T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ATROFİK AKNE SKARLARI OLAN, ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS HASTALARINDA ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN SKAR ŞİDDETİ, BOYUTU, CİLT KALINLIĞI VE ELASTİSİTESİNE OLAN ETKİSİNİN SHEAR-WAVE ELASTOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

Dr. Cemre Büşra Türk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ATROFİK AKNE SKARLARI OLAN, ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS HASTALARINDA ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN SKAR ŞİDDETİ, BOYUTU, CİLT KALINLIĞI VE ELASTİSİTESİNE OLAN ETKİSİNİN SHEAR-WAVE ELASTOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

Dr. Cemre Büşra Türk

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin kısa bir bölümünde birlikte çalışma fırsatım bulduğum; ancak mesleğine ve hastalarına duyduğu saygıyı ve özeni, meslektaşlarına ve öğrencilerine gösterdiği özverili, öncü, sahiplenici ve yenilikçi tavrı örnek alacağım; şahsen kurduğum ilişkide bende yarattığı sevgi, saygı ve minnettarlıktan dolayı kendisinin öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimimin boyunca bana sadece bir öğretmen değil yol gösterci, abla ve sırdaş olan; tüm akademik soru ve kaygılarımda alacağım cevaba en çok güvendiğim; yoğun iş temposunda hastalık ve daha da önemlisi hastaları yönetmekte zorlandığımda yardımını istediğim ilk kişi; dört yıl gibi uzun bir süre içinde gözüme gelen her yaşta, başımı ağrıtan her problemde kapısını çaldığım; sadece benim değil bölümümüzdeki herkesin hem yöneticisi, hem hocası, hem de ablası olan; hastalarının sadakat ve hayranlıkla bağlı olduğu; tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında beni destekleyen, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve asla unutmayacağım, kliniğimizin eğitim ve idari sorumlusu, tez danışmanım ve kıymetli hocam Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Akademik ve eğitici kimliğini, hastalarına ve öğrencilerine olan özenli ve titiz yaklaşımını örnek aldığım; alçakgönüllü, hoşgörülü, bilgili, cana yakın kişiliğiyle girdiği her ortamda parmakla gösterilen, değerli hocam Prof. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Hastalarına titizlikle yaklaşan, akademik çalışmalarımızda yol gösterici, şefkatli, sevecen, merhametli ama her şeyden önce adaletli kişiliğiyle uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan Doç.Dr. Asude Kara Polat'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca farklı zamanlarda birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, samimi ve alçakgönüllü büyüklerim Uzm. Dr. Ümmühan Kiremitçi, Uzm. Dr. Mustafa Yıldırım, Uzm. Dr. Yeliz Karakoca, Uzm. Dr. Vildan Manav, Uzm. Dr. Duygu Erdil, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya Tellal ve baş asistanımız Dr. Sevil Savaş Erdoğan'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım; samimi, iyi niyetli, huzurlu ve sevgi dolu bir ortamda; arkadaşlarımla değil kardeşlerimle çalışıyor gibi hissetmemi sağlayan, iş arkadaşından öte dostluklarını hissetiğim ve her sabah uykumdan uyandığımda kendilerini göreceğim için teselli bulduğum; Dr. Sümeyre Seda Ertekin, Dr. Yasin Sarı, Dr. Müge Göre Karaali, Dr. Ozan Erdem, Dr. Ecem Zeliha Ergün, Dr. Elif Bal Avcı, Dr. Dilara İlhan Erdil, Dr. Buğra Burç Dağtaş, Dr. Yusuf Mert Döş, Dr. Tuğba İlter, Dr. Fatma Kaya Kıraç, Dr. Ecenur Odabaşı, Dr. Yasin Özdemir ve Dr. Yavuz Selim Pilis'e,

Yoğun iş temposunda samimiyeti, sohbeti, bir fincan kahvesi ve dostluklarıyla günlerimi aydınlatan biricik Esma Harman, Kamuran Kavukluoğlu ve Beyza Bektaş başta olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Araştırma süresi boyunca uyum içinde çalıştığım, tecrübesi ve titizliğine güvenerek, tezimin radyolojik ayağını emanet ettiğim Dr. Melis Baykara Ulusan'a;

Araştırmanın biyoistatistiksel analizini yapan, bütün sorularımı içtenlikle ve ivedilikle cevaplayan Caner İncekaş'a;

Fakülte yıllarından beri; dostluğu, kardeşliği ve neşesiyle yolculuğuma ortak olan, birlikte büyüyüp geliştiğim, çokça hayal kurduğum ve bu hayallerin gerçekleşmesini birlikte seyrettiğim, can dostum Dr. Büşra Uçar Bostan'a;

İlk gençliğimden bugünüme dek büyümeme tanıklık ve ortaklık eden, desteğini her zaman hissettiğim, tüm sevinç ve üzüntülerimin paydaşı, kıymetli yol arkadaşım Dr. Mustafa Reha Dodurgalı'ya;

Evimin, zaman zaman odamın, anne-babamın ve çocukluğumun ortağı; şimdilerde koca bir adam olan, benim dürüst, iyi kalpli ve merhametli kardeşim Yiğit Ata Türk'e;

Dünyaya geleceğimi öğrendikleri andan bugüne dek beni her zaman çoşkuyla seven, doğduğum günden beri kıymetlileri olduğumu hissettiren, elimden tutup hayatı ve yaşamayı öğreten, bana önce düşsel birer kanat armağan edip sonra da o kanatlara rüzgar olan, fazla yükselip hızla alçaldığımda yerden kaldıran, sevinçlerimi harlayıp

köpürten, kahrımı ve nazımı her defasında şevkle çeken, üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim, yaşamımın ve yaşamamın sebepleri canım annem ve babama;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cemre Büşra TÜRK
İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vii**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**

RESİM LİSTESİ ..... **xi**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1. AKNE VULGARİS 3

2.1.1 Tanım ve tarihçe 3

2.1.2 Epidemiyoloji 3

2.1.3 Etiyopatogenez 4

2.1.3.1 Artmış Sebum Üretimi 4

2.1.3.2 Mikrobiyal Kolonizasyon 4

2.1.3.3 Foliküler Epidermal Proliferasyon (Hiperkeratinizasyon) 5

2.1.3.4 İnflamasyon 5

2.1.3.5 Etiyopatogenezde etkili diğer faktörler 6

2.1.4 Klinik özellikler 6

2.1.5 Tanı 7

2.1.6 Ayırıcı tanı 7

2.1.7 Sınıflama ve Derecelendirme 8

2.1.8 Tedavi 9
2.1.8.1 Oral İsotretinoin 11
2.1.9 Komplikasyonlar 12
2.2. AKNE SKARLARI 13
2.2.1 Tanım 13
2.2.2 Patofizyoloji 13
2.2.3 Klinik 14
2.2.4 Derecelendirme 16
2.2.5 Tedavi 17
2.3. ULTRASONOGRAFİK ELASTOGRAFİ 18
2.3.1. Tanım ve tarihçe 18
2.3.2. SWE Çalışma Prensibi 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 22
3.1. ETİK KURUL 22
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI 22
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI 24
3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler 24
3.3.2. Akne vulgarisin klinik şiddetinin değerlendirilmesi 24
3.3.3. Atrofik akne akarlarının klinik şiddetinin değerlendirilmesi 25
3.3.4. SWE uygulama tekniği ve bulguların değerlendirilmesi 25
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 29
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI 29
4. BULGULAR 30
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR 30

4.2 ELASTOGRAFİK BULGULAR 32
4.3. KLİNİK VE SONOELASTOGRAFİK ÖLÇÜMLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ 35
4.4. KLİNİK VE ELASTOGRAFİK ÖLÇÜMLERİN KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ 38
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇLAR 59
7. KAYNAKLAR 60
ÖZGEÇMİŞ 75
EKLER 80
EK-1: TEZ KONUSU ONAM FORMU 80
EK-2: ETİK KURUL KARARI 85

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT : Alanin transaminaz

AST : Aspartat transaminaz

ALP : Alkalen fosfataz

AV : Akne vulgaris

BT : Bilgisayarlı tomografi

C. Aknes : Cutibacterium Aknes

CE : Cilt elastisitesi

cm : Santimetre

CO_2 : Karbon dioksit

DK : Dermis kalınlığı

dL : Desilitre

DHT : Dihidrotestosteron

dWAT : Dermal beyaz adipöz doku

EM : Elastik modül

Er:YAG lazer : Erbium Yag Lazer

FDA : U.S. Food and Drug Administration

FGF : Fibroblast büyüme faktörü

GADS : Global Akne Derecelendirme Sistemi

GGT : Gama glutamil transferaz

GSDS : Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi

HIFU : Yüksek fokuslu ultransonografi

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL : İnterlökin

kg : Kilogram

kPA : Kilopaskal

Maks. : Maksimum

Med. : Medyan

mg : Miligram

Min. : Minimum

mm : Milimetre

mm^2 : Milimetre kare

MMP : Matriks metallaproteinazlarını

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

Oİ : Oral isotretinoin

Ort : Ortalama

P. Aknes : Propionibacterium Aknes

PRP : Trombositten zengin plazma

RAR : Retinoik asit reseptörü

ROI : Region of interest (ölçüm bölgesi)

RXR : Retinoid X reseptörü

SAD : Subkutan adipöz doku

SB : Skar boyutu

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDK : Subkutan doku kalınlığı

SE : Strain elastografi

SMAS : Süperfisiyal kas-aponeurotik sistem

S.S. : Standart sapma

SUAM : Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

SWE : Shear-Wave elastografi

SWV : Shear-Wave velocity

SYY : Süperfisiyal yağ yastıkçıkları

TIMP : Doku spesifik metalloproteinaz

TLR : Toll-like reseptör

TNF : Tümör nekroz faktör

USE : Ultrasonografik elastografi

USG : Ultrasonografi

UV : Ultraviyole

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) 9

Tablo 2. Global Akne Değerlendirme Ölçeği 9

Tablo 3. Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi (GSDS) 17

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri 30

Tablo 5. Tedavinin 0. ve 90. günlerindeki Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi (GSDS) evreleri ve karşılaştırılması 31

Tablo 6. Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) değerlerinin tedavinin 0. ve 90. gününde karşılaştırılması 31

Tablo 7. Elastografik ölçüm sonuçlarının tedavinin 0. ve 90. gününde karşılaştırılması 33

Tablo 8. Başlangıç ölçümleri ile hasta yaşı arasındaki ilişki 35

Tablo 9. Başlangıç ölçümleri ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki 36

Tablo 10. Tedavi yanıtı ile yaş arasındaki ilişki 37

Tablo 11. Tedavi yanıtı ile cinsiyet arasındaki ilişki 38

Tablo 12. Tedavi yanıtı ile başlangıç GADS skoru arasındaki ilişki. 39

Tablo 13. Tedavi yanıtı ile başlangıç GSDS evresi arasındaki ilişki 39

Tablo 14. Tedavi yanıtı ile sonuç GSDS derecesi arasındaki ilişki 40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. SWE' nin çalışma prensibinin şematik gösterimi..... 19

RESİM LİSTESİ

Sayfa No:

Resim 1-2. Ice-pick, boxcar, rolling skarlar. 15

Resim 3. Yanaktaki lateral, orta, medial yüzeyel yağ yastıkçıklarının şematik gösterimi..... 26

Resim 4-5. SWE ugulaması. 27

Resim 6-7. Sağ ve sol malar bölgenin baz sonografik ölçümleri.....28

Resim 8-9. Sağ ve sol malar bölgedeki skar alanlarında SWE imajları.....28

Resim 10-11. Sağ ve sol malar bölgedeki subkutan dokuda SWE imajları.....28

Resim 12-13. Tedavinin 0. ve 90. günlerinde sağ malar bölgede atrofik akne skarları. 31

Resim 14-15. Tedavi 0. gününde sağ ve sol malar bölge klinik görünümü. 32

Resim 16-17. Tedavinin 90. gününde sağ ve sol malar bölge klinik görünümü.....32

Resim 18-19. Atrofik skarı, tedavi ile tamamen gerileyen bir hastada tedavinin 0. ve 90. gününde aynı alanda yapılan baz ölçümler.....34

Resim 20-21. Başka bir hastanın sağ malar bölgede skar dokusunda SWE ölçümü.34

Resim 22-23. Resim 17-18 deki ile aynı hastanın sağ malar bölgede subkutan dokuda SWE ölçümü.....34

ÖZET

ATROFİK AKNE SKARLARI OLAN, ORTA VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS HASTALARINDA ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN SKAR ŞİDDETİ, BOYUTU, CİLT KALINLIĞI VE ELASTİSİTESİNE OLAN ETKİSİNİN SHEAR-WAVE ELASTOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

Amaç: Akne skarları; akne vulgaris (AV)'in sık görülen bir komplikasyonudur. Hem akne hem de akne skarına yaklaşımda, AV'in erken ve etkili tedavisi anahtar rol oynamaktadır. Oral isotretinoin (Oİ), orta ve şiddetli AV'nin tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak tercih edilen bir ajandır. Bugüne kadar topikal retinoidlerin atrofik akne skarlarının tedavisinde de etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak literatürde Oİ'nin atrofik skarlar üzerindeki etkinliğini objektif verilerle inceleyen bir çalışma yoktur. Son yıllarda gelişen sonoelastografi teknolojisi sayesinde cilt ve subkutan dokunun elastisitesi hakkında kantitatif, objektif ve güvenilir bir inceleme sağlanabilmektedir. Bu çalışmada Oİ'nin atrofik akne skarına etkilerinin detaylı ve objektif bir değerlendirmesi için atrofik akne skarı olan orta ve şiddetli AV hastalarında; AV şiddeti, atrofik skar evresi, skar boyutu (SB), dermis ve subkutan doku kalınlığı (SDK) ve skar ve subkutan doku elastik modül (EM) değişimi klinik gözlem ve SWE ile araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma dizaynı; tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak planlandı. Etik kurul onayı alındı. Kasım 2021–Ocak 2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, klinik olarak atrofik akne skarlarının eşlik ettiği, orta ve şiddetli AV tanısı alan ve standart dozdan Oİ başlanması planlanan 30 hasta araştırmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tedavinin 0. ve 90. günlerinde, her hastanın AV ve skar şiddeti; global akne derecelendirme sistemi (GADS), Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi (GADS) ile değerlendirildi. Aynı günlerde, hastaların sağ ve sol yanaklarında dermis kalınlığı (DK), SDK, SB, skar ve subkutan doku EM'si aynı deneyimli radyolog tarafından SWE ile ölçülüp, kaydedildi. Sonuçlar uygun istatistiksel yöntemlerle incelendi.

Bulgular: Katılımcıların %70,0'ı kadın ve ortalama yaş 21,23±3,90 (min: 18, maks: 36) yıldır. Tedavi ile GSDS evrelerindeki değişim incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme hali gözlenmiştir (p: 0,029). GSDS evrelerinde sağlanan ortalama iyileşme oranı %42,5 olarak saptanmıştır. Şiddetli skarı temsil eden evre 4 grubunda anlamlı bir düşüş gerçekleşirken, sırasıyla maküler ve hafif şiddette skarı ifade eden evre 1 ve 2 gruplarında anlamlı bir artış izlenmiştir. Tedavinin 0. ve 90. günlerindeki GADS skorları sırasıyla; 34,60±6,65 ve 22,93±7,54 olarak hesaplanmıştır. Doksan günlük Oİ kullanımı ile katılımcıların GADS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır (p<0,001). Bazal GSDS derecesi daha yüksek olanların, tedavi ile GADS skorlarındaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek bulunmuştur (p:0,049). GADS skorundaki değişim, sonuç GSDS derecesi ileri olanlarda anlamlı derecede daha düşük izlenmiştir (p:0,041). Araştırma sonucunda; bilateral yanaklarda SB ve DK azalırken; SDK, skar ve subkutis EM'sinde artış saptanmıştır. Bu değişiklikler sağ yanakta DK ve SDK; sol yanakta SDK için istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,05).

Sonuç: Doksan günlük Oİ tedavisi ile atrofik skar evreleri ve AV şiddet skorlarında belirgin bir iyileşme sağlandı. Dermal kalınlıkta belirgin bir azalma, skar ve subkutan doku elastisitelerinde ise artış saptandı. Doku elastisitesinde artış olması kollajen ve elastin kaybı olmadığını, dermal kalınlıktaki incelmenin kollajen ya da elastinin kaybı ile ilişkilendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Oİ tedavisi ile subkutan yağ dokusunda anlamlı bir artış saptandı. Bu artışın atrofik skarlara etkisi, otolog yağ enjeksiyonuna benzerdi.

