya hiperostosiz gibi kemik lezyonları ile birlikteliği bulunabilir. Tedavide kortikosteroidler ve izotretinoin kombinasyonu temel yaklaşımı oluşturur. Erken girişim, skar oluşumunu ve komplikasyonları azaltır (76).

2.2.6 Akne Tarda

Kadınlarda daha sık izlenen akne tarda (AT) yetişkinlik dönemi aknesi olarak tanımlanabilir. Kendi içerisinde adölesan dönemde ortaya çıkıp yetişkinlikte devam eden persistan AT, direkt yetişkinlik döneminde ortaya çıkan geç AT veya adölesan dönemde ortaya çıkıp hastalıksız bir dönem geçirildikten sonra yetişkinlik döneminde

tekrar ortaya çıkan rekürrens AT olarak üç gruba ayrılabilir (78). Sıklıkla çene ve ağız çevresi gibi yüz bölgesinin alt kısmını etkilemekle birlikte erkeklerde görüldüğünde gövde tutulumu daha fazla olabilmektedir (79).

Hiperandrojenizm ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Polikistik over sendromu, hirsutizm, androjenik alopesi ile birlikteliği görülebilmektedir (80). Tedavide AV tedavisi ile benzer topikal ve/veya sistemik tedavi verilmektedir.

2.2.7 Akne Ekskoriye

Fransızcada genç kız aknesi anlamına gelen ‘’*acné excoriée des jeunes filles*’’ teriminden ortaya çıkan akne ekskoriye adından da anlaşılacağı üzere genç kızlarda ve tipik olarak yüz bölgesinde ortaya çıkmaktadır. Kaşıma, sıkma gibi manipülasyonlarla eritem, erozyon ve skarlaşma gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Hastalar genellikle lezyona uyguladıkları manipülasyonu itiraf etmektedir (81).

Akne ekskoriye prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte; tabloya sıklıkla depresyon, anksiyete, beden dismorfik bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği literatürde yer almaktadır. (82). Psikiyatrik komorbidite varlığında nüks ve kötüleşme riski artar; bu nedenle uzun süreli takip ve gerekirse tekrar psikoterapi/ilaç desteği gerekebilir. Psikiyatri ile erken ve doğrudan işbirliği yapılması çoğu zaman biyomedikal tedaviden daha belirleyici olabilir.

Sosyal medya kaynaklarının beden algısını etkilediği, dolayısıyla genç hastalarda tetikleyici rol oynayabileceği güncel literatürde tartışılmaktadır; bu konuda hasta eğitimi önemlidir (83).

2.2.8 Sterioid Aknesi

Steroid ilişkili AV ya da diğer adıyla steroid aknesi sistemik veya lokal kortikosteroidler ya da anabolik androjenik steroidlere maruziyet sonucunda ortaya çıkan bir tablodur. Klinik görünüm tipik olarak papül ve püstüller ile karakterizedir. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerde görülmekle birlikte yüz daha az etkilenebilir. Kortikosteroidlerin yüksek düzeyde dolaşıma girmesi veya kronik lokal uygulanması akneiform reaksiyon riskini artırır (75,84).

Lezyonlar steroid başlandıktan sonra günler haftalar içinde ortaya çıkabilir. Topikal steroid uygulaması lokalize akneiform lezyonlara yol açabilir. Bu nedenle tanıda anamnez büyük önem taşımaktadır.

Tedavide ilk ve en önemli basamak anabolik steroid ve/veya sistemik veya lokal olarak uygulanan kortikosteroid tedavisinin sonlandırılması veya azaltılmasıdır. Sonrasında ise topikal ve sistemik AV tedavisi uygulanabilir (84).

2.2.9 İlaç İlişkili Akne

İlaç ilişkili akneiform döküntü, AV'yii taklit eden genellikle komedon, püstül, kist veya nodüler lezyonlarla seyreden bir grup deri reaksiyonunu ifade eder. Bu lezyonlar sıklıkla ilaç başlatılmasını takiben günler, haftalar içinde ortaya çıkar ve etiyolojik ajan kesildiğinde çoğunlukla geriler (85).

Lityum, izoniyazid, bazı antikonvülzanlar, brom, iyot ve klorobenzen gibi halojenler , bazı nöropsikotrop ilaçlar ve bazı tirozinkinaz inhibitörleri gibi hedefe yönelik ilaçlar sonucunda oluşabildiği bilinmektedir (85,86).

Steroid ilişkili aknede ve akne ekskoriyede olduğu gibi burda da anamnez önemli yer tutmaktadır. Tedavide ilk basamak kullanılan ilacın bırakılması, azaltılması veya değiştirilmesidir.

2.3 TEDAVİ

Akne vulgaris, patogenezinde birden fazla mekanizmanın rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sebum üretiminin artışı, foliküler epitelde keratinizasyon bozukluğu, *C. Acnes* kolonizasyonu ve buna bağlı inflamatuvar yanıt, hastalığın temel biyolojik süreçlerini oluşturur (63). Bu çok boyutlu etiyopatogenez, tedavi seçeneklerinin de geniş ve kombinasyon odaklı olmasını gerekli kılmaktadır.

Tedavi stratejileri; hastalığın şiddeti, klinik bulguları, hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden sistemik hastalıkları ve önceki tedavi öyküsünü dikkate alarak planlanmalıdır. Genel olarak tedavi seçenekleri topikal ajanlar, sistemik antibiyotikler, oral retinoidler, hormonal tedaviler ve fiziksel girişimler olmak üzere farklı gruplar altında incelenebilir.

2.3.1 Topikal tedaviler

Topikal tedaviler, hafif ve orta şiddetli akne olgularında birinci basamak yaklaşımı oluşturmaktadır. Ayrıca sistemik tedavi gören hastalarda kombine tedavinin parçası olarak da kullanılmaktadır.

Topikal retinoidler (tretinoin, adapalen, tazaroten): Retinoidler, keratinizasyon sürecini düzenleyerek komedon oluşumunu engeller. Ayrıca inflamatuvar süreçleri baskılayıcı etkileri vardır. İlk haftalarda irritasyon ve eritem gelişebileceğinden tedaviye düşük dozla başlanması önerilir. Adapalen, daha iyi tolere edilmesi nedeniyle adölesan hastalarda sık tercih edilmektedir (87).

Benzoil peroksit: Güçlü antibakteriyel etkiye sahip olup *C. acnes*'in direnç gelişimini engeller. Tek başına veya antibiyotiklerle kombine kullanılabilir. En sık görülen yan etkisi irritasyon ve cilt kuruluğudur (88).

Topikal antibiyotikler (klindamisin, eritromisin): Antiinflamatuvar etkileri de bulunan bu ajanlar tek başına kullanılmamalı, mutlaka benzoil peroksit ile kombine edilmelidir. Bu şekilde direnç gelişimi önemli ölçüde engellenebilir (89).

Azelaik asit: Hem antimikrobiyal hem de komedonolitik özellik gösterir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyonun azaltılmasında da etkilidir. Gebelerde ve emzirenlerde güvenle kullanılabilmesi önemli avantajıdır (89).

Diğer topikal ajanlar: Dapson jel, özellikle inflamatuvar aknede tercih edilebilecek yeni bir seçenektir. Antiinflamatuvar etkisi öne çıkmaktadır (90).

2.3.2 Sistemik antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler orta ve ağır şiddetli papülopüstüler AV'de, özellikle gövde tutulumu olan olgularda endikedir. Antibiyotik tedavisi 3–6 ayı geçmemeli, tedavi mutlaka topikal retinoid ve/veya benzoil peroksit ile kombine edilmelidir. Hem antibakteriyel hem de antiinflamatuar etkilerinden dolayı ilk tercih edilecek antibiyotik grubu tetrasiklin grubu olmakla birlikte terasiklin grubunun yetersiz kaldığı veya kontraendike olduğu durumlarda makrolid grubu antibiyotikler de tercih edilebilmektedir (68).

2.3.3 Oral retinoidler

Oral izotretinoin (13-cis-retinoik asit), şiddetli ve dirençli nodüler AV tedavisinde FDA tarafından onaylanmış olan ve AV patogenezindeki dört temel basamağın (sebum üretimi, foliküler hiperkeratinizasyon, *C. Acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon) tamamına etki edebilen tek terapötik ajandır (10,43). İzotretinoin, sebase bezlerin hacmini ve sekresyonunu radikal düzeyde azaltarak hem cilt yüzeyindeki hem de pilosebase ünite kanallarındaki mikrobiyota yoğunluğunu dolaylı olarak düşürür. Ayrıca sebosit apoptozunu indükleyerek sebum üretimini en etkin şekilde baskılayan ilaç olarak kabul edilmektedir (91).

İlacın antiinflamatuar etkisi, AV hastalarında artmış olan TLR-2 ekspresyonlarını normalize etmesi ve monositler tarafından salınan proinflamatuar sitokin (IL-1, IL-6) üretimini azaltması ile açıklanmaktadır (92). Bu çok yönlü etki mekanizması sayesinde izotretinoin, AV tedavisinde uzun süreli remisyon ve kür sağlayabilen en güçlü seçenek konumundadır (93). Skar oluşumunu da matriks metalloproteinazlarının (MMP-9 ve MMP-13) aktivitelerini baskılayarak azaltır (94).

2.3.3.1 Oral izotretinoin tedavi endikasyonları: Oral izotretinoin tedavisine başlama kararı, literatürde ve güncel klinik rehberlerde yalnızca AV lezyonlarının kantitatif yoğunluğuna veya objektif şiddet derecelendirmelerine dayalı bir süreç olarak tanımlanmamaktadır. Bu terapötik ajanın endikasyon spektrumu; lezyon yükünün ötesinde, hastalığın kalıcı fiziksel sekelleri olan atrofik veya hipertrofik skar oluşumu, hastanın yaşam kalitesini ve ruhsal sağlığını tehdit eden psikososyal morbidite düzeyleri ve daha önce uygulanan konvansiyonel sistemik tedavilere karşı gelişen dirençli seyir gibi çok boyutlu parametreler esas alınarak şekillenmektedir.

Özellikle skar riski yüksek olan ve klinik şiddeti orta derece olsa dahi hastada ciddi psikolojik stres yaratan vakalarda, erken dönemde izotretinoin seçeneği öncelikli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (95). Oral izotretinoin tedavi endikasyonları bazı çerçeveler ile sınırlandırılmış olup aşağıda detaylı olarak belirtilmiştir;

2.3.3.1.1 Şiddetli ve nodülokistik akne: Yüz ve gövdede derin yerleşimli, ağrılı ve inflamatuvar nodüllerle seyreden hastalar. GADS Skoru: Genellikle GADS skorunun 19 ve üzeri (orta-şiddetli ve şiddetli) olduğu durumlar.

2.3.3.1.2 Konvansiyonel tedaviye dirençli olgu: En az 3-6 ay boyunca kullanılan uygun dozda sistemik antibiyotik ve topikal kombine tedavilere rağmen yeterli klinik yanıt alınamayan orta şiddetteki akneler. Tedavi bırakıldıktan kısa süre sonra hızla relaps gösteren durumlar.

2.3.3.1.3 Skar oluşumu ve skar riski: Aknenin fiziksel olarak kalıcı çukurlar (atrofik skarlar) veya kabarıklıklar (keloid/hipertrofik skarlar) bırakmaya başladığı hastalar. Henüz skar oluşmasa bile, hastanın aile öyküsünde "şiddetli akne ve skar" geçmişi varsa, erken müdahale amacıyla izotretinoin tercih edilebilir.

2.3.3.1.4 Ciddi psikososyal morbidite: Akne şiddeti klinik olarak "hafif" veya "orta" olsa bile; hastanın sosyal hayatını ciddi şekilde kısıtlayan, depresyona, özgüven kaybına veya vücut dismorfik bozukluğuna yol açan durumlar.

2.3.3.1.5 Özel akne tipleri ve durumlar: Gram-negatif folikülit: Antibiyotik tedavisi sırasında gelişen durumlar.