Anahtar kelimeler: akne vulgaris, atrofik skar, oral isotretinoin, elastografi, subkutan adipöz doku

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ORAL ISOTRETINOIN ON CLINICAL SEVERITY, SKIN THICKNESS, AND ELASTICITY IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ACNE VULGARIS AND ATROPHIC ACNE SCARS BY SHEAR-WAVE ELASTOGRAPHY

Aim: Acne scar is a common complication of acne vulgaris (AV). Early and effective treatment of AV has a crucial role in managing both acne and acne scarring. Oral isotretinoin (OI) is a widely preferred agent in treating moderate and severe AV all over the world. To date, it has been shown that topical retinoids can also be effective in the treatment of atrophic acne scars. However, there is no study in the literature evaluating the effectiveness of OI protocol on atrophic scars with objective data. With the developing sonoelastography technology in recent years, a quantitative, objective, and reliable examination of the elasticity of the skin and subcutaneous tissue can be provided. In this study, for a detailed and objective evaluation of the effects of OI on atrophic acne scars, we investigate the AV severity, atrophic scar grade, scar size (SS), dermis and subcutaneous tissue thickness (STT), and changes in scar and subcutaneous tissue elastic modulus (EM) in moderate and severe AV patients with atrophic acne scars by clinical observation and SWE.

Materials and Methods: It was designed as a single-center, prospective and observational study. Ethics committee approval was obtained. Thirty patients who applied to the Istanbul Training and Research Hospital, Dermatology Department, between November 2021 and January 2022 diagnosed with moderate and severe AV accompanied by atrophic acne scars were included in the study. Demographic characteristics of the patients were recorded. We started the OI with a standard dose regime. On days 0 and 90 of treatment, each patient's AV and scar severity; were evaluated with the global acne grading system (GAGS) and the Goodman and Baron Qualitative Global Scar Rating System (GSRS). On the same days, the dermal thickness (DT), STT, SS, scar, and subcutaneous tissue EM on the right and left cheeks

were measured by the same experienced radiologist with SWE. The results were analyzed by appropriate statistical methods.

Results: The mean age was 21.23±3.90 (min: 18, max: 36) years, and 70.0% of the participants were female. The change in GSRS stages with treatment was observed statistically significant improvement (p: 0.029). The average recovery rate in GSRS stages was found as 42.5%. While a significant decrease was observed in the grade 4 group (severe scar), a significant increase was observed in grade 1 (macular scar) and 2 (mild scar) groups. The GAGS scores on the 0th and 90th days of the treatment were calculated as, respectively, 34.60±6.65 and 22.93±7.54. A statistically significant improvement was found in the GAGS scores of the participants with the OI for ninety days ($p<0.001$). The change in GAGS scores with treatment was statistically more significant in those with a higher baseline GSRS grade (p:0.049). The change in GAGS score was significantly lower in those with advanced GSDS (p:0.041). As a result of the research, SS and DT decreased in bilateral cheeks. In addition, there was an increase in STT, scar, and subcutis EM. These changes are DT and STT on the right cheek, statistically significant for STT in the left cheek ($p<0.05$).

Conclusion: A significant improvement in atrophic scar grades and AV severity scores was achieved with 90 days of OI therapy. There was a significant decrease in dermal thickness and increased scar and subcutaneous tissue elasticity. The increase in tissue elasticity suggests no loss of collagen and elastin, and the thinning of the dermal thickness cannot be associated with the loss of collagen or elastin. A significant increase in subcutaneous adipose tissue was detected with OI treatment. The effect of this increase on atrophic scars was similar to autologous fat injection.

Key words: acne vulgaris, atrophic scar, oral isotretinoin, elastography, subcutaneous adipose tissue

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV); pilosebase ünitenin kronik, multifaktöriyel, inflamatuvar bir hastalığıdır. Seboreik bölgelerde yerleşen kapalı ve açık komedonlar gibi non-inflamatuar ya da papül, püstül ve nodül gibi inflamatuar lezyonlar ile karakterizedir (1, 2).

Genellikle pubertede başlar, en sık görüldüğü yaş aralığı 15 ila 19'dur. Tüm yaş gruplarını etkileyebilse de ilerleyen yaşla birlikte sıklığı azalır (3-5).

Akne lezyonları iyileşirken skar bırakabilir. Farklı şiddetlerde olmak üzere hastaların %95'inde görülebilir (6, 7). Skar oluşum süreci; inflamasyona sekonder gelişen folikül rüptürü ve bunu takip eden anormal yara iyileşmesi olarak özetlenebilir (7). Akne skarı, atrofik skar ve hipertrofik skar- keloid olmak üzere iki başlığa ayrılır. En sık görülen formu atrofik skarlardır (8). Remodelling (yeniden şekillendirme) fazındaki anormallik fibröz dokuda kontraksiyona ve kollejen doku kaybına neden olur. Bu süreç sonucunda makroskopik olarak deride doku kaybıyla atrofik akne skarları oluşur (6, 8, 9).

Akne ve skarlarının kişinin görünümü üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra özsaygı ve yaşam kalitesinde düşüklük, depresyon, anksiyete, sosyal fobi ve suisidal fikirler gibi psikososyal komorbiditeler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (10, 11). Bu nedenle akne ve skarlarının erken ve etkili tedavisi oldukça önemlidir.

Akne skarlarının tedavisinde en önemli basamak, skar oluşumunu önleyip erken inflamatuvar aknenin etkili tedavisidir (12, 13). Oral isotretinoin (Oİ) bir A vitaminin derivesi olup, AV'nin orta ve şiddetli formlarının tedavisinde 1980'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa ve Amerika kılavuzlarında şiddetli papülopüstüler ve nodüler akne tedavisinde kanıt düzeyi en yüksek tedavi olarak kabul edilmekte ve ilk basamak tedavide yer almaktadır (13, 14). Buna ek olarak Oİ'nin mevcut enflamasyon ve skar riskini hızla azalttığı bilinmektedir. Fotoyaşlanması olan hastalarda cilt kalitesinde ve elastikiyette iyileşmenin sağlanması için yapılan çalışmalarda düşük doz Oİ'nin kısa süreli kullanımlarda dahi etkili olduğu kanıtlanmıştır (15). Ekstraselüler matriksi yeniden düzenlediği, kollajen yoğunluk ve kalınlığını arttırarak dermiste kalınlaşma sağlarken, elastik liflerin sayısında azalmaya neden olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir (16). Benzer şekilde retinoidler

immünmodulatör ve anti-tümör özellikler gösterir. Hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenler, anjiyogenezi ve kollajen üretimini arttırır (17). Ayrıca dermal kollajeni arttırmması ve düzenlemesi sayesinde cilt elastikiyetine katkı sağladığı düşünülmektedir (18).

İsotretioninin akne tedavisinde etkinliği, kanıt düzeyi yüksek çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla skar tedavisinde de etkili olduğu belirtilmekle birlikte Oİ'nin etkinliğinin atrofik akne skarına etkisinin objektif olarak ölçüldüğü, klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Shear-Wave Elastografi (SWE) akustik radyofrekans impulsları sayesinde dokuların doğal elastikiyeti ve kalitesi hakkında biyomekanik bilgiler sağlayan bir teknolojidir (19). Cilt kalınlığının ve elastisitesinin ölçülmesinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir (20). Geçmiş yıllarda dahili ve cerrahi branşlarda yapılan araştırmalarda; meme ve tiroid gibi yüzeyel dokuları incelemekte kullanılırken, yıllar içinde karaciğer, dalak, böbrek, pankreas, uterus ve prostat gibi abdomen ve retroperitondaki organların incelenmesinde de kullanılmıştır (21). Deri ve deri ile ilgili hastalıkların incelenmesinde kullanımı nispeten yenidir.

Bu çalışmada; Oİ tedavisi alan atrofik akne skarlarının eşlik ettiği orta ve şiddetli akne vulgarisli hastalarda, tedavinin skar boyutuna (SB), dermis ve subkutan doku kalınlığına (SDK) ve cilt elastisitesine (CE) etkisinin SWE ile araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 90 günlük Oİ tedavisi ile skar boyutunda küçülme, dermis kalınlığı (DK), SDK ve CE'de artış olacağı öngörülmüş ve bu artışın başlangıçtaki skar şiddeti ile korele olacağı hipotezi kurulmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

2.1.1 Tanım ve tarihçe

Akne; pilosebase ünitenin multifaktöriyel, kronik, inflamatuar bir hastalığıdır (2). Pilosebase ünitenin yoğun olduğu yüz, boyun, omuz, göğüs ve sırt gibi seboreik bölgelerde görülmektedir (22). Sebore (anormal yağ salgısı), non-inflamatuar (açık ve/ veya kapalı komedon) ve inflamatuar (papül ve/veya püstül) elementer lezyonlar ile karakterizedir. Bunlara ek olarak şiddetli aknede tabloya nodülokistler ve skarlar eşlik edebilir (23).

"Akne" teriminin Yunanca'da "uç, tepe" anlamına gelen "acme" kelimesinden köken aldığı düşünülmektedir. Terim olarak ilk kez Aetius Amidenus tarafından MS 6. yüzyılda kullanılmıştır. Tıbbi kaynaklarda kullanılması 19. yüzyıla rastlamaktadır. Aynı yüzyılda 1842'de Erasmus Wilson tarafından akne vulgaris ile akne rozase ayırımı yapılmıştır (24).

Sadece non-inflamatuar lezyonlardan oluşan hafif tablolardan, sistemik semptomların görüldüğü şiddetli tablolara kadar çok farklı şekillerde prezente olabilen, oldukça sık rastlanan bir dermatozdur. Tedavisiz gerileyebildiği gibi skar bırakarak da iyileşebilir (25). Akne ve skarlarının meydana getirdiği kozmetik problemlere ek olarak bilinen olumsuz psikososyal etkileri nedeni ile erken tanısı, etkili tedavisi ve uzun süreli takibi önem arz etmektedir.

2.1.2 Epidemiyoloji

Aknenin; genel popülasyonun % 9.8'ini, genç erişkinlerin % 95'ini etkilediği ve dünyada en sık görülen sekizinci hastalık olduğu öngörülmektedir (7, 26). Epidemiyolojik çalışmalarda prevalansının ve şiddetinin pubertal maturasyonla birlikte arttığı, en sık pubertede görüldüğü ve ilerleyen yaş ile birlikte sıklığının azaldığı belirtilmektedir. Benzer şekilde komedonal aknenin prepubertal dönemde daha baskın olduğu, puberteyle birlikte inflamatuar aknenin sıklığının arttığı gösterilmiştir (27, 28). Maksimum prevelansına 16-20 yaş grubunda ulaştığı, bu dönemde üç kişiden ikisinde akne olduğu bildirilmektedir (3, 29). Kızlarda erken yaşlarda daha sık görülmekte iken ergenlikle birlikte erkeklerdeki sıklığı ve şiddeti

belirgin olarak artmaktadır (30-32). Ergenliği takip eden yıllarda kızlardaki sıklığı tekrar artmakta ve yetişkinlikte kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (3, 30). Erişkinlikte görülen akne, yeni başlangıçlı olmaktan ziyade adölesan aknenin kronikleşmesinin sonucudur (33). Aile öyküsü olanlarda daha erken başlangıçlı ve şiddetli seyretmektedir (34). Latinlerde ve Afro-Amerikanlarda daha yüksek prevalanstadır (35) ancak genel kanı etnisitenin prevelans üzerindeki etkisinin fazla olmadığı yönündedir (34, 36). Benzer şekilde sebum salgısı ve akne şiddetti Afro-Amerikanlarda beyaz ırka göre daha fazladır (35, 37).

2.1.3 Etiyopatogenez

Akne patogenezinde hedef organ pilosebase ünitedir. Gelişiminde iyi tanımlanmış dört farklı mekanizma rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar; sebum üretiminin artışı ve içeriğinin değişmesi, duktal kornifikasyon, pilosebase ünitede *Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes)*'in kolonizasyonu ve inflamasyon olarak tanımlanır (2, 38). Bu aşamalar belirli bir sırayı takip etmeksizin, birbirlerini etkileyerek akne gelişiminde rol alırlar. Ancak aşırı sebum sekresyonu ve sebase glandlardaki folikül açıklıklarının obstrüksiyonuna sebep olan anormal foliküler keratinizasyon, akne patogenezindeki esas nedendir.

2.1.3.1 Artmış Sebum Üretimi

Sebore, akne patogenezinde temel faktörlerdendir. DHT, sebum salgısından sorumlu eses androjendir (39). Ancak akne oluşumu, serum androjen seviyelerinden ziyade androjenin lokal konsantrasyonu ve sebositlerin androjene duyarlılığı ile ilişkilidir (40). Sebumun, foliküler hiperproliferasyonla birlikte porları oklüde ederek akneye sebep olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ancak güncel çalışmalar sebumun lipit içeriği ve oksidan/antioksidan dengesinin de akne patogenezinde etkili olduğunu göstermiştir (41).

2.1.3.2 Mikrobiyal Kolonizasyon

Cutibacterium Acnes (C. Acnes), eski adıyla *Propionibacterium Acnes* (P. Acnes), anaerobik/mikroaerofilik, gram-pozitif bir basildir. Pilosebase ünitede yerleşim gösteren, normal deri florasının doğal üyelerinden biridir (42, 43). C. Acnes; cildin doğal yapısını bozan enzimler (hyaluronidaz, lipaz ve proteaz vb.)

salgılamasının yanı sıra, inflamatuar hücreleri ve keratinositleri stimule eden kemotaktik faktörleri de üretir. Toll-like reseptörler (TLR2, TLR4, TLR6) ve CD14 aracılığıyla sebositleri uyarır ve inflamasyona neden olur (44). Bu nedenle aknenin inflamatuar lezyonlarının oluşumunda oldukça etkindir (45, 46). Buna ek olarak, C. Aknes sebuma penetre olur ve korneositlerin çevresinde bir yapışkan gibi davranır. Bu süreç mikrokomedon oluşumuyla sonuçlanır (47). IL-1α üretimi ve IGF-1 reseptörü üzerinden de komedon oluşumunu uyarır (45).

2.1.3.3 Foliküler Epidermal Proliferasyon (Hiperkeratinizasyon)

Artan sebum sekresyonu ve infundibulum altında kolonize olan C. Acnes'in uyardığı pro-inflamatuar sitokin salınımı folikül epitelinde artmış proliferasyona ve anormal deskuamasyona sebep olur (48, 49). Folikül lümenine dökülen keratinositler; lümeni dilate edip, yoğunlaşarak bir tıkaç oluşturur. Bu durum akne patogenezindeki ilk basamaklardan olan mikrokomedon olarak tanımlanır (48). Zaman içinde artan sebum ve lümende biriken keratinositler komedonu oluşturur. Komedon duvarının rüptürü sonucu inflamasyon başlar (50).

2.1.3.4 İnflamasyon

İnflamasyon, akne patogenezinin erken basamaklarından itibaren mevcuttur. Komedon çeperinin rüptürüyle içindeki keratin, sebum, C. Aknes ve hücresel içerik dermise yayılır. Bu durum makrofajları uyarır ve inflamasyonu başlatır. TLR-2 aracılığıyla keratinositlerden IL-6 ve IL-8; makrofajlardan IL-1β, IL-8, IL-12 ve TNF-α salınır (51). Ayrıca IL-17 yolağı da aktive olarak; IL-17A+ T lenfositler ve CD83 dendritik hücre sayılarında artışa neden olur (52). İnflamatuar yanıtın karakteri, aknenin klinik prezentasyonunu ve skatris gelişimini belirler. Yardımcı T hücreler, nötrofillerden ve yabancı cisim tipi dev hücrelerden zengin bir inflamasyon; papüllerin ve nodülokistlerin oluşumundan sorumludur. İnflamasyonun nötrofil ağırlıklı olması halinde, klinikte süpüratif püstüller gelişir (53). Erken ve nonspesifik inflamatuar yanıta kıyasla gecikmiş ve spesifik inflamatuar yanıt halinde, daha şiddetli skatris gelişir (54).

2.1.3.5 Etiyopatogenezde etkili diğer faktörler

Sık görülen bir dermatoz olmasına karşın multifaktöriyel yapısı nedeni ile aknenin patogenezi henüz netlik kazanamamıştır. Ancak seks hormonları, kortizol, melanokortinler ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi hormonların, genetik faktörlerin; stres, düzensiz uyku, sigara, ilaçlar, diyet, kozmetik ürünler ve güneş ışığı gibi çevresel faktörlerin AV kliniğinde etkili olabildiği bilinmektedir (55-60).

2.1.4 Klinik özellikler

Akne; puberteyle başlayıp, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden, kronik bir dermatozdur. Sebase glandlardan zengin, seboreik bölgelerde bulunur. Özellikle yüz ve gövdenin üst yarısında yerleşim gösterir (61).

Lezyonlar, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer lezyonların zamanla komplike olması ve kötü iyileşmesi ile sekonder lezyonlar gelişir (62).

Primer lezyonlar: Aknenin erken dönem lezyonlardır. İnflamatuar ve non-inflamatuar olarak ikiye ayrılır. Non-inflamatuar lezyonlar; kapalı ve açık komedonlardır. Kapalı komedonlar; 1 mm çaplı, deri renginde papüllerdir. Foliküler açıklık belirgin değildir ve eritem yoktur. Palpasyonla hissedilir ve ışık altında daha belirgin hale gelir. Açık komedonlar; foliküler açıklıktaki keratin tıkaç ile karakterizedir. Sebum içeriğindeki lipidlerin oksidasyonu ve melanin birikimi nedeniyle siyah renktedir. Boyutlarına göre komedonlar; gözle görülemeyen mikrokomedonlar ve 1 mm'den büyük makrokomedonlar sınıflandırılabilir. Derin yerleşimli olması nedeniyle ancak cilt gerildiğinde fark edilebilen komedonlara ise kayıp komedon adı verilir (25). İnflamatuar lezyonlar; papül, püstül ve nodülleri ifade eder. Papüller, genellikle eritemli ve 1-5 mm çaplıdır. Püstüller, papüller ile benzer boyutlu olup, C.acnes'in de dahil olmak üzere normal flora üyeleri ve püy ile doludur. Klinik şiddelendikçe lezyonların endürasyon ve hassasiyeti artar, nodüller oluşur.

Sekonder lezyonlar: Aknenin komplikasyonları olarak da tanımlanabilirler. Kist, apse, postinflamatuar eritem ve pigmentasyon, ekskoriyasyonlar ve skarlar bu grupta incelenir (62). Akne ilerledikçe derin yerleşimli, eksüda ve kan ihtiva eden kistler gelişebilir. Bu kistler gerçek kist değildir. Tablo şiddetlendikçe nodülokistler biraraya gelerek sinüs formasyonunda, geniş ve endüre plaklar oluşturabilirler (62). İnflamatuar lezyonlar gerilerken ardında postinflamatuar eritem ve hiperpigmentasyon

bırakabilir. Bu değişiklikler zamanla solabileceği gibi bazen sebat edebilir. Özellikle nodülokistik lezyonlar gerilerken çukur şeklinde çöküк veya deriden kabarık skarlar oluşabilir. Bu skarlar; atrofik skarlar, hipertrofik skarlar ve keloidler olmak üzere iki ana başlığa ayrılır (62, 63). Akneye sekonder gelişen postinflamatuar pigmentasyon değişiklileri ve skarlar "*Komplikasyonlar*" alt başlığında daha detaylı incelenecektir.

2.1.5 Tanı

Akne tanısı primer lezyonların gözlenmesi sonucu klinik olarak konur. Rutinde tanı için ek laboratuvar testlerine ve histopatolojik incelemeye gerek yoktur (64).

Laboratuvar testleri: Geç başlangıçlı, tedaviye dirençli, hirsutizm ve düzensiz menstruel siklus gibi hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği, metabolik sendrom şüphesi olan hastaların altta yatan bir başka patoloji açısından tetkik edilmesi uygundur. Polikistik over sendromu, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, over ve adrenal bez tümörleri ve Cushing sendromu en önemli tetikleyicilerdir. Folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), serbest ve total testosteron, androstenedion, DHEA-S, 17- hidroksiprogesteron, prolaktin, kortizol, açlık ve tokluk insülin değerlerinin incelenmesi önerilir (65).

Histopatoloji: Foliküler yerleşimli diğer hastalıkların ayrımı için nadiren gerekebilir. Lezyonun klinik evresine göre histopatolojisi değişir. Mikrokomedonal dönemde; infrainfundibuler hiperkeratoz, granüler tabaka belirginleşmesi ve minimal foliküler distansiyon vardır. Kapalı komedonlarda foliküler distansiyon belirginleşir. Folikül; kıl, eozinofilik keratinöz madde ve bol miktarda bakteri ihtiva eden kompakt bir kist olarak görünür. Açık komedonlar kabaca kapalı komedonlara benzer; ancak tipik olarak sebase glandlar atrofik ve foliküler ostium dilatedir (62). Sırasıyla lenfosit ve nötrofillerin folikülde ve perifoliküler alanda birikmesi sonucu papüller meydana gelir. Genişleyen folikül çeperinin rüptüre olmasıyla, folikül içeriği dermise dağılır ve inflamatuar yanıt oluşur. Perifoliküler bölgeye nötrofil göçüyle püstüller oluşur. Lenfositler, plazmositler ve yabancı cisim tipi dev hücrelerin geliştirdiği granülomlar nodülleri oluşturur (62).

2.1.6 Ayırıcı tanı

Yaş, lokalizasyon ve morfolojiye göre ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar değerlendirilebilir.

Yenidoğan ve süt çocuğu: Sebase hiperplazi, milia, miliarya, geçici neonatal püstüler melanoz, eritema toksikum neonatarum, enfeksiyöz patolojiler, hiperimmünglobulin E sendromu

Oyun ve okul çocuğu: Keratozis pilaris, granülomatöz periorifisyel dermatit, verrü plana, molluskum kontagiyozum ve anjiofibrom

Adölesan ve erişkin: Folikülit, rozasea, demodikozis, psödofolikülit, perioral dermatit, foliküler kontakt dermatit, keratozis pilaris, akneiform ilaç erüpsiyonları, tinea fasiyei, molluskum kontagiyozum, dermatitis herpetiformis, Behçet hastalığı, sifiliz, sarkoidoz ve lupus miliaris disseminatus faciei (62)

2.1.7 Sınıflama ve Derecelendirme

Akne, birçok farklı şekil ve şiddette prezente olabilmektedir. Sadece non-inflamatuar lezyonların bulunduğu hafif şiddette tablolar olabileceği gibi ; inflamatuar ve sekonder lezyonların birarada bulunduğu daha şiddetli tablolar da olabilir. Klinik tablonun şiddetini derecelendirmek, uygun ve etkili tedavinin saptanması ve tedavi etkinliğinin takibinde faydalıdır. Bu nedenle bügüne kadar klinik şiddeti; lezyon karakteri, sayısı ve yaygınlığına göre değerlendiren birçok derecelendirme sistemi oluşturulmuştur (100, 101).

1997'de Doshi ve ark.'nın geliştirdiği Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) en detaylı ölçeklerden biridir. Her anatomik bölge için yüzey alanı, dağılım ve pilosebase ünite yoğunluğunu yansıtan bir faktör ve her lezyon tipi için şiddet belirten bir katsayı belirlenmiştir (66). Bu ölçekte her anatomik bölgenin faktörü, o alandaki en şiddetli lezyonun katsayısı ile çarpılarak lokal skor, lokal skorların toplanmasıyla da global skor bulunur. Lezyonların az sayıda anatomik bölgeye dağılması halinde akne şiddetinin beklenenden düşük saptanması, bu yöntemin en önemli dezavantajıdır (Tablo 1) (66, 67).

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS)

Anatomik bölge ve faktörü		**Katsayı**		**Global skor**	
Alın	2	Lezyon yok	0	1-18	Hafif
Sağ yanak	2	≥ 1 komedon	1	19-30	Orta
Sol yanak	2	≥ 1 papül	2	31-38	Şiddetli
Burun	1	≥ 1 püstül	3	>39	Çok şiddetli
Çene	1	≥ 1 nodül	4	Faktör x katsayı = Lokal skor	
Göğüs ve sırt	3			Lokal skorların toplamı = **Global skor**	

* Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol. 1997;36(6):416-8.

Dreno ve ark.'nın 2011'de geliştirdiği ve 2016'da güncellenen Global Akne Değerlendirme Ölçeği, kolay olması ve kısa sürede uygulanması nedeni ile pratikte en çok tercih edilen ölçektir (Tablo 2) (68).

Tablo 2. Global Akne Değerlendirme Ölçeği

Derece	**Şiddet**	**Tanımlama**
0	Temiz, lezyon yok	Rezidü pigmentasyon ya da eritem görülebilir.
1	Neredeyse temiz, neredeyse lezyon yok	Dağınık yerleşimli, birkaç açık/kapalı komedon ve birkaç papül görülür.
2	Hafif	Kolayca tanınabilir. Yüzün yarısından daha azında; açık/kapalı komedon, birkaç papül ve püstül görülür.
3	Orta	Yüzün yarısından daha fazlasında, birçok açık/kapalı komedon, papül ve püstül görülür. Bir nodül görülebilir.
4	Ciddi	Tüm yüz tutulmuştur. Açık/kapalı komedon, papül, püstül ve birkaç nodül mevcuttur.
5	Çok ciddi	Çok ciddi düzeydedir.

* Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(1):43-8.

2.1.8 Tedavi

Akne tedavisinde; mevcut lezyonların tedavisi, relaps ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Tedavi ajanlarının hedefi etyopatogenezdeki dört ana basamağın biri veya birkaçıdır (69).

Tedavi seçimi; hastalığın şiddeti, etkilenen bölge, hastanın yaşı ve tercihine göre değişir.

Hafif şiddet:

-benzoil peroksit veya bir topikal retinoid

-antibiyotik (klindamisin/ eritromisin) ve benzoil peroksit/ topikal retinoid

- benzoil peroksit ve topikal retinoid

-alternatif tedavi: önceden kullanılmamış farklı bir retinoid veya topikal dapson (70)

Orta şiddet:

- topikal antibiyotik (klindamisin / eritromisin) ve benzoil peroksit

- topikal antibiyotik (klindamisin/ eritromisin) ve topikal retinoid

- yukarıda verilen 2 kombine ajanın kombinasyonu

- oral antibiyotik ve topikal retinoid/ benzoil peroksit

- oral ve topikal antibiyotik ve topikal retinoid

- alternatif tedaviler: farklı ilaçların kombine kullanımı, oral antibiyotiğin değiştirilmesi, kadınlarda tedaviye kombine oral kontraseptif veya spironolakton eklenmesi, oral isotretinoin (70)

Şiddetli:

- oral antibiyotik + topikal antibiyotik (klaritromisin /eritromisin) ve benzoil peroksit/ topikal retinoid

- oral antibiyotik + opikal antibiyotik (klaritromisin /eritromisin) ve benzoil peroksit + topikal retinoid

- oral isotretinoin

- alternatif tedavi: oral antibiyotik değişikliği, kadınlarda tedaviye kombine oral kontraseptif veya spironolakton eklenmesi (70)

Diğer tedaviler:

Komedon ekstraksiyonu, kimyasal soyma, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu, kriyoterapi, fotodinamik terapi ve lazer uygulamaları ihtiyaç halinde tüm

basamaklarda mevcut tedavi ile kombine edilebilecek fiziksel tedavi uygulamalarıdır (71)

2.1.8.1 Oral İsotretinoin

Oİ; 1982'de FDA tarafından nodülokistik akne ve konvansiyonel tedavilere dirençli diğer akne hastalarında kullanılması onaylanan bir A vitamini derivesidir (72). Bu endikasyonlara ek olarak daha düşük şiddette ancak skar riski yüksek, psikososyal zararları olan, antibiyotiklere akne formlarında, akne fulminans, akne konglobata, akne inversa ve gram- folikülitlerde de kullanılabilmektedir (14, 62).

İsotretinoin;

- sebum salgısını azaltır
- komedolitik etki gösterir
- C. Acnes kolonizasyonunu azaltır
- antiinflamatuar etkilidir.

Yukarıda bahsedilen bu özellikleri nedeniyle isotretinoin, akne patogenezindeki dört mekanizma üzerinde de etkilidir. Diğer retinoidlerle kıyaslandığında sadece Oİ aknede bu denli dramatik etki sağlamaktadır. 6 hafta içerisinde sebum üretimini yaklaşık %90 oranında azaltmaktadır (73). Bu etki temel olarak sebosit apoptozisine dayanır (74).

İsotretinoinin hücresel retinol bağlayıcı proteinlere veya retinoik asit nükleer reseptörlerine (RAR ve RXR) afinitesi düşüktür. Ancak bu reseptörlere yüksek afiniteyle bağlanan metabolitlerin ön-ilacı olarak çalışır (73). 500'den fazla gen üzerinde etkili olduğu tahmin edilmektedir. Zamanla indüklediği genin ekspresyon modelini değiştirir. Tedavinin ikinci ayından sonra; steroid, kolesterol ve yağ asitlerinin metabolizmasında etkili genlerin ekspresyonunda azalmaya neden olur. Benzer şekilde kolajen ve fibronektin gibi matriks proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu arttırır. Bir başka ifadeyle; önce sebase bezde apopitoza sebep olur ve hücre döngüsü durdurur. Ardından ciltte yara iyileşmesine benzer bir gen düzenlemesiyle onarım ve remodelling sağlar. Klinik gözlemlerde 0.1mg/kg/gün dozda yara iyileşmesini azaltırken, 1-2 mg/kg/gün dozda ise hipertrofik skara sebep olduğu belirtilmektedir. Buradan yola çıkarak apopitoz ve remodelling dengesinin doz bağımlı olabileceği düşünülmektedir (75).

Aknede standart Oİ dozu 0,5-1 mg/kg/gündür. Tedavi süresince 120-150 mg/kg olan kümülatif doza ulaşmak hedeflenir (75). Daha düşük ya da yüksek dozlarda da uygulamaları mevcuttur. Günlük düşük doz rejimleri daha az ve hafif şiddette yan etkilere sebep olması nedeniyle önerilmektedir (76). Bu uygulamaların bir diğer avantajı ise akne skarı riskini azaltmasıdır (76, 77). Ancak kümülatif dozun düşük kalması yüksek relaps oranı ve tedavi tekrarı ile ilişkilidir. Lipofilik yapısı nedeniyle Oİ'nin yemeklerle birlikte alınması önerilir.

En sık yan etkileri; mukokutanöz, oftalmik ve kas-iskelet sistemi üzerinedir. Daha nadir gözlenen yan etkiler; inflamatuar barsak hastalıkları, depresyon ve anksiyete duygu durum değişiklikleri, kardiyovasküler etkiler ve ciltte Stafilokokus aureus kolonizasyonudur. Tüm bu yan etkiler tedavinin kesilmesiyle geriler (78).

Ancak unutulmaması gereken en önemli nokta; isotretinoinin teratojen etkisidir. Fetal isotretinoin maruziyetinin önlenmesi oldukça kritiktir. İnsan fetüsündeki tipik malformasyon paterni; kraniyofasiyal, kardiyak, merkezi sinir sistemi ve timik yapıları içerir (79).

2.1.9 Komplikasyonlar

Akne, hem psikososyal hem de fiziksel komplikasyonları olabilen bir dermatozdur.

Psikososyal komplikasyonlar:

Her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları için psikolojik morbidite sebebi olabilmektedir. Etkilediği hastalarda özsaygı, kendine güven ve yaşam kalitesinde azalma; depresyon, anksiyete, sosyal fobi ve suisidal fikirlerin prevalansında artış olduğu bilinmektedir (10, 11, 80).

Fiziksel komplikasyonlar:

Uzun süreli sistemik antibiyoterapi sonrası gelişebilen gram negatif folikülitler, Oİ kullanımıyla tetiklenebilen ya da spontan olarak gelişebilen akne fulminans, uzun süren ve şiddetli hastalık sonrası nadiren gelişebilen solid fasyal ödem (Morbihan hastalığı) ve osteoma kutis bu grup içinde değerlendirilebilir (81-83). Akne'nin en sık komplikasyonlarından biri de postinflamatuar eritem ve hiperpigmentasyondur. Tüm deri tiplerinde görülebilmekle birlikte, özellikle postinflamatuar hiperpigmentasyonun görülme sıklığı koyu tenli kişilerde artmaktadır (84). Aknenin iyileşme sürecinde meydana gelen vazodilatasyon ve melanogenez; açık tenli hastalarda postinflamatuar

eritem, koyu tenlilerde ise postinflamatuar hiperpigmentasyona sebep olduğu düşünülmektedir (85). Enflamasyona sekonder gelişen bu pigmentasyon tedaviyle 6-12 ayda iyileşir ancak kendi haline bırakıldığında gerilemesi yıllar sürebilir (6, 86).

Aknenin en önemli ve en sık komplikasyonu, hastaların %95'inde görülebilen akne skarlarıdır. Bu konudaki çarpıcı nokta; etkilenen hastaların %30'unda skarlaşmanın şiddetli olmasıdır. Uygun şekilde tedavi edilen hastalarda bile gelişebilen ve hayat boyu kalıcı olabilen bu skarlar, aknenin kendisi gibi kozmetik ve psikososyal bir morbidite sebebidir (6, 18, 87).

2.2. AKNE SKARLARI

2.2.1 Tanım

Akne skarları, akne lezyonlarının anormal iyileşmesi sırasında gelişen kollajen biyosentezindeki disregülasyon ve konfigürasyon bozukluğu sonucu deride gelişen renk, şekil ve yapı değişiklikleridir (7).

2.2.2 Patofizyoloji

Akne etiyopatogenezinde yer alan foliküler rüptür, foliküler ve perifoliküler inflamasyon aşamaları sonrası yara iyileşme kaskadı başlar. Oldukça kompleks bir biyolojik süreç olan yara iyileşmesi üç basamaktan oluşur. Bunlar; inflamasyon, granülasyon dokusu gelişimi ve matriksin yeniden şekillendirilmesidir (88).