- **Standart başlangıç dozu:** Genellikle tedaviye günlük 0,5 – 1,0 mg/kg dozunda başlanması önerilir. Örneğin, 60 kg ağırlığındaki bir hasta için bu doz günlük 30 mg ile 60 mg arasında değişebilir.
- **Düşük doz başlangıcı:** Çok şiddetli inflamatuvar aknesi olan veya "akne fulminans" riski taşıyan hastalarda, başlangıçta lezyonların daha fazla alevlenmesini önlemek amacıyla tedaviye daha düşük dozlarla (0,2 – 0,3 mg/kg/gün) başlanması tercih edilebilir. Bu tip durumlarda bazen düşük doz izotretinoin tedavisine sistemik steroidler de eşlik edebilir (96).
- **Kümülatif doz hedefi:** İzotretinoin tedavisinde asıl hedef, günlük dozdan ziyade tedavinin sonunda ulaşılan toplam miktardır. Nüks riskini en aza indirmek için genellikle toplamda 120 – 150 mg/kg kümülatif doza ulaşılması hedeflenir. Güncel yaklaşımlarda, hastanın klinik yanıtına göre bu kümülatif dozun üzerine çıkılması da (150 mg/kg ve üzeri) mümkündür.(10,97)
- **Güvenlik izlemi ve yan etki yönetimi:** İzotretinoin tedavisi, ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle sıkı bir monitörizasyon gerektirir.

2.3.3.2 Oral izotretinoin tedavisi istenmeyen etkiler: Oral izotretinoin, sistemik bir retinoid olması nedeniyle çeşitli biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde sapmalara yol açabilir. Bu değişikliklerin yönetimi, tedavinin devamlılığı ve hasta güvenliği açısından kritik öneme sahiptir (97). Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin oral izotretinoin ile eş zamanlı kullanımı, sinerjistik etkiyle intrakraniyal basınç artışına ve dolayısıyla psödotümör serebri gelişimine zemin hazırlayabileceğinden, bu kombinasyondan kesinlikle kaçınılmalıdır. (96,98)

2.3.3.2.1 Teratojenite ve izotretinoin embriyopatisi: Oral izotretinoin, insanlarda bilinen en güçlü teratojenik ajanlardan biridir ve FDA gebelik kategorisi "X" (gebelikte kesinlikle kontrendike) grubunda yer almaktadır. İlacın teratojenik etkisi doz bağımlı değildir; tedavi sırasında gerçekleşen tek bir maruziyet bile ciddi fetal malformasyonlara yol açabilir (99).

Retinoidlerin embriyo üzerindeki etkisi; nöral krest hücre göçünün bozulması, homeobox (HOX) gen ekspresyonunun değişmesi ve hücresel apopitozun indüklenmesi ile açıklanmaktadır. Maruz kalan gebeliklerin yaklaşık %20-30'unda görülen karakteristik malformasyonlar şunlardır;

- **Kraniofasiyal anomaliler:** Mikrotia (küçük kulak), anotia (kulak yokluğu), dar dış kulak yolu ve yarık damak.
- **Kardiyovasküler defektler:** Fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu ve ventriküler septal defektler.
- **Merkezi Sinir Sistemi anomalileri:** Hidrosefali, mikrosefali ve serebellar malformasyonlar.
- **Timus anomalileri:** Timik aplazi veya hipoplazi.

2.3.3.2.2 Karaciğer fonksiyon testleri değişiklikleri: İzotretinoin karaciğerde metabolize edildiğinden, hastaların yaklaşık %15-20'sinde serum transaminaz (ALT, AST) düzeylerinde hafif ve geçici yükselmeler saptanabilir. Bu artışlar genellikle tedavinin ilk 2-4 haftasında pik yapar ve vücudun ilaca adaptasyonuyla normal sınırlara geriler. Transaminaz düzeyleri Normal Üst Sınırın (NÜS) 3 katından az ise tedaviye devam edilir. 3-5 kat arası artışlarda doz azaltımı, 5 katı aşan durumlarda ise hepatotoksisite riski nedeniyle tedavinin kesilmesi önerilir (96).

2.3.3.2.3 Lipid profili değişiklikleri: Retinoidler, karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezini artırıp lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak hiperlipidemiye yol açabilir. Hastaların %25-45'inde trigliserid, %10-30'unda ise kolesterol yükseklikleri gözlenir. En dikkat edilmesi gereken parametre hipertrigliseridemidir. Serum trigliserid düzeyinin >800 mg/dL üzerine çıkması, nadir fakat yaşamı tehdit edebilen akut pankreatit riskiyle ilişkilidir. Trigliserid düzeyleri <500 mg/dL ise diyete devam edilir; 500-800 mg/dL arasında doz azaltımı veya anti-lipidemik tedavi düşünülür.

2.3.3.2.4 Kas-iskelet sistemi istenmeyen etkiler: Oral izotretinoin tedavisi sırasında kas-iskelet sistemine ait istenmeyen etkiler oldukça sık görülmekte olup, hastaların yaklaşık %15−50'sini etkilemektedir. Bu semptomlar genellikle doz bağımlıdır ve tedavinin kesilmesiyle veya doz azaltımıyla geri dönüşümlüdür. İstenmeyen kas-iskelet sistemi yan etkilerinden bazıları aşağıda belirtilmiştir;

- **Miyalji ve artralji:** En sık bildirilen semptomlardır. Özellikle sırt ağrısı, hastaların yaklaşık %30'unda gözlenir. Şikayetler genellikle tedavinin ilk haftalarında başlar. Yoğun fiziksel aktivite ve ağır egzersiz yapan bireylerde bu semptomların daha şiddetli seyredebileceğini ve rabdomiyoliz riskine karşı dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.
- **Kemik değişiklikleri ve hiperostozis:** Uzun süreli veya yüksek doz retinoid kullanımı; prematüre epifiz kapanması, kemik ekzositozları ve "Diffüz İdiyopatik İskelet Hiperostozisi" (DISH) benzeri değişikliklere yol açabilir.
- **Prematüre epifiz kapanması:** Özellikle büyüme çağındaki çocuk ve adölesanlarda en ciddi iskelet sistemi yan etkisidir. Standart akne dozlarında ve süresinde bu risk oldukça düşüktür; ancak tedavi öncesi büyüme potansiyelinin değerlendirilmesi önerilir.
- **Kreatinin kinaz (CK) yüksekliği:** Özellikle yoğun fiziksel aktivite gösteren hastalarda CK düzeyleri düzenli takip edilmelidir. CK düzeyinin NÜS'ün 5 katından fazla yükseldiği durumlarda; tedaviye 1 ay ara verilmesi veya dozun %50 oranında azaltılarak takibi önerilir. Bu hastalarda rabdomiyoliz riskine karşı agresif hidrasyon (2,5-3 L/gün) sağlanmalı ve ağır sportif faaliyetlerden kaçınılmalıdır (100).

2.3.3.2.5 Hematolojik değişiklikler: Nadiren de olsa lökopeni, nötropeni, anemi ve trombosit sayısında değişiklikler (trombositopeni veya trombositoz) saptanabilir. Bu değişiklikler genellikle klinik olarak anlamlı değildir ve tedavi kesildiğinde hızla düzelir.

Oral izotretinoin tedavisinde güncel konsensüs raporları, risk faktörü olmayan sağlıklı bireylerde laboratuvar izleminin şu şekilde yapılmasını önermektedir:

- **Bazal:** Tam kan sayımı ve lipid paneli.
- **1. ve 2. Ay:** Değerlerin pik yaptığı dönem olması nedeniyle rutin kontrol.
- **Takip:** Eğer 2. ay sonuçları normal ise ve doz artırımı yapılmayacaksa, sonraki aylarda rutin kontrol gerekliliği tartışmalıdır; ancak klinik şüphe durumunda tekrarlanmalıdır.

Tablo 4: Oral izotretinoin tedavi sürecinde laboratuvar takip tablosu

Parametreler	Başlangıç (Bazal)	1. Ay	2. Ay	5. Ay
Hemogram	X	-	-	-
ALT / AST	X	-	X	X
GGT / LDH	X	-	X	X
Kolesterol / Trigliserit / LDL	X	-	X	X
B-hCG (Kadınlarda)	X	X	X	X
Üre / Kreatinin	X	-	X	X
Kreatin Kinaz (CK)*	X	X*	X*	-

***X:** Tetkikin yapılması gereken dönemleri ifade eder. **-:** Rutin izlemde tetkikin gerekli olmadığını ifade eder. **(*) CK**: Sadece ağır egzersiz yapan veya kas ağrısı tarifleyen hastalarda takip edilmelidir.*

2.3.3.2.6 Mukokütanöz istenmeyen etkiler: Oral izotretinoin tedavisinin en karakteristik yan etkileri deri ve mukozalarda izlenmektedir. Bu etkiler ilacın sebase bez aktivitesini baskılaması, epidermal farklılaşmayı değiştirmesi ve deri bariyer fonksiyonlarını modifiye etmesiyle doğrudan ilişkilidir (101). Mukokutanöz sistemde oluşan istenmeyen etkilerden bazıları aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır;

- **Keilit:** İzotretinoin kullanan hastaların neredeyse %100'ünde görülen en erken ve en sık yan etkidir. Dudaklarda eritem, deskuamasyon ve ağrılı fissürlerle karakterizedir. Keilitin şiddeti genellikle günlük dozla koreledir ve tedavinin etkinliğinin bir göstergesi olarak da kabul edilebilir.
- **Kserozis ve retinoid dermatiti:** Sebum üretiminin azalmasına bağlı olarak gelişen jeneralize cilt kuruluğu hastaların %40-50'sini etkiler. Özellikle kol ve bacakların ekstansör yüzlerinde eritemli, skuamlı ve kaşıntılı plaklarla seyreden "retinoid dermatiti" gelişebilir. Deri bariyerinin zayıflaması sonucu transepidermal su kaybı artar ve cilt frajilitesi belirginleşir.
- **Burun mukozası kuruluğu ve epistaksis:** Nazal mukozanın kuruması sonucu kurutlanma ve buna ikincil gelişen hafif seyirli burun kanamaları sık görülür. Hastaların yaklaşık %30-40'ında gözlenen bu durum, genellikle nazal nemlendiricilerle kontrol altına alınabilir.
- **Fotosensitivite:** Retinoidler stratum korneumu incelterek cildin ultraviyole radyasyona karşı duyarlılığını artırır. Bu durum tedavi süresince güneş yanığı riskini arttırır. Tedavi süresince geniş spektrumlu güneş koruyucuların kullanımının ve direkt güneş maruziyetinden kaçınılmasının önemi vurgulanmaktadır.
- **Akne alevlenmesi:** Tedavinin ilk 2-4 haftasında lezyonlarda geçici bir artış görülebilir. Özellikle makrokomedonları ve çok sayıda inflamatuar nodülü olan hastalarda risk daha yüksektir. Bu alevlenmeleri önlemek adına tedaviye düşük dozlarla başlanması veya gerekirse sistemik steroid eklenmesi önerilir.
- **Diğer kütanöz bulgular:**
    - Avuç içi ve ayak tabanında soyulma (deskuamasyon)
    - Paronişi ve piyojenik granülom benzeri lezyonlar
    - Yüz eritemi
    - Telojen effluvium

2.3.3.2.7 Gastrointestinal sistem istenmeyen etkiler: Oral izotretinoin kullanımı sırasında en sık görülen gastrointestinal sistem (GİS) bulgusu, hastaların yaklaşık %15-20'sinde saptanan geçici transaminaz (ALT, AST) yükseklikleridir. Literatürde izotretinoin ile inflamatuar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit ve Crohn) arasındaki

ilişki uzun süre tartışılmış olsa da; güncel meta-analizler bu durumun kanıtlanmış bir risk artışı yaratmadığını, ancak semptomatik hastalarda dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır.

2.3.3.2.8 Psikiyatrik istenmeyen etkiler: Oral izotretinoin kullanımı ile psikiyatrik semptomlar (depresyon, anksiyete, irritabilite ve intihar düşüncesi) arasındaki ilişki literatürde uzun yıllardır tartışmalı bir konudur. Bazı olgu sunumları ve retrospektif çalışmalar ilacın doğrudan nöropsikiyatrik yan etkilere yol açabileceğini öne sürse de; geniş ölçekli prospektif çalışmalar ve meta-analizler bu bulguları tutarlı bir şekilde desteklememektedir. AV'nin kendisinin yarattığı psikososyal yükün ve vücut dismorfik bozukluğunun, tedaviyle ilişkili sanılan psikiyatrik semptomların temel kaynağı olabileceği vurgulanmaktadır (96).

2.3.3.2.9 Yara iyileşmesi ve cilt frajilitesi üzerine istenmeyen etkiler: İzotretinoin, epidermal farklılaşmayı etkileyerek deri bariyerini zayıflatır ve cilt frajilitesini artırır. Bu durum, yara iyileşme süreçlerinde gecikmelere ve anormal skar dokusu oluşumuna zemin hazırlayabilir.