İnflamasyon fazında doğal immün yanıt rol oynar. Bu süreçte perifoliküler alanda çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünün salınımı gerçekleşir (89). Bunu takiben gelişen granülasyon dokusu organizasyonu sırasında; keratinosit ve fibroblastların proliferasyonu, miyofibroblastların aktivasyonu, başta tip 3 kollajen olmak üzere çok sayıda matriks proteininin üretimi ve anjiyogenez görülür (89). Ardından matriksin remodelingi gerçekleşir. Bu aşamada sayıca artan keratinosit ve fibroblastlardan matriks metallaproteinazlarını (MMP) ve metalloproteinazların spesifik doku inhibitörleri (TIMP) salınır. Granülasyon fazının erken evrelerinde dokuya tip 3 kollajen, akne skarında ise dokuya tip 1 kollajen hakimdir. MMP'ler lizis ile ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirir. MMP ve TIMP'ler arasında oluşan

herhangi bir dengesizlik halinde kollajenin fazla üretilmesi ya da yıkımı sonucu hipertrofik ya da atrofik akne skarları gelişir (9, 90).

Genel olarak aknedeki anormal yara iyileşmesinin inflamatuar yanıta sekonder olduğu düşünülmekle birlikte, skar patogenezi henüz netleştirilememiştir. Her akne skar ile gerilemediği ve skar riskinin aknenin klinik şiddeti ile korele olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle hangi aknenin skar ile gerileyeceğini ön görmek zordur (91). Etkili tedavinin geç başlanması, hastalığın uzun süreli ve şiddetli olmasının, doğal immün yanıt aktivitesinin kişiler arası farklılığı, skar riskini arttıracağı tahmin edilmektedir (54, 92). Ayrıca farklı C. Acnes filotiplerinin; inflamasyonu ve keratinositlerin MMP üretimini farklı düzeyde tetikleyerek skar gelişme ihtimalini etkilediği öne sürülmektedir (93, 94).

2.2.3 Klinik

Akne iyileşirken, remodalizasyon basamağındaki kollajen yapım/yıkım oranına göre akne skarının morfolojisi değişir. Kollajen dokudaki kontrolsüz artış ve kollojen demetlerinin hatalı paketlenmesi sonucu hipertrofik skar veya keloid oluşur. Kollajen dokunun kaybı ya da hasarlanması sonucu ise atrofik skarlar meydana gelir (90). Bununla birlikte klinik prezentasyon heterojendir ve genellikle aynı hastada birden çok skar tipi aynı anda görülebilir (18).

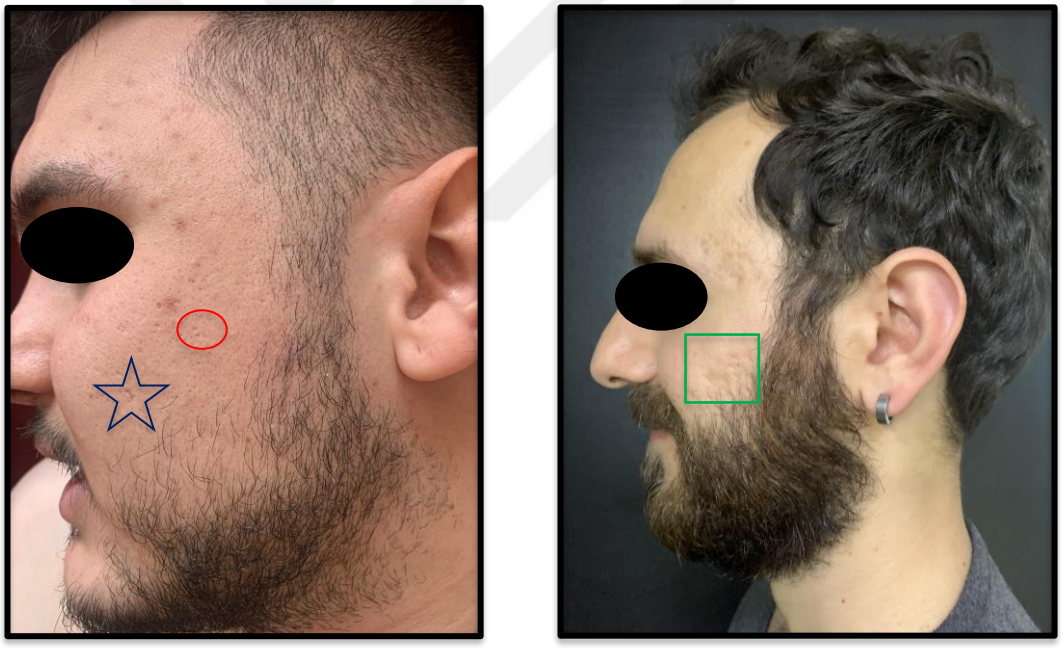
Atrofik Skarlar:

Akne skarlarının %90'ı kollajen dokunun kaybına sekonder gelişen atrofik skarlardır. Görülme sıklığı hipertrofik skarların yaklaşık üç katıdır (95). Temelde üç grupta incelenmektedirler. Bunlar; ice-pick (buz ucu veya kazma izi), boxcar (vagon) ve rolling (yuvarlak veya dalgalı) tipte skarlardır (Resim 1-2) (9, 95). Derinliğine göre orta dermiste sınırlı (< 0,5 mm derinlikte) yüzeyel skarlar ve retiküler dermise dek uzanan (> 0,5 mm derinlikte) derin skarlar olarak ikiye ayrılabilir (8, 9, 95).

Ice-pick skar: Yaklaşık %60-70'lik bir oranla, en sık görülen atrofik akne skarı formudur. Geniş yüzeyli, dar tabanlı (1-2 mm), keskin sınırlı, dermis ve subkutan dokuya doğru "V" şeklinde uzanabilen derin skarlardır. Bir buz kırıcının ciltte oluşturabileceği hasarı anımsattığı için bu isimle anılır.

Rolling skar: Tüm atrofik akne skarlarının yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Geniş (> 4-5 mm), gergin, düzensiz yüzeyli (köşeli, dalgalı, tümsekli ya da çukurlu olabilen) ve sınırları keskin olmayan skarlardır. "M" şeklini andırırlar. Skar zemininde epidermal atrofi mevcuttur. Dermisten subkutan dokuya uzanan düzensiz şekilde uzanan fibröz bantlar nedeniyle yüzeyi dalgalı görünür.

Boxcar skar: Tüm atrofik akne skarlarının yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Keskin sınırlı, geniş (1,5-4 mm), yuvarlak, lineer ya da poligonal şekilli, kenarları dikey bir skar tipidir. Hem yüzeyi hem de tabanı geniştir. Bu nedenle "U" şeklini andırır. Skar zeminindeki epidermis atrofik değildir (9, 95). Güncel bir çalışmada inspeksiyonla ice-pick olarak değerlendirilen atrofik akne skarlarının %50'sinin ultrasonografik inceleme sonucu boxcar skar olduğu gösterilmiştir (96).



Resim 1-2. Ice-pick (kırmızı halka), boxcar (mavi yıldız), rolling (yeşil dörtgen) skarlar (İstanbul EAH-Dermatoloji Kliniği arşivinden).

Hipertrofik ve Keloidal Akne Skarları:

Kollajenin artmış depolanması ve kollajenaz aktivitesinin azalması sonucu hipertrofik ve keloidal skarlar oluşabilir (8). Her ikisi de erkeklerde ve koyu tenli bireylerde daha sık görülür. Genellikle gövde de yerleşim gösterir (7, 8). Hipertrofik skarlar pembe renkli, düzgün yüzeyli, zeminden kabarık ve keskin sınırlı lezyonlardır. Histopatolojik olarak dermal skarlar ile benzer özelliktedirler. Keloidler ise pembemsi kırmızımsı renkli, papüller ya da nodüller ile karakterizedir. Keloidler yaranın sınırlarını aşarken, hipertrofik skarlar yaranın sınırları içinde kalma eğilimindedir (97).

2.2.4 Derecelendirme

Akne skarlarının şiddetinin derecelendirmesi, hem tedaviye karar vermek hem de tedavi etkinliğini değerlendirmek için gerekli ve önemlidir. Ancak skarların heterojen doğası ve değerlendiriciler arası sübjektif farklılıklardan dolayı bugüne kadar pek çok kalitatif ve kantitatif derecelendirme ölçeği geliştirilmiştir. Bu ölçekler arasında; global değerlendirme, klinik değerlendirme, subjektif değerlendirme, skar tipi sayma ve multimodal görüntüleme bulunmaktadır (63).

Global derecelendirme sistemleri, skarların ayrı ayrı değerlendirmek yerine bütünsel bir yaklaşım sağlamaktadır. Skarların tipi, sayısı, derinliği ve rengine göre şiddeti derecelendirilebilmektedir. En sık tercih edileni ve pratik olanı Goodman ve Baron tarafından geliştiriken kalitatif global skar derecelendirme sistemidir. Bu sistemde skarlar; maküler, hafif, orta ve şiddetli olarak dört grupta incelenir (Tablo 3) (98).

Tablo 3. Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi (GSDS)

Skar derecesi	Hastalık şiddeti	Klinik özellikler
1. derece	Maküler	Eritemli, hiperpigmente ya da hipopigmente skarlar Deri seviyesinde, düzgün yüzeyli
2. derece	Hafif	Hafif atrofi veya hipertrofi ≥ 50 cm mesafeden belli olmaz Makyajla veya sakalla kamufle edilebilir
3. derece	Orta	Orta derecede atrofi veya hipertrofi ≥ 50 cm mesafeden belli olur Makyajla veya sakalla kamuflajı zordur Cilt elle gerildiğinde düzelir
4. derece	Şiddetli	Şiddetli atrofi veya hipertrofi ≥ 50 cm mesafeden belli olur Makyajla veya sakalla kamuflajı zordur Cilt elle gerildiğinde düzelmez

* Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. Dermatol Surg. 2006;32(12):1458-66.

Ne yazık ki mevcut ölçeklerle niceliksel bir ölçüm sağlanamadığı için objektif bir değerlendirmeden bahsetmek güçtür. Özellikle tedavi etkinliğin değerlendirilmesinde hemen tüm kozmetik prosedürler için geçerli sayılabilecek bu durum için araştırmacılar non-invazif bir değerlendirme yöntemine ihtiyaç duymuştur. İlk kez 2013 yılında Lacarruba ve arkadaşları ultrasonografi ile akne skarlarında hem non-invazif hem de objektif bir değerlendirme sağlamıştır (96). Ultrasonografi ile skar tipleri ve derinliklerini teker teker saptamak mümkün olsa da, tüm yüz için bütünsel bir yaklaşım ve genel bir sonuç ortaya koymak zor ve zaman alıcıdır.

Bu nedenle tedavi kararının verilmesinde ve takibinde kullanılmak üzere akne skarlarını objektif, non-invazif, hızlı ve kolay şekilde değerlendirecek yeni tekniklere ihtiyaç vardır.

2.2.5 Tedavi

Akne skarlarının tedavisi, aknenin etkili ve erken tedavisinden bağımsız düşünülemez . Skar oluşumunun engellenmesi, akne skarlarının tedavisindeki en kritik basamaktır. Oluşmuş skarı tamamen iyileştirebilecek tek bir yöntem yoktur. Her skar

tedavisi, her hastada aynı düzeyde etkili olamayabilir. Skarın tipi ve şiddeti, tedavinin maliyeti ve yan etkileri, hastanın beklentileri ve psikolojik durumuna göre belirlenen kombine tedaviler gerekmektedir (91, 95).

Tedavide; subsizyon, dermabrazyon, kimyasal soyma, ablatif (CO_2 ve Er: YAG) ve nonablatif lazerler, punch eksizyon, dolgu uygulamaları, yağ greftleri, intralezyonel kortikostreoid, 5-florourasil ya da bleomisin enjeksiyonu, kriyoterapi ve radyoterapi gibi yöntemler tek tek veya kombine şekilde tercih edilebilmektedir (8, 9, 18, 95). Özellikle atrofik akne skarlarının tedavisinde topikal retinoidler ve isotretinoin de kullanılabilmektedir (95, 99).

2.3. ULTRASONOGRAFİK ELASTOGRAFİ

2.3.1. Tanım ve tarihçe

Ultrasonografik elastografi (USE), ilk olarak 1990'larda tanımlanan ve kullanımı son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan bir görüntüleme teknolojisidir (100). Başlangıçta meme ve tiroid gibi yüzeyel dokuları incelemekte kullanılırken, yıllar içinde karaciğer, dalak, böbrek, pankreas, uterus ve prostat gibi abdomen ve retroperitondaki organların incelenmesinde de kullanılmıştır (21).

İncelenen dokunun esnekliğini ses dalgaları aracılığı ile ölçer ve doku sertliği hakkında kantitatif bir değer sunar (21, 100). Elastografinin temel prensibi, bilinen ilk tarifi milattan önce 1552'de yapılmış ve en eski tanı yöntemlerinden biri olan palpasyona benzetilmektedir (101). USE sayesinde dışarıdan uygulanan kuvvetle dokulardaki; yer değiştirme, deformasyon ve kuvvet ortadan kalktıktan sonra dokunun eski haline dönme süreci görsel olarak izlenebilir. Elde edilen bu görüntülere "elastogram" adı verilir (102).

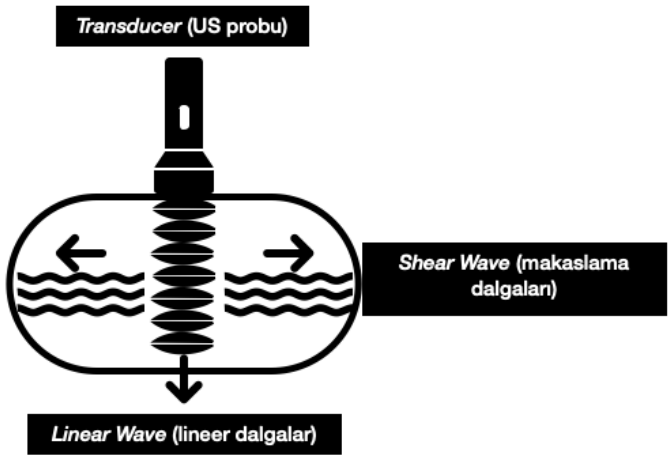
En sık tercih edilen iki ana USE tipi; Shear-Wave Elastography (SWE) ve Strain Elastography (SE)'dir. SWE, dinamik ya da makaslama elastografisi olarak Türkçeleştirilirken; SE, statik ya da gerinim elastografisi olarak dilimize çevirilmektedir. Her iki yöntemin çalışma prensibi temel de aynı olsa da dış kuvveti temsil eden basınç; SE'de mekanik kompresyon ile sağlanırken, SWE'de görüntüleme sisteminin yarattığı sekonder lineer dalgalar ile sağlanmaktadır (103). Kısaca SE operatöre daha bağımlı bir yöntem iken, SWE de sonuçlar nispeten standardizedir

(104). Bu tez çalışmasında da cilt elastikiyetinin değerlendirilmesinde SWE kullanılmıştır.

2.3.2. SWE Çalışma Prensibi

Elastisite, organik ya da inorganik bir materyale uygulanan birim yüzeye uygulanan kuvvet başına, meydana gelen bağıl şekil veya yer değişikliği miktarıdır. Karmaşık yapılı biyolojik dokuların dışarıdan gelen stresöre verecekleri gerinim cevabı "elastiklik katsayısı" ya da "Young'ın katsayısı" olarak ifade edilmektedir. Elastisite, yani esneklik katsayısı, ile dokunun artan kuvvete karşısındaki deformasyona karşı direnci doğru orantılıdır (21).

Temel olarak SWE, gerçek zamanlı bir ultrason elastografisi yöntemidir ve iki ya da üç boyutlu bir radyolojik görüntüleme sağlar. İncelenen dokuya; ultrasonografik dalgalara dik olacak şekilde akustik dalgalar gönderilir (Şekil 1) (105).



Şekil 1. SWE' nin çalışma prensibinin şematik gösterimi

* G. D. Akne Skarı Nediniyle Mikroiğneleme Tedavisi Uygulanan Hastalardaki Elastografik Bulgular [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2022.

Periyodik makaslama dalgaları olarak ifade edilen bu dalgalar, dokuda kısa süreli şekil ve yer değişikliklerine sebep olur. Hızları genellikle 1-10 m/sn arasında değişmektedir; ancak bu dalgaların dokudaki yayılma hızı dokunun sertliği ile ilişkilidir. Makaslama dalgalarının dokuda yayılma hızı, Shear Wave Velocity (SWV) olarak ifade edilmektedir. SWV'nin matematiksel formülde kullanılması sonucunda ise Young katsayısı (elastisite) hesaplanır (21, 104). Dalga hızı m/sn, doku elastisitesi

ise kilo Pascal (kPa) birimleri ile gösterilir. Sonuçlar renkler ile kodlanmaktadır. Kırmızı renk sert, mavi renk yumuşak dokuları işaret eder (106).

2.3.3. Cilt Elastisitesi ve SWE' nin Dermatolojide Kullanımı

Derinin Elastikiyeti: Biyomekanik olarak cilt viskozite, elastisite ve plastisitesi olan bir materyaldir (107). Cilt elastikiyeti ve diğer mekanik özellikleri dermisin kollajen ve elastik lif içeriğine göre değişmektedir. Cilt elastikiyeti, cildin bir stresörle gerilmesi veya deformasyonu sonucu başlangıçtaki şeklini ve konumunu geri kazanabilmesidir (108). Deri elastikiyeti temelde kollojen ve elastik lif içeriğini etkileyebilen; derinin kalınlığı, cinsiyet, yaş, UV maruziyeti, travma ve cildin sebum içeriği gibi birçok faktöre bağlıdır (109-111). Cilt viskoelastisitesi ise, elastikiyete ek olarak stresöre karşı iç direnci temsil eden viskoziteyi de içerir. Viskozite cildin su içeriğini ile ilişkilidir (108). Elastisiteden farklı olarak cile ekstra hareket olanağı tanır ve yaralanmaya karşı korur (112).

SWE'nin Dermatolojide Kullanımı: Cilt kalınlığı, bulunduğu anatomik lokalizasyona göre değişmekle birlikte diğer organlara kıyasla oldukça incedir. Örneğin yüzde ortalama cilt kalınlığı 1-2 mm olarak ölçülmüştür (113). Bu nedenle geçmiş yıllarda, SWE probu ve cildin çok yakın olması ve subkutanöz dokuların sonuçları etkileyebileceği kaygısı ile SWE' nin kutanöz ölçümlerde tekrarlanabilirliği ve standardizasyonu hakkında tartışmalar mevcuttu (114, 115). Fakat günümüzde gelişen teknoloji ile daha hassas ultrasonografik problar üretilmiştir. Bu problar ile milimetrekarelik alanlarda dahi doğru ve tekrarlanabilir ölçümler yapılabilmektedir (116).

Morfea, diffüz skleroderma, cilt kanserleri ve skarlar gibi deride fibrozise neden olarak cilt elastisitesini azaltan çok sayıda dermatolojik patoloji mevcuttur. Bu hastalıkların tanı ve takibinde objektif bir değerlendirme aracı söz konusu olmuştur. 2017'de SWE'nin kutanöz ölçümlerde tekrarlanabilirlik analizleri yapılmış sağlıklı cilt elastisitesinin ölçümünde tutarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (116, 117). 2019'da ise fasyal cilt elastisitesinin anatomik lokalizasyona göre SWE için referans değerleri belirlenmiştir (20). Aynı çalışmada SWE'nin yüzün elastografik ölçümü için ideal yöntem olduğu belirtilmiştir (20). 2020'de ise yaş ve vücut ağırlığından bağımsız olarak SWE'nin fasyal cilt elastisitesinin ölçümünde yüksek oranda tekrarlanabilir sonuçlar sağlayan, güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (118).

Bugüne dek diffüz kutanöz sistemik skleroz, morfea, rosasealı hastalarda cilt elastikiyetinin değerlendirilmesinde SWE kullanılmıştır (119-121). Buna ek olarak yüzde yüksek yoğunluklu fokuslu ultrason (HIFU) ile rejuvenasyon öncesi ve sonrasının, atrofik akne skarları olan hastalarda mikroiğneleme tedavisi öncesi ve sonrasının, rinoplasti adaylarında burun derisinin Oİ tedavisi öncesi ve sonrasının değerlendirilmesinde de tercih edilmiştir (122-124).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından 01.01.2022 tarihli 102 karar numarası ile onaylanmıştır (EK-1).

Çalışma, SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.03.2022 tarihli İEAH-KAEK-98 karar numarası ile onay almıştır (EK-2).

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Kasım 2021–Ocak 2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, klinik olarak atrofik akne skarlarının eşlik ettiği, orta ve şiddetli akne vulgaris tanısı alan ve oral isotretinoin başlanması planlanan 30 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- 65 yaşından küçük olmak
- Klinik olarak atrofik akne skarlarının eşlik ettiği, orta ve şiddetli akne vulgaris tanısı almak
- Keloidal ya da hipertrofik skarının olmaması
- Tedavide oral isotretinoin kullanımının planlanması
- Ek hastalık olmaması
- Sigara kullanmaması
- Çalışmaya katılmaya ve tedaviye rıza göstermek

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- 65 yaşından büyük olmak
- Son 1 yılda isotretinoin kullanmak

- Akne vulgaris tedavisi için oral isotretinoine ek topikal ya da sistemik ilaç kullanmak
- Keloidal ya da hipertrofik skarı olması
- Gebelik ve laktasyon döneminde olmak
- Gebelik planlamak veya kontrasepsiyona uyum sağlayamayacak olmak
- Bilinen kronik hastalık; cilt kanseri ve diğer kanserler, kontrolsüz diabet, hepatik yetmezlik/disfonksiyon, renal yetmezlik/disfonksiyon, nöromuskuler hastalıklar, otoimmün bağ doku hastalıkları, hematolojik hastalıklar, malabsorbsiyon hastalıkları, inflamatuar barsak hastalıkları, psödotümör serebri, psikiyatrik hastalıklar, alkolizm gibi.
- Şiddetli hiperkolesterolemi (>250 mg/dL), hipertrigliseridemi (> 500 mg/dL)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, GGT, ALP) üst sınırın 3 katını aşan yükseklik
- Üst sınırın 5 katını aşan kreatin kinaz yüksekliği
- Bilinen bir başka hastalık için düzenli ilaç kullanmak
- Sigara kullanmak
- Yüzde akne vulgaris dışında başka bir dermatolojik patolojinin bulunması (seboreik dermatit, rozasea, perioral dermatit, herpes enfeksiyonu, impetigo, kutanöz lupus eritematozus, solar keratoz)
- Vitamin A kullanmak
- Kan transfüzyonu yapılanlar veya yapılacaklar (tedavi sırasında ya da tedaviden sonraki 1 ay içinde)
- İlacın koruyucu maddelerine karşı hipersensitivite
- Tedaviden gerçekçi olmayan beklentiler

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Tedavi sırasında gebelik planlamak ya da gebe kalmak
- İnflamatuar barsak hastalığı gelişmesi

- Aktif psikiyatrik hastalık gelişmesi (majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, suisidal fikirler gibi)
- Şiddetli hiperkolesterolemi (>250 mg/dL), hipertrigilseridemi (> 500 mg/dL)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, GGT, ALP) üst sınırın 3 katını aşan yükseklik
- Üst sınırın 5 katını aşan kreatin kinaz yüksekliği
- Psödotümör serebri bulguları gelişmesi
- NSAİİ ile gerilemeyen, şiddetli miyalji gelişmesi
- Şiddetli göz kuruluğu veya görme kusurlarının gelişmesi

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Tek merkezli, prospektif ve gözlemsel bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya seçilen hastalara 0,5 mg/kg/gün Oİ başlandı. Katılımcıların başlangıçtan 90. güne kadar, 4 haftada bir olacak şekilde 4 kez değerlendirilmesi planlandı. Her vizitte hastaların vücut ağırlıkları sorgulandı ve doz tekrar düzenlendi. İlk vizitten itibaren her görüşmede hastaların cilt tipine uygun basit bir (yıkama jeli, nemlendirici ve güneş koruyucu) cilt bakım rutini önerildi.

3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler

Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), Fitzpatrick deri tipi (tip1-6) değerlendirildi.

3.3.2. Akne vulgarisin klinik şiddetinin değerlendirilmesi

Akne vulgarisin klinik şiddeti hesaplanırken Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) kullanıldı. GADS'da yüz, gövde ön ve arka yüzün üst yarılarını kapsayan altı anatomik lokalizasyon değerlendirilir. Her bölge için yüzey alanını, dağılımını ve pilosebase ünite yoğunluğunu yansıtan bir faktör belirlenmiştir. Ayrıca farklı lezyon tipleri için şiddetini belirten bir katsayı mevcuttur. Her anatomik bölgenin faktörünün, o alandaki en şiddetli lezyonun katsayısı ile çarpılmasıyla lokal skor belirlendi. Lokal skorların toplanmasıyla da global skor hesaplandı (Bkz. Tablo

2) (66, 67). GADS sonucunda elde edilen değere göre akne şiddeti yorumlandı. Sonuç; 0= lezyon yok, 1-18= hafif, 19-30= orta, 31-38= şiddetli, >39= çok şiddetli akne vulgaris olarak ifade edildi.

3.3.3. Atrofik akne akarlarının klinik şiddetinin değerlendirilmesi

Atrofik akne skarlarının klinik şiddetinin değerlendirilmesinde Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi (GSDS) kullanıldı. GSDS'de skar tipi, makyajla kamufle edilebilirliği ve cildin gerilmesiyle skarın düzleşmesine göre 4 evrede incelenmektedir (Bkz. Tablo 3) (98). Sonuçta; 1. Evre= maküler, 2. Evre= hafif, 3. Evre= orta, 4. Evre= şiddetli akne skarlarını ifade edecek şekilde hastaların skarları derecelendirildi.

3.3.4. SWE uygulama tekniği ve bulguların değerlendirilmesi

Çalışma sırasında ölçümler için ultrasonografi ve 2D SWE Aplio 500 US cihazı (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japonya) kullanıldı. SWE'de; uygun longitudinal ve transvers eksenlerde, 6.2–12 MHz frekansta çalışan, PLT-805AT lineer prob kullanıldı. Herbir değerlendirme, alanında tecrübeli, aynı uzman radyolog tarafından ölçüldü.

Ölçümler her bir hastanın bazalde sağ ve sol yanağındaki en büyük skarda yapıldı. Kontrol ölçümleri de aynı alan üzerinde tekrarlandı. Yanakta subkutan adipoz doku föbröz septalarla ayrılan 3 kompartmandan oluşmaktadır (Resim 3). Ölçümlerimiz her bir hastanın yanaktaki en büyük skarı hedef alandığı için; bu 3 kompartmandan herhangi biri üzerinde gerçekleştirimiştir.

Ölçümler sırasında, yüzeyel dokunun minimum prekompresyon ile optimal değerlendimesi için, prob ucu birkaç milimetre ultrason jeli (Konix® ultrason jeli, Turkuaz, İstanbul, Türkiye) ile kaplandı. Ardından cilde herhangi bir baskı uygulamadan, longitudinal bir kesitte, cilde dik olarak yerleştirildi (Resim 4-5). Ultrasonografik görüntüleme ile sağ ve sol malar bölgede; dermis (hiperekoik bant = siyah alanlar), subkutan yağ dokusu (hipoekoik bant= beyaz alanlar) ve skar dokusu kalınlıkları ölçüldü (Resim 6-7). Daha sonra cihaz, US-SWE moduna geçirildi ve US-SWE görüntüsünde sabit bir renk elde edilene kadar prob aynı alanda birkaç saniye sabit tutuldu. Bu sırada oluşabilecek herhangi bir artefaktı önlemek için hastadan hareket etmemesi istendi. Elastografi haritası elde edildikten sonra, kalite haritası

kullanılarak ölçüm güvenilirliği kontrol edildi. Ölçüm güvenilirliği doğrulandıktan sonra, elastografi haritası ile B-mod görüntüleri yan yana değerlendirildi. B-mod görüntüleri üzerinde dermis ve subkutan yağ doku işaretlendi ve otomatik olarak elastografi haritasına aktarıldı. Haritadaki renk kodlamalarından hareketle, işaretli alanda 2 mm çaplı bir ROI ("Region of Interest"-ölçüm bölgesi) belirlendi. SWE'nin "tek seferde tarama" modu kullanılarak subkutan dokuların ve skarların elastik modülü (EM) kilopaskal (kPa) cinsinden, bilateral olarak ölçüldü (Resim 8- 11).

İşlem süresi her bir hasta için yaklaşık 15 dakika sürdü. Ölçümler bilateral malar bölgedeki skarlı alanlarda, sağ ve soldan 6'şar adet olmak üzere 12 adet ROI'dan alındı. Ölçümler her hasta için iki defa tekrarlandı. Elde edilen en büyük ve en küçük iki değerin ortalamaları istatistiksel analizde kullanıldı. Aynı işlem tedavinin 0. ve 90. gününde olmak üzere her hasta için iki kez yapıldı.

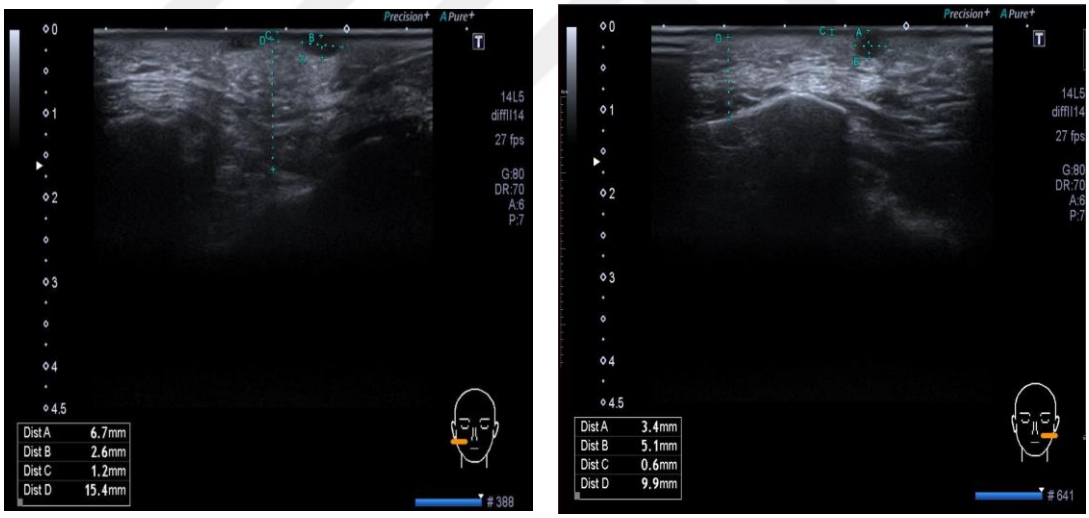
Bu işlemler için gerekli olan giderler İstanbul SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu kararı ile hastanemiz döner sermayesi tarafından karşılandı.



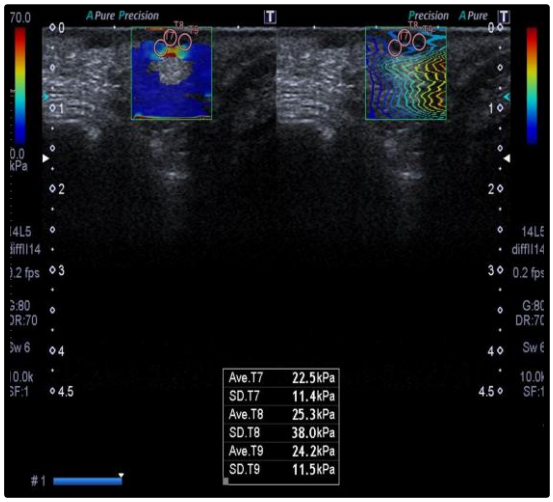
Resim 3. Yanaktaki lateral (yeşil), orta (kırmızı), medial (lacivert) yüzeyel yağ yastıkçıklarının şematik gösterimi (İstanbul EAH-Dermatoloji Kliniği arşivinden).

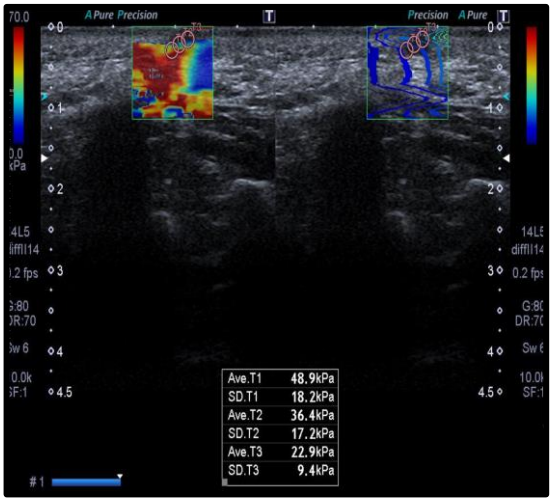


Resim 4-5. SWE ugulaması.