- **Re-epitelizasyon üzerine etkiler:** İlaç, keratinosit proliferasyonunu ve migrasyonunu baskılayarak yüzeyel yaraların iyileşme süresini uzatabilir.
- **Cerrahi ve kozmetik girişimler:** Geleneksel olarak, izotretinoin tedavisi alan veya tedaviyi yeni bitirmiş hastalarda; dermabrazyon, agresif kimyasal peeling ve ablatif lazer gibi girişimler için 6−12 ay beklenmesi önerilmektedir (96). Ancak güncel konsensüs raporları, yüzeyel işlemlerin (düşük enerjili lazerler, mikroiğneleme vb.) güvenli olabileceğini belirtse de; yüksek riskli cerrahi işlemler için bekleme süresine sadık kalınması tavsiye edilir.

2.3.3.2.10 Oküler sistem istenmeyen etkiler: İzotretinoin, meibomius bezlerinin fonksiyonunu baskılayarak gözyaşı filmi stabilitesini bozar. En sık görülen yan etki olan kseroftalmi, hastaların çoğunda doz bağımlı olarak gelişir ve suni gözyaşı damlaları ile yönetilebilir. Ayrıca blefarokonjonktivit, kontakt lens intoleransı ve kornea opasiteleri görülebilir. Daha nadir fakat klinik olarak önemli bir yan etki

olan niktalopi (gece körlüğü), rodopsin rejenerasyonu üzerindeki inhibitör etki nedeniyle oluşabilir ve hastaların gece sürüşü gibi aktiviteler sırasında dikkatli olmaları önerilir.

2.3.3.2.11 Nörolojik istenmeyen etkiler: En sık bildirilen nörolojik semptom non-spesifik baş ağrısıdır. Ancak, izotretinoin tedavisinin en ciddi nörolojik komplikasyonu psödotümör serebri (idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon)'dir. Bu durum, özellikle tetrasiklin grubu antibiyotiklerle eş zamanlı kullanımda sinerjistik bir risk artışı gösterir. Şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bulanıklığı şikayeti olan hastalarda papil ödem varlığı mutlaka araştırılmalı ve şüphe durumunda tedavi derhal kesilmelidir.

2.3.3.2.12 Nadir görülen diğer istenmeyen etkiler:

- **Dermatolojik:** Piyojenik granülom benzeri lezyonlar, paronişi, telojen efluvium ve aşırı granülasyon dokusu oluşumu.
- **Endokrin ve Metabolik:** Jinekomasti, adet düzensizlikleri ve nadiren görülen tiroid fonksiyon testi değişiklikleri.
- **Ürogenital:** Üretrait ve hematüri
- **İşitme:** Nadiren geri dönüşümlü veya kalıcı olabilen işitme kaybı ve tinnitus.

2.3.4 Hormonal Tedaviler

Özellikle kadın hastalarda, hiperandrojenizm ile ilişkili akne olgularında ve premenstrüel dönemde alevlenen aknede östrojen ve antiandrojenik progestin içeren kombine oral kontraseptifler, androjen reseptörlerini bloke eden ve aldosteronu antagonize etmesi nedeniyle sebum sekresyonunu azaltan spironolakton, antiandrojenik özellikleri bulunan flutamid ve siprotoren asetat gibi ilaçlar kullanılabilmektedir (69).

2.3.5 Fiziksel ve Yardımcı Tedaviler

Salisilik asit ve glikolik asit ile yapılan peelingler, komedonolitik ve leke giderici özellikleri ile tedavide kullanılabilir ajanlardır (102). Ayrıca fotodinamik terapi ve

mavi ışık, *C. acnes*'in porfirinlerini hedefleyerek antibakteriyel etki oluşturabilir. Ancak etkinlik düzeyi sistemik tedavilere göre düşüktür (103). Özellikle nodülokistik lezyonlarda inflamasyonu hızla azaltarak ağrı ve şişliği geriletebilen intralezyonel steroid uygulaması da yardımcı tedaviler arasında bulunmaktadır.

Bütün bu tedavilerin yanı sıra cilt bakımı, temizliği, psikososyal destek ve diyet uygulanması da hem tedavi etkinliğini artırmak hem de yaşam kalitesini iyileştirmek açısından önem arz etmektedir.

2.4 ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLER VE KATELİSİDİN

Doğada filogenetik olarak çok farklı organizmaların doğuştan gelen bağışıklık sisteminin evrimsel olarak korunmuş temel bir bileşeni olan Antimikrobiyal Peptidler (AMP), patojenlere karşı oluşturulan ilk savunma hattının en kritik oyuncularından biridir. Literatürde "doğal antibiyotikler" olarak da adlandırılan bu moleküller, cilt bütünlüğünün korunmasında ve mikrobiyal homeostazın sağlanmasında anahtar rol oynar (105,109).

AMP'ler sadece "doğal antibiyotikler" değil, aynı zamanda sistemik bağışıklık yanıtının orkestra şefleridir. Nötrofiller, monositler ve T-hücreleri için kemotaktik bir ajan olarak işlev görerek immün hücrelerin enfeksiyon odağına göçünü sağlarlar. Ayrıca makrofajların fagositoz kapasitesini artırarak patojen eliminasyonunu hızlandırırlar. Lipopolisakkarit (LPS) gibi proinflamatuar bakteriyel bileşenlere doğrudan bağlanarak nötralize ederler. Bu sayede, enfeksiyon sırasında gelişebilecek aşırı sitokin salınımını ve kontrolsüz doku hasarını baskılayarak homeostazı korurlar.

AMP'lerin patojenler üzerindeki mikrobisidal etkinliği, tek bir yolaktan ziyade, mikroorganizmanın türüne ve peptidin yapısal özelliklerine bağlı olarak gelişen kompleks ve çok odaklı süreçleri kapsar. Bu mekanizmalar temel olarak membran hedefli ve hücre içi hedefli olmak üzere iki ana kategoride incelenebilir (106,107).

- **Membran üzerindeki doğrudan etkiler:** Patojen membranının yapısal bütünlüğünü hedef alan AMP'ler, fizikokimyasal etkileşimler yoluyla aşağıdaki süreçleri tetikler;
    - **Membran disregülasyonu ve permeabilizasyon:** AMP'ler, bakteri membranındaki anyonik lipidlerle elektrostatik olarak etkileşime girerek membran düzenini bozar. Bu süreç; "Halı Modeli", "Toroidal Por"

veya "Fıçı Tahtası" modelleri aracılığıyla membranda porlar açılmasına ve sitoplazmik içeriğin sızmasına neden olur.

- **Lipid ekstraksiyonu:** Bazı peptidler, membran lipidlerini ekstre ederek membran kalınlığını azaltır ve hücrenin ozmotik dengesini imkansız hale getirir.
- **Hücre duvarı hedefleri:** Sadece plazma membranını değil, aynı zamanda hücre duvarı sentezinde kritik rol oynayan *Lipid II* gibi prekürsörlere bağlanarak hücre duvarı biyosentezini inhibe ederler.

- **Hücre içi hedefler ve metabolik müdahale:** AMP'ler, hücre membranını tamamen parçalamadan da hücre içine sızarak hayati fonksiyonları durdurabilir;
  - **Nükleik asit inhibisyonu:** Bazı peptidler sitoplazmaya girerek DNA ve RNA sentez yolaklarına müdahale eder, replikasyon veya transkripsiyonu bloke eder.
  - **Oksidatif stres indüksiyonu:** Hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine neden olarak proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidatif hasara uğramasını sağlarlar.

2.4.1 Kutanöz İmmünitede Antimikrobiyal Peptidlerin Rolü

Deri, dış dünya ile vücut arasında sadece fiziksel bir bariyer değil, aynı zamanda aktif bir immünolojik savunma organıdır. Bu savunma mekanizmasının en dinamik bileşenlerini ise keratinositler, ekrin bezler ve mast hücreleri tarafından sentezlenen AMP'ler oluşturur. Deride üretilen bu peptidler, hem doğrudan mikrobisidal etkileri hem de karmaşık immün modülasyon kapasiteleri ile kutanöz homeostazın sürdürülmesinde kritik birer efektör moleküldür (108,109).

2.4.1.1 Bariyer fonksiyonu ve mikrobiyal savunma: AMP'ler, derinin "kimyasal bariyer" katmanını oluşturur. Stratum korneum üzerinde biriken bu peptitler, deri mikrobiyotasını oluşturan kommensal mikroorganizmalarla uyum içinde çalışırken, fırsatçı patojenlerin (örneğin *Staphylococcus aureus* veya *Candida albicans*) kolonizasyonunu ve invazyonunu aktif olarak engeller (7,10).

2.4.1.2 inflamatuvar dermatozların patogenezi: AMP'lerin deri sağlığındaki merkezi rolü, ekspresyon düzeylerindeki sapmalarla daha net anlaşılmaktadır;

Eksik Ekspresyon: Atopik dermatit gibi tablolarda AMP seviyelerinin (özellikle defensinler) yetersizliği, bu hastaların sekonder bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkınlığının ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir.(8)
Aşırı Ekspresyon: AV, psoriazis ve rozasea gibi kronik inflamatuvar dermatozlarda ise AMP'lerin (özellikle LL-37) aşırı üretimi, kendi DNA/RNA molekülleriyle kompleksler oluşturarak oto-inflamatuvar süreçleri tetikleyebilmektedir.(8,11)

2.4.1.3 Yara iyileşmesi ve doku onarımı: AMP'lerin fonksiyonel spektrumu enfeksiyon kontrolünün ötesine geçer. Yara iyileşme sürecinde keratinositlerin proliferasyonunu ve göçünü uyarırlar (105). Anjiyogenezi indükleyerek doku perfüzyonunu artırırlar. MMP'lerin ekspresyonunu düzenleyerek doku remodeling sürecinde görev alırlar (51).

2.4.2 Deride bulunan temel Antimikrobiyal Peptidler

- **Dermsidin:** İnsan ter bezlerinden salınır ve ter ile cilt yüzeyine taşınır. Geniş spektrumlu antimikrobiyal etkisi ile ter yoluyla sağlanan ek bir savunma mekanizması sunar (110).
- **Ribonükleaz A Süper Ailesi:** Üretimi keratinositler tarafından yapılır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı oldukça etkilidir ve atopik dermatitte ekspresyon bozuklukları gözlenmiştir (111,112).
- **S100 Proteinleri:** Stratum korneum ve epidermiste eksprese edilir. Psoriasin (S100A7) özellikle E. coli'ye karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterir (113). Psoriasin ve koebnerisin (S100A15), psöriaziste mediatör olarak görev alırlar (114).
- ***β*-Defensinler:** İnsan *β*-defensinleri (İ *β* D) esas olarak cilt ve solunum yolu dahil olmak üzere epitel dokuları tarafından üretilir. İ *β* D'ler, mast hücrelerinin degranülasyonunu uyarır, monositler ve T hücreleri için kemotaktiktir. İ *β* D'leri hem Gram-pozitif hem de negatif bakteriler, mantarlar ve virüsler dahil olmak üzere birçok mikroorganizmaya karşı antibakteriyel aktivitelere sahiptir (115).
- **Katelisidin (LL37):** Katelisidinler hem doğrudan mikrobisidal etkiler hem de immün modülasyon kapasitesi ile epidermal savunmada merkezi bir rol oynayan peptidlerdir. İnsanda bilinen tek formu olan LL37 ile anılırlar (116). LL37, 37 aminoasit uzunluğunda, pozitif yüklü ve amfipatik bir alfa helikal peptiddir. Bu yapısı,

membranları hedef alma yeteneğini ve mikrobiyal seçiciliğini belirler. Gram negatif, gram pozitif bakterilere, bazı mantar ve virüslere karşı rol oynar (117). LL-37, sadece mikrobisidal değil, aynı zamanda güçlü bir immünmodülatördür. Monosit ve T hücrelerini kemotaktik olarak çeker, inflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikler veya düzenler (118). Rosacea ve AV hastalıklarında inflamasyonu arttırarak görev aldığı gibi dendritik hücre olgunlaşmasını, hücre göçünü ve interferon oluşumunu sağlayarak antienflamatuar etki de gösterebilir (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27/10/2025 tarihli ve 2024-KAEK-11 sayılı onayı ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim ve Planlama Kurulu'nun 17/06/2025 tarihli ve 279555759 sayılı akademik kararına istinaden gerçekleştirilmiştir.

Çalışma, etik kurul onay tarihinden itibaren SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran AV tanılı olgular üzerinde prospektif, vaka-kontrol çalışması olarak yürütülmüştür. Tüm katılımcılara çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş ve gönüllülerin imzalı "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alınmıştır. Tüm çalışma süreci, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Araştırmaya 18-35 yaş aralığında, klinik olarak AV tanısı konulmuş ve Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) skoru 19 ve üzerinde (orta veya şiddetli düzeyde) olan 51 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 51 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Çalışmanın Dışlama Kriterleri;

- Gebelik veya emzirme döneminde olanlar,
- Son 3 ay içerisinde sistemik izotretinoin veya diğer sistemik akne tedavilerini kullanmış olanlar,
- Aktif D vitamini ve/veya Omega-3 takviyesi kullananlar,
- Seboreik dermatit, rozasea ve kronik ürtiker gibi ayırıcı tanıya giren veya akneye eşlik eden kronik dermatolojik hastalığı bulunanlar,
- Aktif malignite, akut/kronik sistemik enfeksiyon veya inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar,
- İmmünsupresif tedavi alan veya immün yetmezliği bulunan bireyler.

Katılımcıların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Hasta grubunda ek olarak; hastalığın süresi (hafta) ve daha önce alınan sistemik tedaviler sorgulanmıştır.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde GADS kullanılmıştır. Bu sistemde; yüz (alın, her iki yanak, burun, çene) ve gövde (göğüs, sırtın üst kısmı) olmak üzere altı

anatomik bölge değerlendirilmiştir. Her bölgeye yaygınlık derecesine göre bir katsayı verilmiş ve lezyon tipi (komedon, papül, püstül, nodül) ile çarpılarak toplam skor hesaplanmıştır.

Klinik değerlendirme, oral izotretinoin tedavisi öncesinde ve tedavinin 3. ayında aynı uzman hekim tarafından yapılmıştır.

Kontrol grubunu, dermatoloji polikliniğine sistemik veya dermatolojik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler oluşturmuştur.

Serum katelisidin düzeylerinin analizi için; hasta grubundan tedavi öncesi (0. ay) ve tedavi takibinin 3. ayında, kontrol grubundan ise tek seferlik olacak şekilde venöz kan örnekleri alınmıştır. Her katılımcıdan bir adet jelli serum tüpüne gerçekleştirilen venöz kan alımı sonrası, kanlar 60 dakika oda sıcaklığında bekletilmiş ve ardından santrifüj cihazında 3000 RPM hızında 20 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum kısımları ependorf tüplerine alınarak numaralandırılmış ve analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir. Planlanan biyolojik materyal sayısına (toplam 153 adet) ulaşılmasıyla LL-37 düzeyleri, üretici firmanın protokolüne uygun olarak Enzim Bağlı İmmünosorbent Deney (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır. Analiz süresince 201-12-3404 katalog numaralı SUNRED BIO Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide (CAMP) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit kullanılmıştır. Kitin temin edildiği resmi yetkili satıcı olan FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic Ltd. Şti'ne ait laboratuvarda, kullanım kılavuzuna uygun şekilde gerçekleştirilen analizlerde optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlar standart eğri kullanılarak hesaplanmıştır. Kullanılan kitin analiz aralığı 0.1-30 ng/mL, hassasiyeti ise <0.05 ng/mL'dir. Elde edilen tüm sonuçlar nanogram/mililitre (ng/ml) cinsinden ifade edilmiştir.

Tablo 5: Çalışma dahilinde incelenen değişken parametreler

Demografik Özellikler • Yaş • Cinsiyet
Klinik Değerlendirme • Hastalık süresi • Global Akne Değerlendirme Skoru (GADS) • Akne tipi • Önceki sistemik tedavi
Laboratuvar Parametreleri • Hasta grubunda ilk başvuru anında ve tedavinin 3. Ayında serum katelisidin düzeyi • Kontrol grubunda ilk başvuru anında serum katelisidin düzeyi
Diğer Parametreler • Kilogram başına verilen oral izotretinoin dozu

3.1 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklem büyüklüğü, Daniel Soper'in örneklem büyüklüğü hesaplayıcısı kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmanın %80 güç (power) ve %5 Tip 1 hata (α)düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verebilmesi için, literatürdeki benzer çalışmalar ışığında etki büyüklüğü (Cohen's d) 0,5 (orta düzey) olarak saptanmıştır. Bu kriterler doğrultusunda, her grupta 51 kişi olmak üzere toplamda 102 katılımcı (51 hasta, 51 sağlıklı kontrol) ile çalışılması uygun bulunmuştur.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Shapiro–Wilk ve Kolmogorov–Smirnov testleri) incelenmiş; yapılan değerlendirme sonucunda sürekli değişkenlerin normal dağılıma uymadığı belirlenmiştir. Bu nedenle analizlerde ağırlıklı olarak parametrik olmayan (non-parametrik) istatistiksel yöntemler tercih edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli

değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS), medyan ve minimum-maksimum (Ranj) değerleri ile; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Gruplar arası demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasında ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde şu yöntemler uygulanmıştır:

İki bağımsız grubun (hasta ve kontrol) sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

İkiden fazla bağımsız grubun (akne tiplerine göre klinik skorlar vb.) karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmış, anlamlılık saptanan durumlarda farkın kaynağını belirlemek amacıyla post-hoc analiz olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası (3. ay) bağımlı ölçümlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenlerin (cinsiyet dağılımı vb.) gruplar arası analizi Ki-kare ($\chi 2$) testi ile yapılmıştır.

Sürekli değişkenler (Katelisidin düzeyleri, GADS skorları, hastalık süresi ve ilaç dozları) arasındaki ilişkilerin yönü ve şiddeti Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Serum katelisidin düzeylerinin AV hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmedeki tanısal gücü, ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. Eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanarak testin ayırt edici kapasitesi belirlenmiştir. Tanısal doğruluğu maksimize eden en uygun kesme noktası (cut-off), Youden İndeksi (J = Duyarlılık + Özgüllük - 1) en yüksek olan nokta esas alınarak saptanmıştır. Belirlenen bu eşik değerine göre testin duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi çift yönlü olarak değerlendirilmiş ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tezi yazan kişi ve tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme süresince, karar verme biçimini etkileyecek, maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının yaş dağılımları karşılaştırıldığında, hasta grubunun yaş ortalamasının 23,84±5,66 yıl, kontrol grubunun ise 25,18±5,1 yıl olduğu görülmüştür. Medyan yaş değerleri sırasıyla hasta grubunda 23 yıl, kontrol grubunda 25 yıl olarak belirlenmiştir. Yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Grupların yaş dağılımlarının incelenmesi Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: Grupların yaş dağılımlarının incelenmesi

Değişken	Grup	n	Ort±SS	Med-yan	Min.-Maks.	U	p
Yaş	Hasta	51	23,84±5,66	23	18-43	1056,5	0,102
	Kontrol	51	25,18±5,1	25	18-36		

Mann-Whitney U testi

Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları incelendiğinde, hasta grubunda erkeklerin oranı %23,5 (n=12), kadınların oranı %76,5 (n=39) iken; kontrol grubunda erkeklerin oranı %33,3 (n=17), kadınların oranı %66,7 (n=34) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Grupların cinsiyet dağılımlarının incelenmesi Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7: Grupların cinsiyet dağılımlarının incelenmesi

Cinsiyet	Hasta	Kontrol	X^2	p
Erkek	12 (%23,5)	17 (%33,3)	0,8	0,380
Kadın	39 (%76,5)	34 (%66,7)		

Ki-Kare testi

Hasta ve kontrol gruplarının başvuru anındaki serum katelisidin düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda ortalama değer 13,37±15,36, kontrol grubunda ise 5,98±2,84 olarak bulunmuştur. Medyan değerler hasta grubunda 7,63, kontrol grubunda 6,21 olarak belirlenmiştir. İlk serum katelisidin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=<0,001). Grupların başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Grupların başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ort±SS	Med-yan	Min.-Maks.	U	p
İlk Kateli-sidin	Hasta	51	13,37±15,36	7,63	1,01-79,46	1863	<0,001
	Kontrol	51	5,98±2,84	6,21	1,08-11,12		

Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda başvuru anındaki GAGS skoru ile serum katelisidin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında zayıf düzeyde negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=-0,1). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Hasta grubunun başvuru anındaki GADS skoru ile serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9: Hasta grubunun başvuru anındaki GADS skoru ile serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi

Değişkenler	n	r	p
İlk GAGS skoru ile ilk Katelisidin	51	-0,1	0,484

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda tedavi sonrası GADS skoru ile serum katelisidin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında zayıf düzeyde negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=-0,19). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Hasta grubunda tedavi sonrası GADS skoru ile serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10: Hasta grubunda tedavi sonrası GADS skoru ile serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi

Değişken	n	r	p
Son GADS skoru ile son Katelisidin	51	-0,19	0,182

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası GADS skoru farkı ile serum katelisidin değerlerinin farkı arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir (r=0,316). Bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,024). Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası GADS skoru farkı ile serum katelisidin değerleri farkının ilişkisel analizi Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11: Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası GADS skoru farkı ile serum katelisidin değerleri farkının ilişkisel analizi

Değişken	n	r	p
GADS skoru farkı ile Katelisidin farkı	51	0,316	0,024

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda GADS skoru farkı ile kilogram başına toplam ilaç dozu arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=0,194). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05).

Tablo 12: Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası GADS skoru farkı ile kg başına toplam ilaç dozu değerlerinin ilişkisel analizi

Değişken	n	r	p
GADS skoru farkı ile kg başına toplam ilaç dozu	51	0,194	0,173

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum katelisidin değeri farkı ile kilogram başına toplam ilaç dozu arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=0,198). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası serum katelisidin değerleri farkının kg başına toplam ilaç dozu ile ilişkisel analizi Tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 13: Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası serum katelisidin değerleri farkının kg başına toplam ilaç dozu ile ilişkisel analizi

Değişkenler	n	r	p
Katelisidin farkı ile kg başına toplam ilaç dozu	51	0,198	0,164

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda AV tipine göre ilk GADS skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p<0,001). Ortalama GADS skorlarının komedon grubunda en düşük, nodül grubunda ise en yüksek olduğu görülmüştür. İleri analizlerde (Mann-Whitney U testi, Bonferroni düzeltmeli) anlamlı farkın özellikle komedon grubu ile püstül grubu, komedon grubu ile nodül grubu, papül grubu ile nodül grubu arasında olduğu belirlenmiştir. AV tipine göre başvuru anındaki GADS skorlarının karşılaştırılması tablo 14'te belirtilmiştir.

Tablo 14: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki GADS skorlarının karşılaştırılması

Akne tipi	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	X^2	p
Komedon	6	18,17±4,4	19,5	11-23	18	<0,001
Papül	14	23,5±4,27	22,5	18-32		
Püstül	15	26,07±4,22	27	19-32		
Nodül	16	31,7±7,53	32,5	19-44		

Kruskall-Wallis testi

Hasta grubunda AV tipine göre ilk katelisidin düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). AV tipine göre başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo 15: *Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması*

Akne tipi	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	X^2	p
Komedon	6	23,62±28,23	7,01	1,75-64,44	2,9	0,411
Papül	14	15,42±19,62	8,28	5,25-79,46		
Püstül	15	11,51±8,27	8,04	5,51-38,16		
Nodül	16	9,47±7,56	6,91	1,01-30,89		

Kruskall-Wallis testi

Hasta grubunda akne tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). AV tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skorlarının karşılaştırılması tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skorlarının karşılaştırılması

Akne tipi	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	X^2	p
Komedon	6	9,17±3,87	9,5	3-14	4,1	0,252
Papül	14	12,5±4,1	11,5	7-20		
Püstül	15	11,07±3,37	10	6-18		
Nodül	16	12,5±3,56	13	7-19		

Kruskall-Wallis testi

Hasta grubunda AV tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin farkı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). AV tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması tablo 17'de belirtilmiştir.

Tablo 17: Akne vulgaris tipine göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin karşılaştırılması

Akne tipi	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	X^2	p
Komedon	6	10,47±20,21	1,82	-6,76-46,52	2,2	0,530
Papül	14	6,42±19,57	1,67	-3,09-73,95		
Püstül	15	-1,06±14,84	0,39	-39,85-34,45		
Nodül	16	0,69±4,18	0,31	-8,55-11		

Kruskall-Wallis testi

Hasta grubunda hastalık süresi ile başvuru anındaki GADS skoru arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında çok zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=0,074). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Hasta grubunda başvuru anındaki GADS skorunun hastalık süresi ile ilişkisel analizi Tablo 18'de belirtilmiştir.