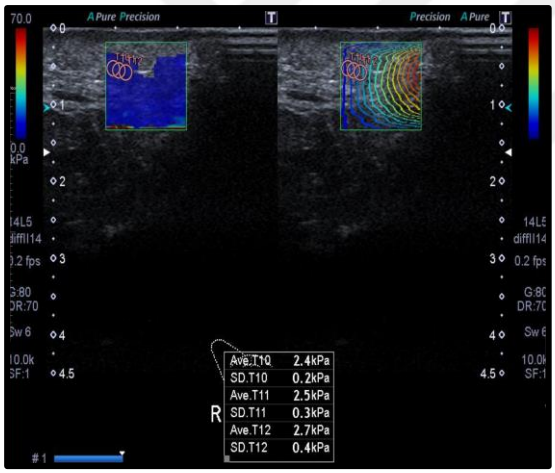


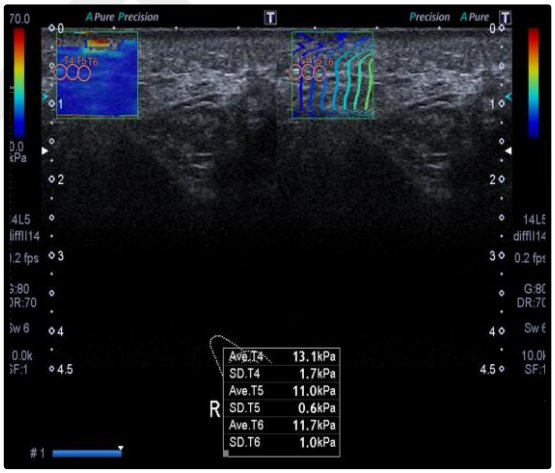
Resim 6-7. Sağ ve sol malar bölgenin baz sonografik ölçümleri (AxB: alandaki en büyük skarın x, y ekseninde boyutları; C: dermis kalınlığı, D: subkutan doku kalınlığı).





Resim 8-9. Sağ ve sol malar bölgedeki skar alanlarında SWE imajları (resimlerin sol tarafı elastografi haritası, sağ tarafı elastik modül ölçümünü ifade etmektedir.)





Resim 10-11. Sağ ve sol malar bölgedeki subkutan dokuda SWE imajları (resimlerin sol tarafı elastografi haritası, sağ tarafı elastik modül ölçümünü ifade etmektedir.)

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Bağımlı nicel iki grup arasındaki fark değerlendirilirken Wicoxon İşaretlenmiş Sıra Sayıları Testi, bağımlı nitel iki grup arasındaki fark değerlendirilirken McNemar Testi'nden faydalanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare (Exact) Testi ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Spearman Korelasyon testinden faydalanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiştir ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2021–Ocak 2022 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, klinik olarak atrofik akne skarlarının eşlik ettiği, orta ve şiddetli akne vulgaris tanısı alan ve oral isotretinoin başlanması planlanan 30 hasta dahil edildi.

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması 21,23±3,90 yıldır. Hastaların 21'i (%70,0) kadın, 9'u (%30,0) erkektir. Fitzpatrick deri tipi açısından katılımcıların; 10'u (%33,3) tip 2, 18'i (%60,0) tip 3, 2'si (%6,6) tip 4'tü (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

		Ort.[1]	**S.S.[2]**	**Medyan**	**Min.[3]**	**Mak.[4]**
Yaş		21,23	±3,90	20,00	18,00	36,00
Cinsiyet, n (%)	Erkek	9		30,00		
	Kadın	21		70,00		
Fitzpatrick Deri Tipi, n (%)	2	10		33,33		
	3	18		60,00		
	4	2		6,67		

1:ortalama, 2: standart sapma, 3: minimum, 4: maksimum

Katılımcıların tedavinin 0. ve 90. gününde değerlendirilen GSDS evreleri Tablo 5'de verilmiştir. Tedavi ile GSDS evrelerindeki değişim incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme hali gözlenmiştir ($p<0,05$). Şiddetli skarı temsil eden evre 4 grubunda anlamlı bir düşüş gerçekleşirken, sırasıyla maküler skar ve hafif şiddette skarı temsil eden evre 1 ve 2 gruplarında anlamlı bir artış izlenmiştir. Orta şiddette skarı temsil eden evre 3 grubu ise benzer yoğunluktadır. GSDS evrelerinde sağlanan ortalama iyileşme oranı %42,5 olarak saptanmıştır (Tablo 5) (Resim 12-13).

Tablo 5. Tedavinin 0. ve 90. günlerindeki Goodman ve Baron Kalitatif Global Skar Derecelendirme Sistemi (GSDS) evreleri ve karşılaştırılması

GSDS	Tedavinin başlangıcı		Tedavinin 90. günü		p
	n	%	n	%	
1	0	0,00	10	33,33	**0,029**
2	7	23,33	14	46,67	
3	5	16,67	4	13,33	
4	18	60,00	2	6,67	

McNemar Testi



Resim 12-13. Tedavinin 0. ve 90. günlerinde sağ malar bölgede atrofik akne skarları.

Başlangıçta ortalama GADS skoru 34,60 ± 6,65 idi (min: 21,00/ maks: 42,00). Tedavinin 90. gününde ortalama GADS skoru 22,93 ± 7,54 idi (min: 7,00/ maks: 39,00). Hastaların GADS skorları tedavinin 0. ve 90. gününde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (p<0,001) (Tablo 6) (Resim 14-17).

Tablo 6. Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) değerlerinin tedavinin 0. ve 90. gününde karşılaştırılması

		Ort.[1]	S.S. [2]	Med.[3]	Min. [4]	Mak. [5]	p
GADS	**Gün 0**	34,60	±6,65	37,50	21,00	42,00	**<0,001**
	Gün 90	22,93	±7,54	21,50	7,00	39,00	

Wilcoxon İşaretlenmiş Sıra Sayıları Testi / 1:ortalama, 2:standart sapma, 3:medyan, 4:minimum, 5: maksimum



Resim 14-15. Tedavi 0. gününde sağ ve sol malar bölge klinik görünümü.



Resim 16-17. Tedavinin 90. gününde sağ ve sol malar bölge klinik görünümü.

4.2 ELASTOGRAFİK BULGULAR

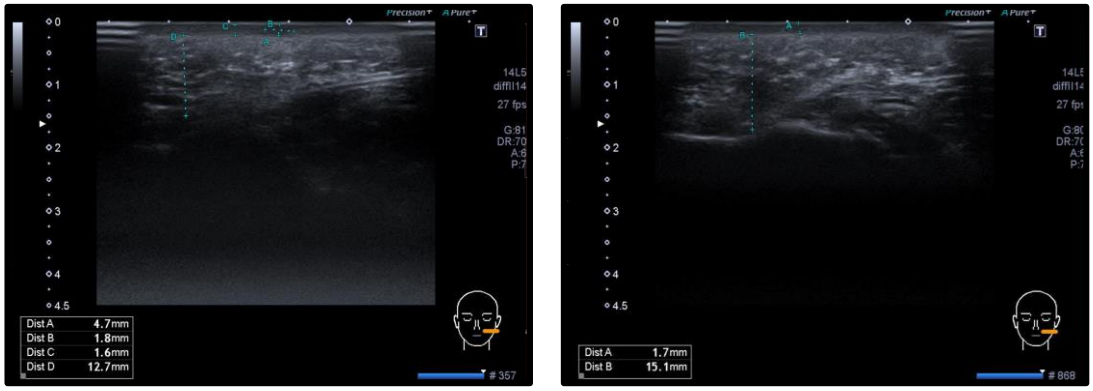
Hastaların elastografik bulguları kantitatif olarak değerlendirildi.

Araştırma sonucunda; bilateral malar bölgede skar boyutu (SB) ve dermis kalınlığı (DK) azalırken; subtukan doku kalınlığı (SDK), skar dokusu ve subkutiste elastisite modülünün (EM) arttığı gözlendi. Bu değişiklikler sağ malar bölgede DK ve SDK; sol malar bölgede SDK için istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). Bilateral SB, sol DK, skar dokusu ve subkutis EM'sindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 7) (Resim 18-23).

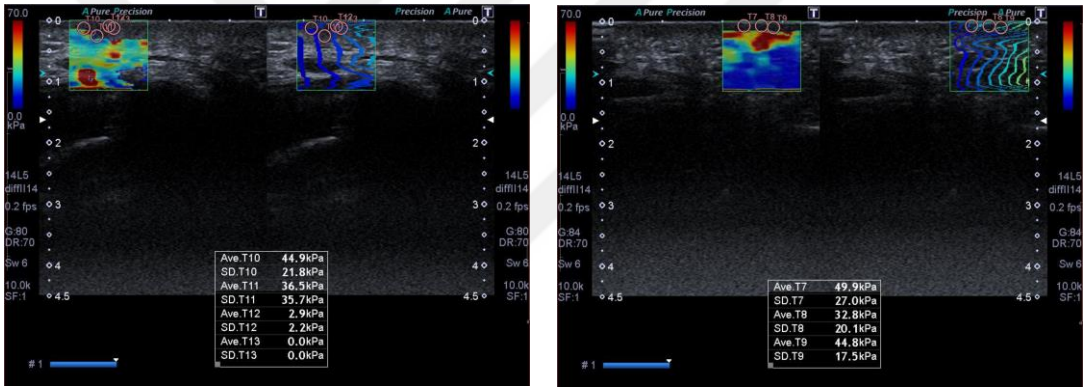
Tablo 7. Elastografik ölçüm sonuçlarının tedavinin 0. ve 90. gününde karşılaştırılması

	Yön	Gün	Ort.[1]	S.S.[2]	Med.[3]	Min.[4]	Mak.[5]	p
SB (mm^2)	Sağ	0	14,14	±17,57	5,50	,00	66,24	0,276
		90	10,16	±16,76	3,00	,00	59,20	
	Sol	0	19,16	±18,02	20,00	,00	54,60	0,463
		90	15,59	±20,38	7,00	,00	54,02	
DK (mm)	Sağ	0	1,78	±,61	1,70	,80	3,40	**0,016**
		90	1,45	±,53	1,35	,90	3,50	
	Sol	0	1,61	±,51	1,45	1,10	2,90	0,672
		90	1,55	±,65	1,45	,60	4,20	
SDK (mm)	Sağ	0	10,99	±2,81	10,95	4,10	17,40	**0,001**
		90	13,23	±3,15	13,95	4,00	17,20	
	Sol	0	11,19	±3,00	11,50	2,10	16,90	**0,004**
		90	13,39	±3,08	13,45	3,20	19,30	
Skar EM (kPa)	Sağ	0	21,75	±16,50	19,90	2,00	55,30	0,139
		90	34,68	±19,56	35,85	,00	59,70	
	Sol	0	31,75	±15,24	33,15	4,30	59,30	0,594
		90	37,46	±15,96	37,65	,00	59,00	
Subkutis EM (kPa)	Sağ	0	6,47	±6,34	4,50	2,10	30,40	0,914
		90	6,59	±6,57	4,50	2,40	34,20	
	Sol	0	6,88	±4,53	5,65	2,20	22,20	0,719
		90	7,63	±7,19	5,20	3,00	37,90	

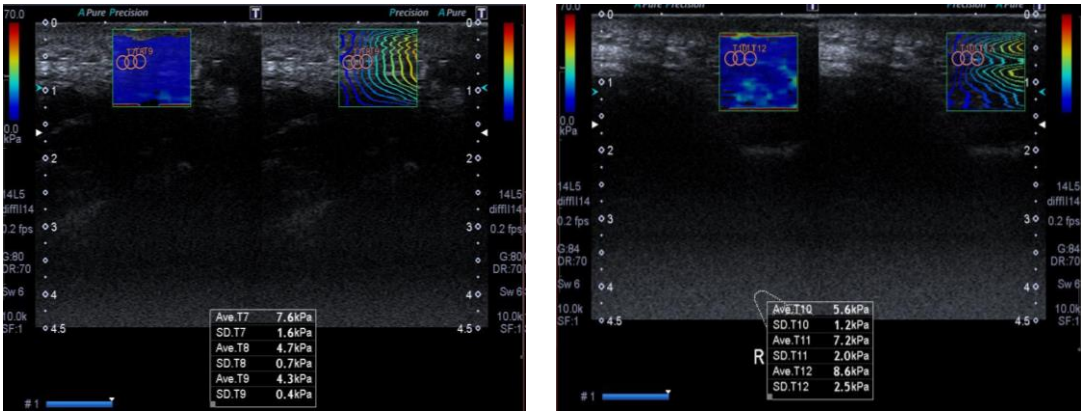
Wilcoxon İşaretlenmiş Sıra Sayıları Testi/ 1: ortalama, 2: standart sapma, 3: medyan, 4: minimum, 5: maksimum



Resim 18-19. Atrofik skarı, tedavi ile tamamen gerileyen bir hastada tedavinin 0. ve 90. gününde aynı alanda yapılan baz ölçümler (solda AxB: alandaki en büyük skarın x/y ekseninde boyutları, C: dermis kalınlığı, D: subkutan doku kalınlığı; sağda A: dermis kalınlığı, B: subkutan doku kalınlığı)**.**



Resim 20-21. Başka bir hastanın sağ malar bölgede skar dokusunda SWE ölçümü (solda EM: 28,1 kPA ve sağda EM: 42,5 kPA).



Resim 22-23. Resim 17-18 deki ile aynı hastanın sağ malar bölgede subkutan dokuda SWE ölçümü (solda EM: 5,53 kPA ve sağda EM: 7,13 kPA).

4.3. KLİNİK VE SONOELASTOGRAFİK ÖLÇÜMLERİN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

Tedavinin 0. ve 90. gününde ayrı ayrı değerlendirilen GSDS evreleri ile hasta yaşı, cinsiyeti ve Fitzpatrick deri tipi arasında istatistiksel açıdan bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hasta yaşı ile başlangıçtaki sonoelastografik değerler arasındaki ilişkiler incelendi. Hasta yaşı ile yaş ile başlangıçta sağ ve sol malar bölgedeki DK, sağda SB, solda skar EM'si arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı ilişkiler bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Başlangıç ölçümleri ile hasta yaşı arasındaki ilişki

Başlangıç Ölçümleri		**Yaş ile ilişkisi**	
		r	**p**
DK	**Sağ**	-,398	**,029**
	Sol	-,427	**,019**
SDK	**Sağ**	,168	,374
	Sol	,183	,332
SB	**Sağ**	-,477	**,045**
	Sol	-,492	,063
Skar EM	**Sağ**	,129	,621
	Sol	-,598	**,024**
Subkutis EM	**Sağ**	,056	,719
	Sol	-,166	,379

Spearman Korelasyon Analizi

Cinsiyet ile başlangıçtaki sonoelastografik değerler arasındaki ilişkiler incelendi. Erkek hastalarda bilateral malar bölgedeki DK ve solda skar EM'si anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Başlangıç ölçümleri ile hasta cinsiyeti arasındaki ilişki

Başlangıç Ölçümleri		Cinsiyet						p
		Erkek			Kadın			
		Ort.[1]	S.S.[2]	Medyan	Ort.[1]	S.S.[2]	Medyan	
DK	**Sağ**	2,36	±,64	2,00	1,54	±,40	1,50	**<0,001**
	Sol	2,04	±,55	1,70	1,42	±,36	1,30	**0,002**
SDK	**Sağ**	10,86	±3,29	9,50	11,05	±2,67	11,10	0,756
	Sol	11,06	±3,16	10,50	11,24	±3,00	11,60	0,722
SB	**Sağ**	15,18	±23,83	4,00	13,47	±13,52	8,00	0,724
	Sol	28,99	±22,78	20,35	14,25	±13,94	9,14	0,254
Skar EM	**Sağ**	13,83	±11,17	8,00	27,30	±17,82	28,25	0,133
	Sol	47,50	±8,70	46,00	25,45	±12,48	26,45	**0,008**
Subkutan EM	**Sağ**	4,89	±2,13	4,30	7,15	±7,41	4,80	0,476
	Sol	9,22	±6,94	5,20	5,88	±2,65	5,90	0,422

Mann Whitney U Testi/ 1: ortalama, 2: standart sapma

Hasta yaşı ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendi. Sağ ve sol DK'daki değişikliklik ile hasta yaşı arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Sağ SDK'daki değişiklik ile hasta yaşı arasında orta düzeyde pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tedavi yanıtı ile yaş arasındaki ilişki

Değişim (0. - 90. gün)		**Yaş ile ilişkisi**	
		r	**p**
GADS		-0,073	0,702
DK	**Sağ**	-0,431	**0,017**
	Sol	-0,373	**0,043**
SDK	**Sağ**	0,406	**0,026**
	Sol	0,182	0,336
SB	**Sağ**	-0,230	0,359
	Sol	-0,091	0,746
Skar EM	**Sağ**	0,418	0,229
	Sol	0,044	0,911
Subkutis EM	**Sağ**	0,115	0,546
	Sol	0,103	0,587

Spearman Korelasyon Testi

Hastanın cinsiyeti ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendi. Tedavi ile GADS ve sağ DK' daki azalma, erkeklerde anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi yanıtı ile cinsiyet arasındaki ilişki

Değişim (0. – 90. gün)		**Cinsiyet**						**p**
		Erkek			**Kadın**			
		Ort.[1]	**S.S.[2]**	**Medyan**	**Ort.[1]**	**S.S.[2]**	**Medyan**	
GADS		14,67	±4,24	16,00	10,38	±6,81	10,00	**0,035**
DK	**Sağ**	,63	±,96	,80	,20	±,60	,00	**0,049**
	Sol	,11	±,80	,10	,04	±,63	-,20	0,689
SDK	**Sağ**	-1,86	±4,03	-1,30	-2,40	±2,67	-3,10	0,625
	Sol	-2,63	±5,34	-,90	-2,02	±2,91	-2,40	0,965
SB	**Sağ**	-3,89	±28,69	2,00	8,06	±17,10	6,18	0,479
	Sol	-3,98	±19,46	-,10	7,35	±15,22	,64	0,310
Skar EM	**Sağ**	-30,10	±16,50	-26,35	,20	±30,38	-9,40	0,114
	Sol	-,87	±20,64	-3,10	-4,12	±18,07	-8,75	0,905
Subkutan EM	**Sağ**	-,60	±2,72	-,20	,10	±6,60	,50	0,824
	Sol	-2,72	±11,76	-,10	,10	±3,24	,80	0,625

Mann Whitney U Testi

1: ortalama, 2: standart sapma

4.4. KLİNİK VE ELASTOGRAFİK ÖLÇÜMLERİN KLİNİK ÖZELLİKLER İLE İLİŞKİSİ

Başlangıç GADS skoru ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendi. Başlangıç GADS skoru ile solda subkutis EM' nin zamanla değişimi arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 12)

Tablo 12. Tedavi yanıtı ile başlangıç GADS skoru arasındaki ilişki.