Tablo 18: Hasta grubunda başvuru anındaki GADS skorunun hastalık süresi ile ilişkisel analizi

Değişkenler	n	r	p
Hastalık süresi ile ilk GADS skoru	51	0,074	0,606

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda hastalık süresi ile başvuru anındaki serum katelisidin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir (r=0,284). Bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,044). Hasta grubunda hastalık süresi ile başvuru anındaki serum katelisidin düzeyi arasındaki ilişkisel analiz Tablo 19'da belirtilmiştir.

Tablo 19: Hasta grubunda hastalık süresi ile başvuru anındaki serum katelisidin düzeyi arasındaki ilişkisel analiz

Değişkenler	n	r	p
Hastalık süresi ile ilk Katelisidin	51	0,284	0,044

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda hastalık süresi ile GADS skoru farkı arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında çok zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=0,071). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkının hastalık süresi ile ilişkisel analizi Tablo 20'de belirtilmiştir.

Tablo 20: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkının hastalık süresi ile ilişkisel analizi

Değişkenler	n	r	p
Hastalık süresi ile GADS farkı	51	0,071	0,619

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda hastalık süresi ile başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin farkı arasındaki ilişki incelendiğinde, değişkenler arasında çok zayıf düzeyde pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=0,003). Ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0,05). Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkının hastalık süresi ile ilişkisel analizi Tablo 21'de belirtilmiştir.

Tablo 21: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkının hastalık süresi ile ilişkisel analizi

Değişkenler	n	r	p
Hastalık süresi ile Katelisidin farkı	51	0,003	0,982

Spearman korelasyon testi

Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki GADS skorları karşılaştırıldığında, erkeklerde ortalama skorun 27,67±8,04, kadınlarda ise 25,74±6,61 olduğu görülmüştür. Medyan değerler erkeklerde 27, kadınlarda 25 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre ilk GADS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki GADS skorlarının değerlendirilmesi Tablo 22'de belirtilmiştir.

Tablo 22: Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki GADS skorlarının değerlendirilmesi

Cinsiyet	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	U	p
Erkek	12	27,67±8,04	27	18-44	255,5	0,640
Kadın	39	25,74±6,61	25	11-41		

Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki serum katelisidin düzeyleri karşılaştırıldığında, erkeklerde ortalama değer 13±13,81, kadınlarda ise 13,48±15,97 olarak bulunmuştur. Medyan değerler erkeklerde 9,02, kadınlarda 7,5 olarak belirlenmiştir. Başvuru anındaki katelisidin düzeyi açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin incelenmesi Tablo 23'de belirtilmiştir.

Tablo 23: Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki serum katelisidin değerlerinin incelenmesi

Cinsiyet	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	U	p
Erkek	12	13±13,81	9,02	4,03-55,13	248	0,764
Kadın	39	13,48±15,97	7,5	1,01-79,46		

Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkı karşılaştırıldığında, erkeklerde ortalama farkın 11,58±4,12, kadınlarda ise 11,72±3,7 olduğu görülmüştür. Medyan değerler erkeklerde 12, kadınlarda 11 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre GAGS skoru farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkının cinsiyet ile ilişkisel analizi Tablo 24'te belirtilmiştir.

Tablo 24: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası GADS skoru farkının cinsiyet ile ilişkisel analizi

Cinsiyet	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	U	p
Erkek	12	11,58±4,12	12	6-19	228,5	0,911
Kadın	39	11,72±3,7	11	3-20		

Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda cinsiyete göre başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkı karşılaştırıldığında, erkeklerde ortalama farkın 2,6±18,78, kadınlarda ise 3±13,88 olduğu görülmüştür. Medyan değerler erkeklerde 2,31, kadınlarda 0,71 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre Katelisidin farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkının cinsiyet ile ilişkisel analizi Tablo 25'te belirtilmiştir.

Tablo 25: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri farkının cinsiyet ile ilişkisel analizi

Cinsiyet	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	U	p
Erkek	12	2,6±18,78	2,31	-39,85-46,52	287	0,244
Kadın	39	3±13,88	0,71	-15,93-73,95		

Mann-Whitney U testi

Hasta grubunda başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerleri karşılaştırıldığında, başlangıç ölçümünde ortalama değerin 13,37±15,36, son ölçümde ise 10,47±9,82 olduğu görülmüştür. Medyan değerler sırasıyla başlangıçta 7,63, son ölçümde 7,02 olarak belirlenmiştir. Yapılan Wilcoxon işaretli sıralar testi sonucunda katelisidin düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi Tablo 26'da belirtilmiştir.

Tablo 26: Başvuru anındaki ve tedavi sonrası serum katelisidin değerlerinin ilişkisel analizi

Grup	n	Ort±SS	Medyan	Min.-Maks.	Z	p
İlk katelisidin	51	13,37±15,36	7,63	1,01–79,46	-1,73	0,083
Son katelisidin	51	10,47±9,82	7,02	3,54–50,38		

Wilcoxon işaretli sıralar testi

ROC analizi sonucunda serum katelisidin düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme performansı değerlendirildiğinde, eğri altında kalan alan (AUC) değerinin 0,716 olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, katelisidinin ayırt edici gücünün kabul edilebilir düzeyde olduğunu düşündürmektedir. %95 güven aralığının 0,617-0,816 arasında olması da bu ayırt ediciliğin istatistiksel olarak desteklendiğini göstermektedir. Youden indeksine göre belirlenen en uygun cut-off değeri 6,776 olarak hesaplanmış olup, bu eşik değere göre duyarlılık %72,5, özgüllük ise %62,7 bulunmuştur. Youden indeksinin 0,353 olması, testin genel tanısal performansının orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, katelisidin düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede belirli bir klinik katkı sağlayabileceği, ancak tek başına güçlü ve kesin bir tanısal belirteç olarak kullanılmasının sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasındaki serum katelisidin değerinin ROC analizi özeti Tablo 27'de belirtilmiştir.

Tablo 27: Hasta ve kontrol grupları arasındaki serum katelisidin değerinin ROC analizi özeti

Parametre	Değer
Toplam örneklem	102
Hasta / Kontrol	51 / 51
AUC	0,716
%95 Güven Aralığı	0,617-0,816
Kesme noktası (Cut-off)	6,776
Duyarlılık	%72,5
Özgüllük	%62,7
Youden indeksi	0,352

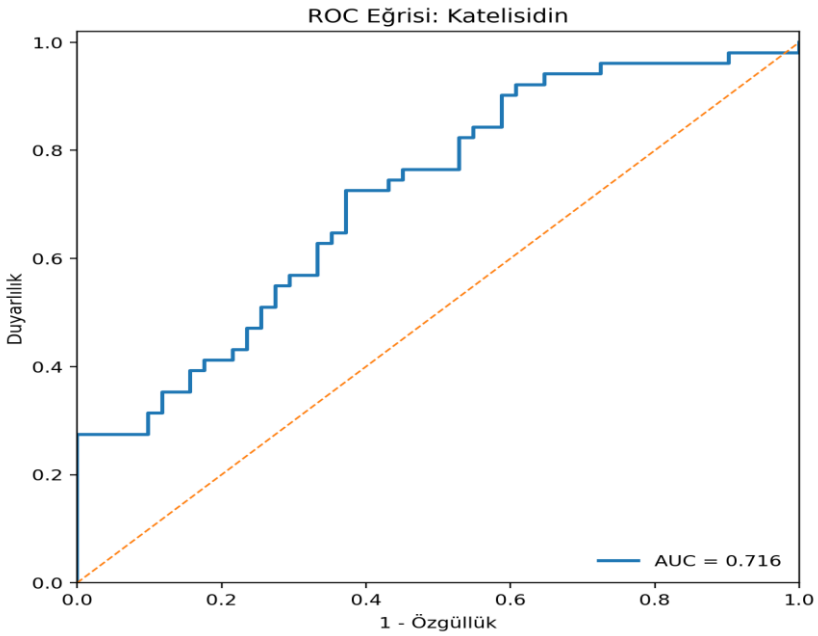
Not: Cut-off değeri için "katelisidin ≥ cut-off" olan bireyler hasta grubunu öngören pozitif test sonucu olarak kabul edilmiştir. AUC: Area Under the Curve

Youden indeksine göre belirlenen 6,776 cut-off değeri esas alınarak yapılan sınıflandırmada, 37 bireyin doğru pozitif (DP) ve 32 bireyin doğru negatif (DN) olarak tanımlandığı görülmüştür. Buna karşın 19 birey yanlış pozitif (YP) ve 14 birey yanlış negatif (YN) olarak sınıflandırılmıştır. Elde edilen bu bulgular, testin hasta bireyleri belirlemede görece daha başarılı olduğunu, ancak sağlıklı bireyleri ayırt etme gücünün daha sınırlı kaldığını göstermektedir. Yanlış sınıflandırmaların varlığı dikkate alındığında, katelisidin düzeyinin tek başına kesin tanı koydurucu bir parametre olmaktan ziyade, klinik değerlendirmeyi destekleyici bir biyobelirteç olarak ele alınmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir. Cut-off değerine göre serum katelisidin değerinin sınıflandırma performansı Tablo 28'de belirtilmiştir.

Tablo 28: Cut-off değerine göre serum katelisidin değerinin sınıflandırma performansı

Kesme noktası	DP	YP	DN	YN
6,776	37	19	32	14

DP (Doğru Pozitif): Hasta olup test sonucu pozitif çıkan birey sayısı, YP (Yanlış Pozitif): Sağlıklı olup test sonucu pozitif çıkan birey sayısı, DN (Doğru Negatif): Sağlıklı olup test sonucu negatif çıkan birey sayısı, YN (Yanlış Negatif): Hasta olup test sonucu negatif çıkan birey sayısı



Şekil 8: LL-37 düzeyi ROC analizi

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik enflamatuvar bir hastalığı olup patogenezi oldukça karmaşıktır. Geleneksel olarak sebum artışı, foliküler hiperkeratinizasyon ve *C. Acnes* kolonizasyonu üzerinde durulsa da, son yıllarda doğal bağışıklık sisteminin ve özellikle AMP'lerin bu süreçteki rolü dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, bir AMP olan LL-37 seviyelerinin AV'deki sistemik karşılığı ve oral izotretinoin tedavisinin bu düzeyler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Mevcut literatürde katelisidin ile AV ilişkisi daha çok doku düzeyinde ele alınmış olup, sistemik tedaviye verilen yanıtın serum katelisidin düzeyleri üzerinden değerlendirilmesi çalışmamızın temel odağını oluşturmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların GADS skorları üzerinden yapılan şiddet sınıflandırmasında; hastaların %62,7'sinin (n=32) orta şiddetli, %23,5'inin (n=12) şiddetli, %7,8'inin (n=4) hafif ve %5,9'unun (n=3) çok şiddetli akneye sahip olduğu saptanmıştır. Literatür verileri incelendiğinde, AV tanılı hastaların yaklaşık %15-20'sinin orta şiddetli sınıfta yer aldığı görülmektedir. Çalışmamızda orta şiddetli AV oranının literatürden daha yüksek (%62,7) saptanması, hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık merkezi olması ve daha önce farklı tedaviler alıp yanıt alamayan orta-şiddetli vakaların kurumumuza daha sık başvurması ile açıklanabilir. Öte yandan, hasta ve kontrol grupları arasında yaş (p=0,102) ve cinsiyet (p=0,380) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, çalışma gruplarının demografik olarak homojen olduğunu ve LL-37 düzeylerinin bu değişkenlerden bağımsız bir şekilde değerlendirilebileceğini kanıtlamaktadır.

Akne vulgaris lezyonlarının anatomik yerleşimi, sebase bezlerin sayıca en fazla ve aktif olduğu bölgelerle doğrudan ilişkilidir. Literatürde AV tutulumunun en sık yüz bölgesinde görüldüğü; bunu takiben sırasıyla göğüs, sırt ve omuzların etkilendiği bildirilmektedir (118). Çalışmamıza dahil edilen hastaların klinik muayene verileri analiz edildiğinde, literatürle tam uyumlu bir şekilde en sık tutulum alanının yüz bölgesi olduğu gözlenmiştir. Yüz bölgesi kendi içinde detaylandırıldığında ise, lezyonların yerleşimi açısından en az etkilenen bölgenin burun olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun klasik AV klinik prezantasyonu ile

paralellik gösterdiğini ve örneklem grubunun genel akne popülasyonunu temsil etme kapasitesinin yüksek olduğunu kanıtlamaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, AV hastalarının LL-37 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,001$). Hasta grubunda ortalama LL-37 düzeyi 13,37±15,36 ng/ml iken, sağlıklı kontrol grubunda bu değer 5,98±2,84 ng/ml olarak saptanmıştır. Saptanan bu belirgin farkın klinik pratikteki karşılığını ve LL-37'nin bir biyobelirteç olarak potansiyelini değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi, bu peptidin AV tanısında dikkate değer bir ayırt edici güce sahip olduğunu ortaya koymuştur. Analiz sonucunda elde edilen AUC değeri 0,716 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, LL-37'nin AV hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada "iyi/yeterli" düzeyde bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Belirlenen 6,78 ng/ml eşik değerinde (cut-off), LL-37'nin AV tanısını öngörmedeki duyarlılığı %72,5 ve özgüllüğü %62,7 olarak saptanmıştır. Özellikle duyarlılık oranının yüksekliği, LL-37'nin gerçek AV olgularını saptamadaki başarısını ve invaziv olmayan bir laboratuvar parametresi olarak klinik muayeneye sağladığı objektif desteği yansıtmaktadır.

Literatürde Yamasaki ve ark. tarafından yapılan öncü çalışmalarda, LL-37 ekspresyonunun AV lezyonlarında sağlıklı deriye oranla arttığı doku düzeyinde gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen serum düzeylerindeki bu belirgin fark ve saptanan tanısal performans, lokal dokuda gözlenen bu artışın sistemik dolaşıma da güçlü bir şekilde yansıdığını doğrulamaktadır (120).

Bu noktada AV patogenezine modern bir perspektif sunan O'Neill ve ark. LL-37 üretiminde kritik bir hücresel kaynağa dikkat çekmişlerdir. Yazarlar, kıl folikülünü çevreleyen dermal preadipositlerin, *C.Acnes* uyarısına yanıt olarak çok yüksek miktarlarda LL-37 sentezlediğini ve bu üretimin aknedeki enflamatuvar yanıtın temelini oluşturduğunu kanıtlamışlardır. Çalışmamızda saptanan LL-37 yüksekliği ve 6,78 ng/ml üzerindeki eşik değerlerin tanısal başarısı; O'Neill ve ark.'nın tanımladığı bu perifoliküler alandaki yoğun AMP üretiminin, lokal doku sınırlarını aşarak sistemik dolaşıma sızdığının bir göstergesidir. Fleischer ve ark.'ın belirttiği primer enflamasyon ve O'Neill ve ark.'nın gösterdiği preadiposit aktivasyonu bir arada değerlendirildiğinde; AV'nin neden sistemik bir biyokimyasal yanıtla karakterize olduğu daha net anlaşılmaktadır (121,122).

Güncel literatürde Lesiak ve ark., konakçı AMP'lerin AV patogenezinde sadece doğrudan antimikrobiyal etkileriyle değil, aynı zamanda bağışıklık hücrelerini bölgeye çağıran immün modülatörler olarak merkezi bir rol oynadığını belirtmişlerdir. Niyonsaba ve ark. ise bu peptidlerin rolünü "Dost mu, Düşman mı?'' perspektifiyle ele almışlardır. Bu yaklaşıma göre AMP'ler; bir yandan patojenleri inhibe ederek koruyucu bir dost rolü üstlenirken, diğer yandan kontrolsüz salınımları durumunda enflamatuvar yanıtı abartılı hale getirerek bir düşman gibi davranabilmektedir. Çalışmamızda AV hastalarında saptadığımız belirgin LL-37 yüksekliği ve saptanan eşik değerin üzerindeki seyir, bu hassas dengenin enflamasyon lehine bozulduğunun ve LL-37'nin patogenezde proenflamatuvar bir düşman rolüne evrildiğinin kanıtı olarak yorumlanabilir (5,123).

Takahashi ve Gallo, AMP'lerin bu çok fonksiyonlu rollerini detaylandırarak; bu peptidlerin doğal bağışıklık ile edinsel bağışıklık arasında kritik bir köprü kurduğunu vurgulamışlardır. AMP'lerin foliküler birimdeki bu merkezi rolü, AV dışındaki benzer patolojilerde de gözlenmektedir. Örneğin, Bechara ve ark. tarafından yapılan çalışmada, AV ile ortak foliküler tutulum ve kronik enflamasyon özelliklerini paylaşan akne inversa (hidradenitis suppurativa) lezyonlarında da LL-37 ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Tüm bu veriler ışığında, elde ettiğimiz bulgular AV patogenezindeki enflamatuvar sürecin sadece pilosebase ünite ile sınırlı lokal bir deri yanıtı olmadığını; aksine, sistemik dolaşıma yansıyan ve serum AMP düzeylerinde artışa yol açan geniş ölçekli bir immün aktivasyon süreci olduğunu kanıtlamaktadır (124,125).

Çalışmamızın dikkate değer bir diğer bulgusu, AV tanısı ile geçen sürenin LL-37 düzeyleri üzerindeki etkisidir. Analiz sonuçlarına göre, hastalık süresi ile başlangıç LL-37 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,284;p=0,044$). Bu bulgu, AV süresi uzadıkça doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan LL-37 üretiminin de kümülatif bir artış eğilimi gösterdiğine işaret etmektedir. AV, patogenetik olarak pilosebase ünitede süregelen kronik enflamatuvar bir süreçtir. Hastalığın uzun yıllar devam etmesi; keratinositler, sebositler ve O'Neill ve ark.'nın vurguladığı dermal preadipositlerin sürekli bir alarm durumunda kalmasına yol açar. Schittek ve ark. AMP'lerin bir kısmının sürekli sentezlendiğini, ancak LL-37 gibi birçoğunun enflamatuvar sinyaller ile indüklenebilir karakterde olduğunu

belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastalık süresi uzadıkça LL-37 düzeylerinin artması, bu indüklenebilir üretim kapasitesinin zamanla kronik bir hiperaktiviteye dönüştüğünü kanıtlamaktadır (121,126). Bu durum, modern immünolojideki eğitilmiş bağışıklık kavramıyla da açıklanabilir. Pilosebase ünitedeki hücreler, maruz kaldıkları kronik *C.Acnes* ve enflamatuvar sitokin yükü nedeniyle, zamanla bu uyarılara karşı daha abartılı bir AMP yanıtı verecek şekilde epigenetik olarak programlanmış olabilirler. Niyonsaba ve ark. tarafından tanımlanan AMP'lerin dost mu, düşman mı? ikileminde, hastalık süresinin uzaması, katelisidinin koruyucu bir bariyer elemanı olmaktan çıkıp proenflamatuvar bir düşman karakterine bürünmesini tetikleyen ana faktörlerden biridir (123).

Süreç uzadıkça, Takahashi ve Gallo'nun vurguladığı doğal ve edinsel bağışıklık arasındaki o çok fonksiyonlu immün köprüler daha aktif hale gelmekte; bu da lokal dokudaki peptid birikiminin sistemik dolaşıma daha belirgin bir şekilde yansımasına neden olmaktadır. Marcinkiewicz ve Majewski'nin belirttiği gibi, kronik süreçlerde AMP'lerin sürekli salınımı doku hasarı ve enflamasyon döngüsünü besleyen bir motora dönüşmektedir. Bechara ve ark.'nın akne inversadaki bulguları ile bizim çalışmamızdaki kronisite verileri birlikte değerlendirildiğinde; LL-37 sentezinin kronik foliküler stres ve süregelen enflamasyona verilen dinamik, sistemik bir yanıt olduğu açıkça görülmektedir (4,124,125).

Sonuç olarak bulgularımız; AV'nin kronikleşmesiyle birlikte sistemik enflamatuvar yanıtın derinleştiğini ve LL-37 sentezinin kronik foliküler stresin biyokimyasal bir yük göstergesi haline geldiği hipotezini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Bu durum, özellikle uzun süreli vakalarda sadece lezyon odaklı değil, sistemik enflamatuvar yükü de hedefleyen bütüncül tedavi yaklaşımlarının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, AV tanılı hastalarda oral izotretinoin tedavisi öncesi ve 3. ay sonundaki genel LL-37 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürdeki farklı bulgular ve güncel mekanistik çalışmalar ışığında değerlendirildiğinde, bu sonuç izotretinoinin LL-37 üzerindeki etkisinin "çift yönlü ve kompleks" bir doğaya sahip olduğunu düşündürmektedir.

Geleneksel görüş, izotretinoinin antienflamatuvar etkisiyle AMP düzeylerini düşüreceği yönündedir. Nitekim Borovaya ve ark. AV'de oral izotretinoin tedavisi sonrası

deri dokusundaki LL-37 ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir. Ancak literatürdeki çok daha güncel ve dikkat çekici bir çalışma olan Liggins ve ark., retinoidlerin deri savunmasını güçlendirmek amacıyla LL-37 ekspresyonunu doğrudan artırabileceğini ortaya koymuşlardır. Liggins ve ark., retinoidlerin reaktif dermal adipogenez sürecini tetikleyerek LL-37 sentezini yukarı regüle ettiğini kanıtlamışlardır. Bu noktada O'Neill ve ark., bu üretimin asıl kaynağının kıl folikülünü çevreleyen dermal preadipositler olduğunu göstererek mekanizmayı derinleştirmişlerdir (121,127,128).

Bu bulgular, çalışmamızda neden anlamlı bir düşüş saptanmadığını açıklayan en güçlü bilimsel dayanak olabilir. Bir yanda ilacın enflamasyonu baskılayarak LL-37 seviyesini düşürme eğilimi diğer yanda ise retinoidlerin preadipositler üzerinden deri immünitesini desteklemek için LL-37 üretimini artırma etkisi arasında biyokimyasal bir denge oluşmuş olabilir. Bu iki zıt kuvvetin net etkisi, sistemik dolaşımda istatistiksel olarak fark yokmuş gibi bir sonuç doğurabilir. Ancak genel ortalamalar arasında fark olmamasına rağmen, çalışmamızın en özgün bulgusu klinik iyileşme ile LL-37 seviyelerindeki değişim miktarı arasında saptanan pozitif yönlü anlamlı korelasyondur (r=0,316;p=0,024). Bu durum, izotretinoinin LL-37 üzerindeki düzenleyici etkisinin, ilacın standart bir yan etkisinden ziyade, hastanın kişisel klinik yanıtıyla senkronize bir şekilde yürüdüğünü kanıtlamaktadır.

Dispenza ve ark.'nın belirttiği üzere izotretinoin, *TLR-2* yanıtlarını normalize ederek immün sistemi dengelemektedir. Klinik iyileşmesi belirgin olan hastalarda bu normalleşme süreci, LL-37 düzeylerinin de daha dinamik bir şekilde regüle edilmesini sağlamaktadır. Sonuç olarak verilerimiz; LL-37'nin izotretinoin tedavisinin başarısını yansıtan, kişiye özel ve dinamik bir immünomodülatör izlem parametresi olduğunu desteklemektedir (92).

Çalışmamızda AV lezyonlarının morfolojik tipleri ile LL-37 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,411). Literatürde enflamatuvar lezyonların komedonlara kıyasla daha yüksek AMP ekspresyonuna yol açtığına dair doku düzeyinde veriler bulunsa da, çalışmamızın serum düzeyindeki bu bulgusu, LL-37 sistemik yayılımının lezyon tipinden ziyade hastalığın genel mevcudiyeti ve şiddetiyle daha yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Oral izotretinoin tedavisinin immün modülatör etkisi incelenirken, bu etkinin dozdan veya cinsiyetten bağımsız olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, kilogram başına düşen toplam ilaç dozu ile LL-37 düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,164). Benzer şekilde, tedavi sonrası LL-37 seviyelerindeki değişim miktarı açısından erkek ve kadın hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,244). Bu bulgular, izotretinoinin doğal bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkisinin, belirli bir doz eşiğinden ziyade ilacın biyolojik varlığına bağlı bir yanıt olabileceğini veya bu modülasyonun bireysel immünolojik varyasyonlardan daha fazla etkilendiğini düşündürmektedir. Cinsiyetler arası farkın olmaması ise, ilacın AMP yolakları üzerindeki etkisinin hormonal değişkenlerden bağımsız, evrensel bir mekanizma üzerinden yürüdüğünü desteklemektedir.