Değişim (0- 90 gün)		Başlangıç GADS skoru ile ilişkisi	
		r	p
DK	**Sağ**	-0,072	0,705
	Sol	0,146	0,441
SDK	**Sağ**	-0,186	0,325
	Sol	-0,023	0,906
SB	**Sağ**	-0,196	0,435
	Sol	-0,222	0,426
Skar EM	**Sağ**	-0,505	0,137
	Sol	-0,318	0,404
Subkutan EM	**Sağ**	0,126	0,507
	Sol	**-0,644**	**0,000**

Spearman Korelasyon Testi

Başlangıç GSDS derecesine göre tedavi yanıtları değerlendirildi. Başlangıçta GSDS derecesi yüksek olanların, tedavi ile GADS skorundaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca başlangıçta GSDS derecesi yüksek olanların, tedavi ile solda subkutis EM'deki değişiklik istatistiksel olarak daha azdı ($p<0,05$) (Tabla 13).

Tablo 13. Tedavi yanıtı ile başlangıç GSDS evresi arasındaki ilişki

Değişim (0- 90 gün)		Başlangıç GSDS evresi ile ilişkisi						p
		2		3		4		
		Ort.[1]	S.S.[2]	Ort.[1]	S.S.[2]	Ort.[1]	S.S.[2]	
GADS		8,14	±6,18	8,80	±9,58	13,83	±4,72	**0,049**
DK	**Sağ**	,39	±,52	,02	±,81	,39	±,80	0,664
	Sol	,04	±,68	-,26	±,51	,16	±,70	0,504
SDK	**Sağ**	-1,81	±2,55	-,14	±3,49	-2,98	±3,00	0,208
	Sol	-1,93	±3,49	-,74	±4,05	-2,72	±3,80	0,783
Skar SB	**Sağ**	3,50	±4,95	1,59	±6,49	3,66	±25,42	0,898
	Sol	5,14	±5,46	-2,19	±3,10	4,33	±19,78	0,624
Skar EM	**Sağ**	.	±.	-27,60	±.	-10,18	±30,33	0,384
	Sol	24,60	±.	.	±.	-6,49	±15,34	0,121
Sub-kutan EM	**Sağ**	-3,54	±6,71	1,10	±1,07	,88	±5,69	0,119
	Sol	2,47	±1,65	1,92	±2,37	-2,73	±8,22	**0,003**

Kruskal Wallis Testi, Benferroni Metodu[a,b]

1: ortalama, 2: standart sapma

Sonuç GSDS derecesine göre tedavi yanıtları değerlendirildi. GADS skorundaki değişim, sonuç GSDS derecesi ileri olanlarda anlamlı derecede daha düşük izlenmiştir ($p<0,05$). Ayrıca tedavinin 90. gününde GSDS derecesi 1. dereceye gerileyenlerde, solda subkutis EM'sindeki değişim, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi yanıtı ile sonuç GSDS derecesi arasındaki ilişki

Değişim (0 - 90 gün)		**Sonuç GSDS Derecesi**								**p**
		1		**2**		**3**		**4**		
		Ort.[1]	S.S.[2]	Ort.[1]	S.S.[2]	Ort.[1]	S.S.[2]	Ort.[1]	S.S.[2]	
GADS		13,70	±5,36	12,86	±6,04	8,75	±1,50	-1,00	±5,66	**0,041**
DK	**Sağ**	,53	±,68	,36	±,78	,25	±,44	-,75	±,64	0,216
	Sol	-,07	±,61	,11	±,63	,52	±,82	-,55	±,78	0,317
SDK	**Sağ**	-2,58	±2,63	-1,72	±3,40	-3,48	±3,08	-1,65	±4,60	0,777
	Sol	-2,49	±3,07	-2,10	±4,55	-1,88	±3,30	-2,15	±3,46	0,896
SB	**Sağ**	18,54	±10,00	6,46	±16,44	-9,07	±42,01	-15,78	±18,08	0,162
	Sol	10,05	±23,24	2,91	±20,61	,17	±,38	-2,30	±3,25	0,809
Skar EM	**Sağ**	.	±.	-10,95	±17,49	-9,90	±54,52	-23,80	±.	0,683
	Sol	8,20	±.	4,03	±23,36	-12,37	±8,68	-14,50	±.	0,622
SK EM	**Sağ**	-2,25	±5,75	-,45	±2,47	5,55	±11,14	1,60	±1,41	0,264
	Sol	1,94	±2,05	,00	±3,98	-9,40	±15,54	-2,05	±4,03	**0,032**

Kruskal Wallis Testi, Benferroni Metodu[a,b,c]

SK: subkutan, 1: ortalama, 2: standart sapma

5. TARTIŞMA

AV; pilosebase ünitenin çok faktörlü, inflamatuar, kronik bir hastalığıdır. Akne skarları; tedavi edilmeyen ya da geç tedavi edilen AV'nin en sık görülen komplikasyonudur (125). Aknenin iyileşme sürecinde salgılanan inflamatuar mediyatörler MMP seviyelerini arttırarak, kollajen liflerinde ve subkutan yağ dokuda enzimatik bir degredasyonu sebep olur (126, 127). Sonuç olarak dermal matriksin kaybı ile atrofik akne skarlar meydana gelir (128, 129). Hem akne hem de akne skarına yaklaşımda, AV'in erken ve etkili tedavisi anahtar rol oynamaktadır (95).

Oİ, orta ve şiddetli AV'nin tedavisinde 1980'den beri tüm dünyada yaygın olarak tercih edilen, FDA onaylı bir ajandır. Diğer retinoidler ile kıyaslandığında sebum üretimini baskılamada en etkili formdur. Ancak en belirgin özelliği, diğer tüm tedavi ajanlarından farklı olarak MMP-9 ve MMP-13'ü baskılayarak aknenin iyileşirken bırakacağı hasarı azaltmasıdır (130). Bugüne kadar topikal retinoidlerin atrofik akne skarlarının tedavisinde de etkili olabileceği gösterilmiştir (128, 129, 131). Ancak literatürde tek başına Oİ'nin atrofik skarlar üzerindeki etkinliğini objektif verilerle inceleyen bir çalışma yoktur.

Son yıllarda gelişen sonoelastografi teknolojisi sayesinde cilt ve subkutan dokunun elastisitesi hakkında kantitatif, objektif ve güvenilir bir inceleme sağlanabilmektedir (118, 122).

Yukarıda belirtilenler ışığında; Oİ'nin atrofik akne skarlarına etkisini non-invazif şekilde araştırmak ve objektif veriler sunabilmek için, atrofik akne skarlarının eşlik ettiği 30 adet orta ve şiddetli AV hastasının Oİ tedavisinin 0. ve 90. gününde yapılan klinik gözlem ve SWE ölçümlerini değerlendirdik.

Çalışmamızda 90 günlük Oİ kullanımı ile atrofik akne skarlarının klinik prezentasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme tespit edildi. Goodman ve Baron'un kalitatif global skar evreleme sistemine (GSDS) göre; başlangıçta hastaların %60,0'ı evre 4, %16,6'sı evre 3, %23,3'ü evre 2 ve %0,0'ı evre 1 grubundaydı. 90 günlük Oİ kullanımı ile, başta 18 hastadan oluşan evre 4 grubunda sadece 2 hasta kalmıştı. Daha da önemlisi başlangıçta evre 1'de hiç hasta yokken, 90. günde 10 hasta evre 1'deydi. Hastaların akne skarlarının %33,3'ü evre 1'e gerilemişti. Sonuçta başlangıca göre GSDS evrelerimizde ortalama %42,5'luk bir iyileşme tespit edilmiştir. Araştırdığımız kadarıyla literatürde tek başına Oİ'nin GSDS üzerine etkisinin

araştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır. Bununla birlikte; kimyasal soyma, dermabrazyon, subsizyon, mikroiğneleme, dermaroller, kriyoroller, trombosittten zengin plazma (PRP), ablatif ve nonablatif lazerler, radyofrekans ve otolog yağ enjeksiyonu gibi çok sayıda tedavi modalitesinin tek tek ya da kombine uygulamalarının GSDS evreleri üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (132-137). Aralarındaki en etkili yöntem olan mikroiğneleme ve fraksiyonel radyofrekans (MFR) kombinasyonuydu. Atrofik akne skarlı 31 hastaya 4-6 hafta arayla, 4 seans MFR uygulanmıştır. Seanslar tamamlandıktan sonra hastalar, 3 ay boyunca tedavisiz izlenmiştir. Sonuçta GSDS evrelerinde ortalama %52,3'lük bir iyileşme izlenmiştir (132). Bir başka çalışmada 40 atrofik akne skarlı hastanın herbirinin yüzünün bir yarısına PRP ve subsizyon kombinasyonu, diğer yarısına sadece subsizyon uygulanmıştır. Sonuçta GSDS evrelerinde; PRP ve subsizyon kombinasyonuyla %32,8 gerileme saptanırken, tek başına subsizyon uygulanan tarafta %8,3'lük bir iyileşme izlenmiştir (134). Tek başınan subsizyonla sağlanan GSDS evrelerindeki iyileşme, en zayıf sonuçlar arasındadır. Bir diğer çalışmada atrofik akne skarlı 10 hastanın yüzünün bir yarısına tek seans otolog yağ enjeksiyonu, diğer yarısına 3 seans fraksiyonel CO_2 lazer uygulanmıştır. Sonuçta her iki taraftada GSDS evrelerinde anlamlı bir iyileşme izlenmiştir (sırasıyla p: 0,004 ve 0,005). Ancak tek seans otolog yağ enjesiyonu yapılan tarafta GSDS evrelerindeki ortalama %42,5'luk bir iyileşme tespit edilirken, bu oran fraksiyonel CO_2 lazer uygulanan tarafta %31,4'tür (137). Dikkat çekici bir nokta ise tek seans otolog yağ enjeksiyonu ile elde edilen iyileşmenin, çalışmamızda yakaladığımız iyileşme oranlarıyla oldukça uyumlu olmasıdır. Topikal retinoidlerin GSDS üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise sonuçlar tartışmalıdır. Loss ve ark.ları, ilk 4 hafta günde 1 kez, daha sonraki 20 hafta günde 2 kez olacak şekilde %0,3'lük adapalen jel uygulamasının, hastaların GSDS evrelerinde belirgin bir iyileşme sağladığını tespit etmiştir (129). Başlangıçta hastaların %60,0'ı evre 3, %40,0'ı evre 4 iken, 24 haftanın sonunda hastaların %38,9'u evre 1'e gerilemiştir. Bu veriler çalışmamızda elde ettiklerimize benzemekle birlikte, çalışmamızda bu sonuca daha hızlı ulaşılmıştır. Buna karşın Afra ve ark.ları, atrofik akne skarı olan 2 grup hastaya 12 hafta boyunca mikroiğneleme ve % 0,1'lik topikal tazoraten tedavilerini ayrı ayrı uygulamıştır. Her iki grupta da 0., 12. ve 24. haftada GSDS evreleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (138).

Epidemiyolojik çalışmalara göre; AV en sık 16-20 yaş grubunda görülmekte ve bu yaş grubundan sonra prevelansı belirgin şekilde azalmaktadır (139). Çalışmamızda hastaların yaşları 18-36 arasında olup, ortalaması 21,23±3,90 yıldır. Medyan değer ise literatür ile uyumlu şekilde 20 olarak saptanmıştır. Ülkemizden yapılan ve Oİ tedavisi olan hastalarda cildin nem, sebum ve elastikiyet değerlerini inceleyen bir çalışmada da, benzer şekilde hastaların yaş ortalaması 21,2±3,6 olarak saptanmıştır (140).

Çalışmamıza katılan hastaların %70,0'i kadın, %30,0'u erkekti. Oİ kullanan 150 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada cinsiyet dağılımı; %64,6 kadın, %35,4 erkek olarak bizim sonuçlarımız ile oldukça benzerdi (141). Oİ kullanımı ile ilgili yapılan bir başka çalışmada da kadın hastaların sayısı erkeklerden fazlaydı (140). Ancak 2017'de yapılan bir meta-analizde AV' nin erkeklerde belirgin şekilde daha sık görüldüğü saptanmıştı (142). 2020'de yapılan daha güncel bir sistemik derlemede, AV insidansının kadınlara kıyasla erkeklerde hafifçe arttığı belirtilmiştir. Ayrıca 10'lu yaşların başında kadınlarda, adölesan dönemde erkeklerde, erişkinlikte ise kadınlarda daha sık görüldüğü eklenmiştir (139). 2021'de atrofik akne skarları olan 30 hasta üzerinde ülkemizden yapılan bir tez çalışmasında çalışmaya katılanların %86,7'si kadın iken sadece %4,0'ü erkektir (143). Çalışmamızdaki kadın predominansı, katılımcıların atrofik akne skarları ile orta ve şiddetli AV'li hastaların kesişim kümesinden seçilmesi veya erişkin yaştaki hastaların sıklığı ve ile ilgili olabilir.

Hastalarımızın %60,0 gibi büyük bir çoğunluğu Fitzpatrick tip 3 deri tipine sahiptir. Geri kalan %33,3'ü ile tip 2, %6,6'sı tip 4 olarak saptanmıştır. Hastalarınız arasında Fitzpatrik tip 1, 5, 6 deri tipine rastlanmamıştır. Benzer şekilde atrofik akne skarları üzerine ülkemizden yapılan iki ayrı tez çalışmasında da sırasıyla en sık görülen deri tipi %45,8 ve %53,3'lük oranlarla tip 3'tür ve tip 1, 5, 6'dan hiç yoktur (123, 143). Bu durum ülkemizin coğrafi konumu ve etnik unsurları ile ilişkili olabilir. Ancak çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir ki; koyu tenli hastalarda akne prevalansı daha yüksektir. Afro-Amerikan ve Hispanik kadınlarda; beyaz ırk ve asya ırklarına mensup kadınlara göre akne daha sıktır (144). Deri fototipi koyulaştıkça inflamatuar akne prevelansı da artmaktadır (145). Ayrıca koyu tenli hastalardaki aknenin ayırt edici özelliği; postinflamatuar hiperpigmentasyon, keloidal veya hipertrofik skarlarla gerileme ihtimalinin daha yüksek olmasıdır (146). Hipertrofik ve

keloidal skar sahibi olmanın çalışmamızdan dışlanma kriteri olması da; fototip tip 5 ve 6 hastamız olmamasını etkilemiş olabilir.

Başlangıçta hastalarımızın ortalama GADS skoru 34,60 ± 6,65, medyan değer 37,50 olarak hesaplanmıştı. Bu sonuç başlangıçta hastalarımızın büyük çoğunluğunun şiddetli akneye sahip olmasıyla uyumludur. Tedavinin 90. gününde hastalarımızın ortalama GADS skoru 22,93±7,54'ye, medyan değer 21,50'a gerilemiştir. On iki haftada akne şiddeti anlamlı oranda azalmıştır. Bu da 90 günlük Oİ kullanımı ile, şiddetli aknenin orta şiddetli akneye gerileyebileceğine işaret etmektedir. Oİ'nin akne vulgarisli hastaların tedavisinde dramatik sonuçlar yarattığı yıllardır bilinmektedir. Şiddetli AV'de ortalama 4-6 ay süreyle 0,5-1 mg/kg/gün dozlarda Oİ kullanımı önerilmektedir (147). Ancak özellikle şiddetli AV'de tedavinin ilk aylarında non-inflamatuar lezyonların inflamatuar lezyonlara dönerek klinikte alevlenmeye ve hatta skarlaşmaya neden olabilmektedir. Bu sebeple bazı klavuzlarda, şiddetli olgularda ilk ayda Oİ'nin standart dozun altında başlanması ve 2. ayda dozun yükseltilmesi önerilmektedir . Hatta bazı hastalar için 2-3 haftalık sistemik streoid ve tetrasiklinlerle kombinasyonu değerlendirilmektedir (148). Çalışmamızda hastalarımıza başka bir uygulama ile kombine edilmemiş ve standart dozda Oİ uygulanmıştır. Buna rağmen; ortalama tedavi süresinin yarısında bile akne şiddetinde anlamlı bir gerileme sağlanabilmiştir. Bu durumda hastalarımızın büyük çoğunluğunda aknenin zaten çok şiddetli olması, tedavilerin kış aylarında başlanması, hastaların aylık kontrollerine randevu sistemine takılmadan düzenli gelebilmeleri ve tedavinin ilk gününden itibaren cilt tiplerine uygun basit bir cilt bakım rutininin önerilmesi etkili olmuş olabilir.