Her bilimsel araştırmada olduğu gibi, bizim çalışmamızın da bulgularının yorumlanmasında göz önünde bulundurulması gereken birtakım kısıtlılıkları mevcuttur: Öncelikle, AV patogenezindeki lokal inflamatuvar sürecin sadece LL-37 düzeyleri üzerinden izlenmesi, deri üzerindeki hücresel aktiviteyi ve doku düzeyindeki değişimleri tam olarak yansıtmıyor olabilir. Ayrıca, izotretinoin tedavisinin toplam süresine kıyasla takip süresinin 3 ay ile sınırlı kalması, analizin sadece LL-37 peptidi üzerine odaklanması ve hastaların diyet, uyku, stres gibi dışsal faktörlerinin tam standardize edilememesi diğer sınırlılıkları oluşturmaktadır. Son olarak, çalışmanın tek merkezli bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmiş olması, elde edilen bulguların farklı sosyoekonomik ve genetik altyapıya sahip tüm AV popülasyonuna genellenebilirliğini kısıtlayabilmektedir

Buna karşın, 102 kişilik homojen bir grupta (51 hasta, 51 kontrol) başlangıç LL-37 farkının ileri derecede anlamlı bulunması (p<0,001) ve klinik düzelme ile biyokimyasal değişim arasındaki anlamlı korelasyonun (p=0,024) gösterilmiş olması, çalışmamızın bu kısıtlılıklara rağmen literatüre sunduğu katkının değerini ve bilimsel gücünü koruduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Akne vulgaris patogenezinde doğal bağışıklık sisteminin temel efektör moleküllerinden olan LL-37 üzerine yürüttüğümüz bu çalışma, hastalığın immünolojik arka planına dair önemli çıkarımlar sunmaktadır.

Çalışma sonucunda, AV hastalarındaki LL-37 seviyelerinin sağlıklı bireylerden belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, AV'nin sadece pilosebase üniteyle sınırlı lokal bir deri hastalığı olmadığını, aksine sistemik dolaşıma yansıyan geniş ölçekli bir immün aktivasyon süreciyle karakterize olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca, hastalık süresi ile peptit düzeyleri arasında saptanan pozitif ilişki, LL-37'nin kronik foliküler stresin ve süreç içerisinde biriken biyokimyasal yükün objektif bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir

Oral izotretinoin tedavisi sürecinde genel LL-37 ortalamalarının durağan bir seyir izlemesi, ilacın karmaşık immünomodülatör etkileriyle açıklanabilir. Bu durum, ilacın enflamasyonu baskılayıcı etkisi ile retinoidlerin dermal savunma hücreleri üzerinden LL-37 sentezini tetikleyici özellikleri arasındaki biyokimyasal dengenin bir yansımasıdır. Bununla birlikte, klinik iyileşme derecesi ile LL-37 seviyelerindeki değişim miktarının senkronize bir şekilde ilerlemesi, bu peptidin tedaviye verilen kişiye özel yanıtı yansıtan dinamik ve duyarlı bir biyobelirteç olma potansiyelini ortaya koymaktadır.

Elde edilen bu sonuçlar ışığında, serum LL-37 düzeylerinin AV tanısında ve özellikle kronikleşme eğilimi gösteren vakalarda hastalık şiddetinin objektif takibi için yardımcı bir laboratuvar parametresi olarak klinik pratiğe dahil edilmesi önerilmektedir.

Gelecek araştırmalarda, serum verilerinin eş zamanlı doku biyopsileriyle desteklenmesi, takip süresinin tedavinin tamamlanmasını kapsayacak şekilde uzatılması ve diğer AMP türlerinin de sürece dahil edilmesi, AV'deki immünomodülatör dengelerin ve dirençli olguların patofizyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasını sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Oge LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019;100(8):475-84.

2. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

3. Motosko CC, Zakhem GA, Pomeranz MK, Hazen A. Acne: a side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients. Br J Dermatol. 2019 Jan;180(1):26-30.

4. Marcinkiewicz, M. and Majewski, S. (2016) 'The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases', *Advances in Dermatology and Allergology*, 1, pp. 6–12. doi:10.5114/pdia.2015.48066.

5. Lesiak, A. *et al.* (2024) 'Significance of host antimicrobial peptides in the pathogenesis and treatment of Acne Vulgaris', *Frontiers in Immunology*, 15. doi:10.3389/fimmu.2024.1502242.

6. Harder, J. *et al.* (2013) 'What is the role of antimicrobial peptides (amp) in acne vulgaris?', *Experimental Dermatology*, 22(6), pp. 386–391. doi:10.1111/exd.12159.

7. Reinholz M, Ruzicka T, Schauber J. Cathelicidin LL-37: An Antimicrobial Peptide with a Role in Inflammatory Skin Disease. Ann Dermatol. 2012 May;24(2):126-135. https://doi.org/10.5021/ad.2012.24.2.126

8. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2019 Jul 7;8(7):987. doi: 10.3390/jcm8070987. PMID: 31284694; PMCID: PMC6678709.

9. El-Ramly, A.Z. *et al.* (2016) 'Assessment of serum levels of cathelicidin and vitamin D in acne vulgaris', *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, 13(2), pp. 99–105. doi:10.1097/01.ewx.0000480714.99599.84.

10. Layton, A. (2009). The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinology*, *1*(3), 162–169. https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364

11. Aizawa H, Niimura M. Adrenal androgen abnormalities in women with late onset and persistent acne. Arch Dermatol Res. 1993;284(8):451-5. doi: 10.1007/BF00373355. PMID: 8466282.

12. Rao A, Douglas SC, Hall JM. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis. Cells. 2021;10(6).

13. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):56-9.

14. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. Clin Biochem. 2011;44(13):1035-40.

15. Shamban, A.T. and Narurkar, V.A. (2009) 'Multimodal treatment of acne, Acne Scars and pigmentation', *Dermatologic Clinics*, 27(4), pp. 459–471. doi:10.1016/j.det.2009.08.010.

16. Nunn, J. F. (2003). *Ancient Egyptian medicine*. British Museum Press.

17. Porter, R. (1997). *The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*. HarperCollins.

18. Pormann, P. E., & Savage-Smith, E. (2007). *Medieval Islamic Medicine*. Edinburgh University Press.

19. Rook, A., Wilkinson, D. S., & Ebling, F. J. G. (2010). *Rook's Textbook of Dermatology* (9th ed.). Wiley-Blackwell.

20. Mahmood, N. F., & Shipman, A. R. (2017). The age-old problem of acne. *International Journal of Women's Dermatology*, *3*(2), 71–76. https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.11.002

21. Bhate, K., & Williams, H. C. (2013). Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 168(3), 474–485.

22. Dreno, B., Layton, A. M., Zouboulis, C. C., et al. (2018). Adult female acne: a new paradigm. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(3), 599–606.

23. Tan, J. K. L., Bhate, K., & Zouboulis, C. C. (2016). An update on epidemiology, pathology, and treatment of acne. *Dermato-Endocrinology*, 8(1), e1254859.

24. Cordain, L., Lindeberg, S., Hurtado, M., Hill, K., Eaton, S. B., & Brand-Miller, J. (2002). Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Archives of Dermatology*, 138(12), 1584–1590.

25. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Microbiome. 2018;6(1):177.

26. Firlej E, Kowalska W, Szymaszek K, Roliński J, Bartosińska J. The Role of Skin Immune System in Acne. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(6):1579.

27. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid Mediators in Acne. Mediators of Inflammation. 2010;2010(1):858176.

28. Hoover E, Aslam S, Krishnamurthy K. Physiology, sebaceous glands. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022

29. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. Science. 2009;324(5931):1190-2.

30. Borrel V, Gannesen AV, Barreau M, Gaviard C, Duclairoir-Poc C, Hardouin J, et al. Adaptation of acneic and non acneic strains of Cutibacterium acnes to sebum-like environment. MicrobiologyOpen. 2019;8(9):e00841.

31. Thiboutot D. The role of follicular hyperkeratinization in acne. Journal of Dermatological Treatment. 2000;11:5-8.

32. Josse G, Mias C, Le Digabel J, Filiol J, Ipinazar C, Villaret A, et al. High bacterial colonization and lipase activity in microcomedones. Experimental Dermatology. 2020;29(2):168-76.

33. Dreno, B., et al. (2015). *Cutibacterium acnes (formerly Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: new insights from the microbiome revolution*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 29(1), 3–5. https://doi.org/10.1111/jdv.13190

34. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. Clinics in dermatology. 2010;28(1):2-7.

35. *Cutibacterium acnes, TEM - Science Source Images*. (n.d.). Science Source Images. https://www.sciencesource.com/1071151-cutibacterium-acnes-tem-stock-image-rights-managed.html

36. Jeremy, A. H., et al. (2003). *Initiation of acne inflammation: clinical and experimental observations*. Journal of Investigative Dermatology, 121(1), 20–27.

37. Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. The Journal of Immunology. 2002;169(3):1535-41.

38. Kelhälä H-L, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kallioinen M, et al. IL17/Th17 pathway is activated in acne lesions. PloS one. 2014;9(8):e105238.

39. Nakatsuji, T., Liu, Y. T., Huang, C. P., Zouboulis, C. C., Gallo, R. L., & Huang, C. M. (2010). *Antimicrobial property of lauric acid against Propionibacterium acnes: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris*. Journal of Investigative Dermatology, 130(10), 2467–2474.

40. Yamasaki, K., & Gallo, R. L. (2008). *Antimicrobial peptides in human skin disease*. European Journal of Dermatology, 18(1), 11–21.

41. Koczulla, R., von Degenfeld, G., Kupatt, C., Krotz, F., Zahler, S., Gloe, T., ... & Bals, R. (2003). *An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18*. Journal of Clinical Investigation, 111(11), 1665–1672.

42. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. Semin Cutan Med Surg. 2008;27(3):188-96.

43. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(5):S1-S50.

44. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. J Am Acad Dermatol. 2012;67(6):1129-35

45. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology. 2006;212(2):145-9.

46. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. J Invest Dermatol. 2002;119(6):1317-22.

47. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. Lipids. 2008;43(1):65-77.

48. Preneau S, Dessinioti C, Nguyen JM, Katsambas A, Dreno B. Predictive markers of response to isotretinoin in female acne. Eur J Dermatol. 2013;23(4):478-86.

49. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004;13 Suppl 4:31-5.

50. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Huak Y, Seng LF. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. Acta Derm Venereol. 2007;87(2):135-9. doi: 10.2340/00015555-0231. PMID: 17340019.

51. Yang YC, Tu HP, Hong CH, Chang WC, Fu HC, Ho JC, Chang WP, Chuang HY, Lee CH. Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population-based study. Biomed Res Int. 2014;2014:504279. doi: 10.1155/2014/504279. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24678508; PMCID: PMC3942337.

52. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. J Invest Dermatol. 2006 Aug;126(8):1749-52. doi: 10.1038/sj.jid.5700326. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16645586.

53. Perera MPN, Peiris W, Pathmanathan D, Mallawaarachchi S, Karunathilake IM. Relationship between acne vulgaris and cosmetic usage in Sri Lankan urban adolescent females. J Cosmet Dermatol. 2018;17(3):431-6.

54. Suh D-H, Oh H, Lee SJ, Kim HJ, Ryu HJ. Relationship between acne and the use of cosmetics: Results of a questionnaire study in 539 Korean individuals. Journal of Cosmetic Dermatology. 2021;20(7):2172-8.

55. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(Suppl 1):43-52.

56. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics. 2013;131 Suppl 3:S163-86.

57. Tan JKL, Jones E, Allen E, Pripotnev S, Raza A, Wolfe B. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):754-61.

58. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. Int J Dermatol. 2012;51(10):1162-74.

59. Harper JC. Evaluating hyperandrogenism: a challenge in acne management. J Drugs Dermatol. 2008;7(6):527-30.

60. Kesikoglu AF, Cinar SL. Akne ve Hormonlar. In: Sarıcaoglu H, Unal I, Karaman G, editors. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi2018.

61. Doshi, A., Zaheer, A., & Stiller, M. J. (1997). A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *International Journal of Dermatology, 36*(6), 416–418.

62. Hayashi, N., Kawashima, M., & Acne Study Group. (2008). Global acne grading system compared with Leeds grading system in Japanese patients with acne vulgaris. *Journal of Dermatology, 35*(9), 489–493.

63. Zaenglein, A. L. (2018). Acne vulgaris. *The New England Journal of Medicine, 379*(14), 1343–1352.

64. James, W. D., Berger, T. G., Elston, D. M., & Andrews, G. C. (2020). *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology* (13th ed.). Elsevier.

65. Maronn, M. L., & Esterly, N. B. (2005). Perioral dermatitis in children. *Pediatric Dermatology, 22*(1), 1–5.

66. Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology, 9*(4), 244–253.

67. Eady, E. A., Cove, J. H., & Holland, K. T. (2003). Antibiotic resistance in acne. *Dermatology, 206*(1), 29–36.

68. Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., et al. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology, 74*(5), 945–973.

69. Goodman, N. F. (2006). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocrine Practice, 12*(2), 129–134.

70. Leyden, J. J. (2001). Pediatric acne: clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology, 45*(1 Suppl), S3–S8.

71. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. Dermatol Ther. 2006;19(4):202-9.

72. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. Am J Med. 1995;98(1a):89s-94s

73. Strauss, R., & Krowchuk, D. P. (2004). Acne in infants and children. *Pediatrics in Review, 25*(11), 386–391.

74. Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls. Dermatol Clin. 2016;34(2):195-202.

75. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. Dis Mon. 2021;67(4):101103.

76. Saleh HM, Zito PM. Acne Fulminans. [Updated 2025 Jan 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.

77. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol. 2017;77(1):109-17.

78. Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Fallon-Friedlander S, Rodriguez DA. Emerging Issues in Adult Female Acne. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(1):37-46.

79. Jansen T, Janßen OE, Plewig G. Acne tarda. Akne im Erwachsenenalter [Acne tarda. Acne in adults]. Hautarzt. 2013 Apr;64(4):241-51. German. doi: 10.1007/s00105-012-2458-0. PMID: 23576169.

80. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Association of Acne Tarda with Endocrinological Disorders. *Dermato*. 2022; 2(4):109-120.

81. Johnsen N, Poppens M, Cheng K. Acne excoriée: Diagnostic overview and management. Int J Dermatol. 2024 May;63(5):565-571. doi: 10.1111/ijd.16964. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38102842.

82. Gieler U, Consoli SG, Tomás-Aragones L, Linder DM, Jemec GB, Poot F, Szepietowski JC, de Korte J, Taube KM, Lvov A, Consoli SM. Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification--a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). Acta Derm Venereol. 2013 Jan;93(1):4-12. doi: 10.2340/00015555-1506. PMID: 23303467.

83. Olivia Hughes, Anthony Bewley, Is it really ever 'just acne'? Considering the psychodermatology of acne, *British Journal of Dermatology*, Volume 189, Issue Supplement_1, October 2023, Pages i11–i16

10.1016/j.disamonth.2020.101103. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33041056.

84. Nair PA, Saleh HM, Salazar FJ. Acneiform Eruptions. [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.

85. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. Am J Clin Dermatol. 2011 Aug 1;12(4):233-45. doi: 10.2165/11588900-000000000-00000. PMID: 21668032.

86. Recuero JK, Fitz JR, Pereira AA, Bonamigo RR. EGFR inhibitors: clinical aspects, risk factors and biomarkers for acneiform eruptions and other mucosal and cutaneous adverse effects. An Bras Dermatol. 2023 Jul-Aug;98(4):429-439. doi: 10.1016/j.abd.2022.10.004. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990917; PMCID: PMC10334360.

87. Thielitz, A., & Gollnick, H. (2008). Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *American Journal of Clinical Dermatology, 9*(6), 369–381.

88. Simonart, T. (2012). Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology, 13*(6), 357–364.

89. Bettoli, V., Zauli, S., & Virgili, A. (2009). Is azelaic acid a useful treatment for acne? *American Journal of Clinical Dermatology, 10*(6), 351–358.

90. Wozniacka, A., Sysa-Jędrzejowska, A., Narbutt, J., & McCauliffe, D. P. (2015). Topical dapsone in dermatology. *Journal of Drugs in Dermatology, 14*(8), 841–847.

91. Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. Acta Derm Venereol. 2017 Feb 8;97(2):173-181. doi: 10.2340/00015555-2535. PMID: 27671426.

92. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, Thiboutot DM. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2012 Sep;132(9):2198-205. doi: 10.1038/jid.2012.111. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22513780; PMCID: PMC3614089.

93. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R; American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol. 2007 Apr;56(4):651-63. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.048. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17276540.

94. Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Retinoik Asidin Bağışıklık Hücreleri ve İnflamatuar Hastalıklar Üzerindeki Etkisi. Arabulucular Iltihap. 9 Ağustos 2018;2018:3067126. doi: 10.1155/2018/3067126. PMID: 30158832; PMCID: PMC6109577.

95. Kandhari S, Thomas J, Khunger N, Vedamurthy M, Godse K, Saraswat A, Madnani N, Somani V, Tahiliani S, Shah B, Srinivas CR, Mittal A, Girdhar M, Sachdeva M, Varma S, Shenoy M, Barua S, De A, Jain A, Sharma A. Expert Consensus on the Rational Approach to Isotretinoin Usage for Effective

Management of Acne: ERAISE ACNE Recommendations. Dermatol Ther (Heidelb). 2026 Mar 31. doi: 10.1007/s13555-026-01681-6. Epub ahead of print. PMID: 41915360.

96. Karadağ AS. Sistemik İzotretinoin. Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology. 2020.

97. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, Freeman EE, Keri JE, Stein Gold LF, Tan JKL, Tollefson MM, Weiss JS, Wu PA, Zaenglein AL, Han JM, Barbieri JS. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2024 May;90(5):1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38300170.

98. Delaney RA, Narayanaswamy TR, Wee D. Pseudo-tumor cerebri and acne. Mil Med. 1990 Oct;155(10):511. PMID: 2146526.

99. Draghici CC, Miulescu RG, Petca RC, Petca A, Dumitrașcu MC, Șandru F. Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). Exp Ther Med. 2021 May;21(5):534. doi: 10.3892/etm.2021.9966. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33815607; PMCID: PMC8014951.

100. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2016 Jan;152(1):35-44. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3091. Erratum in: JAMA Dermatol. 2016 Jan;152(1):114. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.6052. PMID: 26630323.

101. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. Int J Dermatol. 2021 Apr;60(4):451-460. doi: 10.1111/ijd.15089. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860434.

102. Berson, D., & Berson, C. (2008). Chemical peels in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologic Therapy, 21*(6), 447–455.

103. Hamilton, F. L., Car, J., Lyons, C., Car, M., Layton, A., & Majeed, A. (2016). Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *British Journal of Dermatology, 170*(1), 1–14.

104. Zhang, QY., Yan, ZB., Meng, YM. *et al.* Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Med Res* 8, 48 (2021). https://doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2

105. Min KH, Kim KH, Ki MR, Pack SP. Antimicrobial Peptides and Their Biomedical Applications: A Review. Antibiotics (Basel). 2024 Aug 23;13(9):794. doi: 10.3390/antibiotics13090794. PMID: 39334969; PMCID: PMC11429172.

106. Talapko J, Meštrović T, Juzbašić M, Tomas M, Erić S, Horvat Aleksijević L, Bekić S, Schwarz D, Matić S, Neuberg M, Škrlec I. Antimicrobial Peptides-Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. Antibiotics (Basel). 2022 Oct 16;11(10):1417. doi: 10.3390/antibiotics11101417. PMID: 36290075; PMCID: PMC9598582.

107. Chen, E.HL., Wang, CH., Liao, YT. *et al.* Visualizing the membrane disruption action of antimicrobial peptides by cryo-electron tomography. *Nat Commun* 14, 5464 (2023).

108. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol.*2011;131:1974–1980.

109. Niyonsaba F, Ogawa H. Protective roles of the skin antimicrobial peptides, defensins and cathelicidins, in innate immunity. *J Dermatol Sci.* 2005;40:157–166.

110. Senyürek I, Paulmann M, Sinnberg T, Kalbacher H,Deeg M, Gutsmann T, Hermes M, Kohler T, Götz F,Wolz C, Peschel A, Schittek B2009.Dermcidin-Derived Peptides Show a Different Mode of Action than the Cathelicidin LL-37 against Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother53:.https://doi.org/10.1128/aac.01679-08

111. Zhang J, Dyer KD, Rosenberg HF. Human RNase 7: a new cationic ribonuclease of the RNase A superfamily. Nucleic Acids Res. 2003 Jan 15;31(2):602-7. doi: 10.1093/nar/gkg157. PMID: 12527768; PMCID: PMC140521.

112. Rademacher F, Scheel A, Gläser R, Schröder L, Heinemann N, Bartels J, Gerdes S, Stölzl D, Rodriguez E, Döhner K, Weidinger S, Werfel T, Harder J. Inhibition of RNase 7 by RNase inhibitor promotes inflammation and Staphylococcus aureus growth: Implications for atopic dermatitis. Allergy. 2024 Jun;79(6):1573-1583. doi: 10.1111/all.16125. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38641894.

113. Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J, Fölster-Holst R, Proksch E, Schröder JM, Schwarz T. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. J Invest Dermatol. 2009 Mar;129(3):641-9. doi: 10.1038/jid.2008.268. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18754038.

114. Batycka-Baran A, Hattinger E, Zwicker S, Summer B, Zack Howard OM, Thomas P, Szepietowski JC, Ruzicka T, Prinz JC, Wolf R. Leukocyte-derived koebnerisin (S100A15) and psoriasin (S100A7) are systemic mediators of inflammation in psoriasis. J Dermatol Sci. 2015 Sep;79(3):214-21. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.007. Epub 2015 May 23. PMID: 26055798.

115. Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human β-defensins in atopic dermatitis. Clin Exp Immunol. 2017 Nov;190(2):155-166. doi: 10.1111/cei.13013. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28708318; PMCID: PMC5629447.

116. Dorschner RA, Pestonjamasp VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, Agerberth B, Gudmundsson GH, Gallo RL. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus. J Invest Dermatol. 2001 Jul;117(1):91-7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.01340.x. PMID: 11442754.

117. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. Virulence. 2010 Sep-Oct;1(5):440-64. doi: 10.4161/viru.1.5.12983. PMID: 21178486.

118. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. J Immunol. 2013 Nov 15;191(10):4895-901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005. PMID: 24185823; PMCID: PMC3836506.

119. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, Iwatsuki K, Hata T, Gallo RL. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. J Invest Dermatol. 2012 Jan;132(1):135-43. doi: 10.1038/jid.2011.259. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21850017; PMCID: PMC3220926.

120. Yamasaki, K., Di Nardo, A., Anton, C., et al. (2007). "Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea." *Nature Medicine*, 13(8), 975-980.

121. O'Neill, A. M., Liggins, M. C., Do, T. H., et al. (2022). "Antimicrobial production by perifollicular dermal preadipocytes is essential to the pathophysiology of acne." *Science Translational Medicine*, 14(632), eabh1478. [DOI: 10.1126/scitranslmed.abh1478]

122. Fleischer, A. B. (2011). "Inflammation in rosacea and acne." *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 10(6), 614-620.

123. Niyonsaba, F., Kiatsurayanon, C., Chieosilapatham, P., & Ogawa, H. (2017). "Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases." *Experimental Dermatology*, 26(11), 989-998. [DOI: 10.1111/exd.2017.26.issue-11]

124. Takahashi, T., & Gallo, R. L. (2017). "The role of the microbiome and the skin barrier in atopic dermatitis." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(3), 647-651. [DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.012]

125. Bechara, F. G., Sand, M., Aydin, D., Sand, D., Altmeyer, P., & Grabbe, S. (2012). "Cathelicidin LL-37 is expressed in the skin of patients with acne vulgaris." *Dermatology*, 224(4), 344-348. [DOI: 10.1159/000339311]

126. Schittek, B. (2008). "The role of antimicrobial peptides in the innate immunity of the skin." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 6(8), 617-623. [DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06733.x]

127. Borovaya, A., Bechara, F. G., Gambichler, T., et al. (2014). "Expression of the antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) in skin of patients with acne vulgaris." *Dermatology*, 228(1), 58-63. [DOI: 10.1159/000356123]

128. Liggins, M. C., Li, F., Zhang, L. J., Dokoshi, T., & Gallo, R. L. (2019). "Retinoids Enhance the Expression of Cathelicidin Antimicrobial Peptide during Reactive Dermal Adipogenesis." *The Journal of Immunology*, 203(5), 1146-1156. [DOI: 10.4049/jimmunol.1900520]