Cilt; ekstraselüler matriks içine döşenmiş, kollajenden zengin, fiber ağ yapısından oluşan, kompozit bir organik materyaldir. Epidermis, dermis ve hipodermis olarak, birbirinden yapısal ve fonksiyonel olarak farklı 3 temel seviyede incelenir (149). Sonoelastografik görüntülemede epidermis ince bir çizgi, dermis hiperekoik koyu renkli bir alan ve hipodermis hipoekoik açık renkli bir alan olarak görünür (150). Epidermisin mevcut problarla sağlıklı takibi mümkün olmadığı için çalışmamızda epidermis değerlendirilemiştir. Ancak yapılan sonoelastografik incelemelerde dermis ve hipodermis görüntülenmiş ve tedavi ile değişiklikleri takip edilebilmiştir. Sağlıklı ciltte dermis; yoğun bir vasküler, lenfatik ve sinir ağına sahip olmanın yanı sıra fibroblastlar, mast hücreleri makrofajlar da bulunur. Sebase glandlar gibi deri ekleri,

dermisten geçip subkutan yağ dokuya doğru ilerler. Bu nedenle dermis, epidermise kıyasla aseüler olmasına rağmen oldukça dinamik bir ortamdır. Hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunda merkezi bir rol oynar (151). Buradaki ekstraselüler matriks; kuru ağırlığın %72'sini oluşturan kollajenden oluşur. Yetişkin dermisinde en sık tip 1 ve tip 3 kollajen bulunur. Tip I kollajen dermisin ana bileşenini temsil eder ve dermise mekanik dayanıklılık sağlar. Dermisin ekstraselüler matriksinin bir diğer bileşeni elastik lif ağıdır ve kuru ağırlığın yaklaşık %4'ünü oluşturur. Görevi cildin gerilme veya deformasyondan sonra orijinal şekline dönmesini yani elastikiyetini sağlamaktır. Dermisin kuru ağırlığının %0.2'sini oluşturan proteoglikanlar ise kollojen ve elastin fibrillerin içine gömüldüğü hidroskopik bir zemin oluşturur. Her bir proteoglikan, kondroitin sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfat veya hyaluronik asit gibi glikozaminoglikan polisakaritlerini içerir. Bu bileşenler sayesinde dermiste su tutulur. Su dermis hacimini ve viskoelastisitesini belirler. Ayrıca proteoglikanlar sayesinde dermiste fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri bağlanarak dermal hücre aktivitesi belirlenir. Son olarak dermal glikoproteinler (fibronektin, trombospondin, vitronektin ve tenasin) hücre aktivasyonu, göçü ve farklılaşması gibi dermal hücre fonksiyonlarını etkiler (151, 152). Dermis hacmiyle dermal su miktarı, DK ile cilt kollajeni arasında doğrudan bir ilişki vardır. Ancak farklı hastalıklardaki değişken kollajen yoğunluğu ve içeriği; kollajenin kesin bir işaretçisi olarak DK'nın kullanımını sınırlar (153). Özellikle dermiste yerleşen sebase bezlerinin büyüklüğü cildin sebum miktarını belirlediği gibi dermisin kalınlığını da etkiler. Sebase bezler ne kadar büyükse dermis o kadar kalındır (154). Ayrıca dermal ödemin de dermis kalınlığı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (155). Bu nedenle DK; yaş, cinsiyet, bulunduğu anatomik lokalizasyon, UV maruziyeti, sigara kullanımı, sebum miktarı, sebositlerin disfonksiyonu ile ilişkili olan akne ve rosasea, kollajen dokuyu etkileyen skleroderma, morfea, skar varlığı gibi pek çok değişkenden etkilenir (153, 154, 156-158).

Sağlıklı kişilerde ortalama DK'nın 0,6 mm'den (göz kapakları) 3 mm'e (sırt, palmoplantar bölge) kadar değiştiği bilinmektedir (159). Literatürdeki farklı çalışmalara göre malar bölge için ortalama DK'nın 1.82 ± 0.21 mm ya da 1.69 ± 0.48 mm olabileceği belirtilmektedir (158, 160). Çalışmamızda hastalarımızın tedavi öncesi

malar DK'ları; sağda 1.78 ± 0.61 mm, solda 1.61 ± 0.51 mm olarak literatür verilerine benzerdi. Tedavinin 90. gününde malar DK'lar; sağda 1.45 ± 0.53 mm, solda 1.55 ± 0.65 mm olarak ölçülmüştü. Bilateral malar bölgede DK'sı azalırken, sağ malar DK'sındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi. Yiğit ve ark.ları 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 16 hafta 0.25 mg/kg/gün veya 8 hafta 0.50 mg/kg/gün Oİ kullanımının glabelladan nazal tipe kadar burun üzerinde yapılan her ölçüm noktasında DK'da önemli derecede azalma olduğunu göstermiştir (124). Oİ kullanımı ile DK'da azalma olmasının birkaç nedeni olabilir. Bunlardan ilki ve en önemlisi Oİ'nin sebositlerde apopitoza ve cilt sebum seviyelerinde azalmaya sebep olmasıdır. 1982'de yayınlanan bir çalışmada, 12 hafta 0.50 mg/kg/gün pozolojide Oİ kullanımı sonrası sebum oranında %82'lik bir kayıp olduğu gösterilmiştir (161). Büyük sebase bezler ve fazla sebumun DK'sını arttırdığı düşünülürse, Oİ'nin sebositleri ve sebum salgısını azaltması, bu çalışmada saptanan DK'nın azalmasını açıklayabilir. İkincisi, Oİ'nin ilk haftadan itibaren ortaya çıkan anti-inflamatuar ve immünregülatuar etkileri dermal ödemi, dolayısıyla da DK'yı da azaltmış olabilir (162). Üçüncü bir neden ise kuru ciltte dermal hidrasyonun ve dermal kalınlığın azalması olabilir. Deri nemi büyük oranda epidermisin bariyer fonksiyonu ve stratum korneumdaki doğal nemlendirici faktörle ile ilişkilidir. Ancak dermal proteoglikanların su tutma kapasitesi ve dermisten epidermise diffüze edilen su da deri nemine katkı sağlar. Oİ kullanımının cilt bariyerini zedelediği, transepidermal su kaybını arttırdığı ve cilt nemini azalttığı bilinmektedir (140). Cilt kuruluğunun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DK'da azalmaya neden olduğu da literatürde gösterilmiştir (163). Oİ kullanımının neden olduğu cilt kuruluğu da hastalarımızın DK'sında azalmanın nedenlerinden olabilir. Dermisin temel bileşeni olan kollojenin yıkımı da dermisin incelmesine neden olabilir. Ancak isotretinoinin dermal kollojen ve fibronektin üretimini arttırdığı bilinmektedir (75, 164). Ayrıca hastalarımızın DK'da azalma olmasına rağmen CE'lerinde artış olması kollojen ve elastinin korunduğunu hatta arttığını düşündürmektedir. Ancak ölçüm yaptığımız B-mode ultrasonografi sadece DK'sı hakkında fikir verirken daha yüksek frenkanslı ultrasonografiler ile dermisin eko-dansitesi ve DK'sı ayrı ayırı ölçülebilir. Dermis eko-dansitesi, direk olarak kollajen yoğunluyla ilişkilidir. Bu sayade HIFU; DK ile kollajen arasındaki ilişkiyi daha detaylı yorumlama fırsatı sunmaktadırlar (158). Çalışmamızda HIFU kullanılamadığı için, bu ilişki elastisite üzerinden yorumlanmıştır. Ancak

gelecek çalışmalarda HIFU kullanımı, Oİ ile DK ve dermisin kollajen yoğunluğu arasındaki ilişkinin netleştirilmesinde faydalı olabilir. Çalışmamızda DK'nın bilateral malar bölgede azalırken sadece sağ tarafta anlamlı olmasının farklı nedenleri olabilir. Aynı kişinin yüzünün farklı taraflarında; başlangıçta farklı şiddette sebore, akne ve akne skarı olması, değişken çevresel etmenlere bağlı olarak tedavi boyunca farklı derecede kuruma ya da iyileşme görülebilmesi bu nedenlerdendir. Bunlara ek olarak örneklem grubunun küçük olması ya da tedavi süresinin kısa olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Son on yılda, gelişen görüntüleme teknolojisi ve artan kozmetik uygulama sıklığı ile yüz anatomisi ile ilgili çok sayıda yeni kavram ortaya konmuştur. Bunlardan en etkilisi muhtemelen yüz anatomisinin çok katmanlı yapısıdır. Bu katmanların varlığı yüzün farklı anatomik lokalizasyonlarına göre değişse de kabaca şu şekilde düzenlenmiştir; cilt; subkutan yağ doku, süperfisiyal kas-aponeurotik sistem (SMAS), derin yağ tabakası, periosteum ve derin fasyadır. Subkutan doku, diğer adıyla hipodermis; retiküler dermisin hemen altında bulunan, dermise kıyasla gevşek bir bağ dokudur. Yüzde genellikle subkutan adipöz dokuya (SAD) transforme olur ve süperfisiyal yağ yastıkçıkları (SYY) olarak da bilinir. SAD; lipid depolayan adipositlerden oluşur. Ciltte ısının yalıtımı, enerjinin depolanması ve ekstrensek uyaranlara karşı amortisör görevi görmektedir. Epidermis ve dermisi; derin fasya, aponevroz veya periosteumu gevşek bir şekilde bağlar ve cildin bu tabakalar üzerinde kolayca kaymasını sağlar (165). Bunlara ek olarak güncel çalışmalar adipositlerin bir çeşit endokrin organ gibi davrandığını ve adipokinleri salgıladığını göstermiştir. Adipokinler arasında adiponektin, leptin, bazı steroidler, hormon öncüleri ve sitokinler olmak üzere çok sayıda biyoaktif bileşik mevcuttur (166, 167). Adiponektin, hem hyaluronik asit hem de kollajen üretimini arttırmaktadır. Leptinin ise insan dermal fibroblastlarında kollajen üretimini arttırdığı bildirilmiştir (168). Sonuç olarak subkutan adipositlerin endokrin ve parakrin etkiler ile dermis içeriğini değiştirdiği ve dermisin biyomekanik özelliklerini etkileyebileceği düşünülmektedir (169). Bunlara ek olarak SAD; dermal beyaz yağ dokusu (dWAT) ve geniş bir kapiller ağ yapısı içerir (170). Rohrich ve Pessa 2007'de fasyal SAD'ın fibröz septalarla birbirinden ayrılan, farklı anatomik birimler şeklinde organize olduğunu bildirdi. Bugün artık fasyal

SAD'ın frontal, periorbital bölge ve yanak şeklinde üç ana kompartmana ayrıldığını biliyoruz (Şekil 4) (171).

Yaşlanma fizyolojisinde belirgin rol oynayan yanaktaki SAD (SYY), aynı zamanda çalışmamızda SDK olarak ifade edilen ölçüm alanına denk gelmektedir. SDK; adiposit miktarı ve hacmi, bulunduğu anatomik lokalizasyon, cinsiyet, ırk ilişki antropolojik özellikler ve beslenme alışkanlıklarına göre değişkenlik gösterebilmektedir (172). Çalışmamızda 0. günde ortalama SDK; sağda 10.99 ± 2.81 mm, solda 11.19 ± 3.00 mm olarak ölçülmüştür. Kadın katılımcılarda ortalama SDK; sağda 11.05 ± 2.67 mm, solda 11.24 ± 3.00 mm idi. Erkeklerde ortalama SDK; sağda 10.86 ± 3.29 mm, solda 11.06 ± 3.16 mm idi. 2004'te yayınlanan 16-30 yaşlarında 10 kadında bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan bir çalışmada ortalama medial yanak SYY kalınlığı 9.38 ± 0.68 mm olarak hesaplanmıştır (173). 2014'te yayınlanan bir çalışmada 20'li yaşlarında 10 erkeğin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ölçülen ortalama yanak SYY kalınlıkları; medialde 12.20 ± 1.40 mm, lateralde 10.50 ± 1.40 mm olarak bildirilmiştir (174). Her ikisi de beyaz ırk üzerinde yapılan bu çalışmaların sonuçları çalışmamızın sonuçları ile uyumludur.

Tedavinin 0. ve 90. günleri arasında hastalarımızın vücut ağırlıklarında belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen; bilateral malar SDK'larında anlamlı bir artış izlenmiştir. Günümüzde retinoidlerin adipositlerde lipid depolanmasını baskılayarak adiposit hipertrofisini ve adipogenezi engellediği bilinmektedir (175, 176). Bu durum çalışmamızın sonucuyla çelişkili görünmekle birlikte hastalarımızda saptadığımız SDK artışının birkaç sebebi olabilir. İlki retinoidlerin normal dokuda adipositler üzerindeki regresif etkilerinin aksine; akne ve akne skarı olan ciltte, inflamatuar sürecin ve yara iyileşmesi sırasında doğal immün yanıtın bir parçası olarak rekatif adipogenezin uyarılmasıdır. 2019' da yayınlanan bir çalışmaya göre inflamatuar akne lezyonlarının olduğu ciltte, dermal adipositler retinoik aside maruz kaldıklarında reaktif bir dermal adipogenez gerçekleşmektedir. Bu sayede adipositlerden antimikrobiyal bir peptid olan katelisidin salınarak, enfeksiyona karşı doğal imnnün yanıt geliştirilmektedir (177). Dermal adipositler olarak ifade edilen hücreler, günümüzde önemi ve işlevi yeni yeni anlaşılan dWAT'ın bir parçasıdır. İnsanda dWAT; SYY ile retiküler dermis arasında bir geçiş zonudur ve her ikisine de uzanır. Oldukça dinamik bir doku olan dWAT; kıl folikül döngüsü, termoregülasyon, yara

iyileşmesi ve cildin doğal bağışıklığında görevlidir. Bu zondaki adipositler, intrensek ya da ekstrensek faköre bağlı olarak hücre hacim ve sayısını hızla değiştirebilmektedir (170). Günümüzde yüzeyel ve derin adipositleri ayırt etmek için kullanılabilecek spesifik belirteçler ya da ayrı ayrı görüntüleyebilecek problar henüz geliştirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda ölçülen SDK; ultrasonografi de her ikisi de yağ dansitesinde görünen dWAT ve SYY'yi bir arada içermektedir. Retinoidlerin adipoz doku üzerindeki iyi bilinen inhibisyonu göz önüne alındığında; SDK'daki artışın oldukça labil olan dWAT ile ilgili olması muhtemeldir. Ayrıca Yiğit ve ark.larının rinoplasti adayı hastalarına verdikleri Oİ tedavisinin 2. ve 4. ayında yaptığı ölçümlerde burunda SDK anlamlı düzeyde incelmiştir (124). Oİ'nin inflamatuar aknenin olmadığı alanda SDK'yı azalttığı; ancak çalışmamızdaki gibi orta ve şiddetli akneli hastalarda dWAT'ı uyararak SDK'yı arttırdığı yorumu yapılabilir. İkinci bir neden yine dWAT'ın yara iyileşmesindeki rolü olabilir. Skar ve çevresinde, dWAT kaynaklı adipositlerin yara iyileşmesi için çoğaldığı, olgun adipositlerin aktive olduğu ve fibroblast göçünü takiben skarları yeniden doldurduğu gösterilmiştir (178). Bu durum atrofik akne skarlarının tedavisinde önerilen otolog yağ enjeksiyonunun, neredeyse Oİ ile uyarılmış bir intrensek versiyonu gibidir. Klinik olarak atrofik akne skarlarında gördüğümüz iyileşmenin de bir başka açıklaması olabilir. Üçüncü bir neden subkutanöz yağ dokuda, adipositlerin içinde yerleştiği ekstraselüler matriksin gelişimi ile ilgili olabilir. Özellikle malar subkutanöz yağ dokusu; ince kollajen lifleri ile homojen bir şekilde kaplanmış adipositlerden, su ve hyaluronik asitten oluşur (170, 179). Oİ'nin kollojen sentezi üzerindeki pozitif etkisi, subkutan dokudaki ekstraselüler matriks içeriğini geliştirmiş ve SDK kalınlığında pozitif bir etki yaratmış olabilir.

dWAT kaynaklı adipositlerin bir kısmının, remodelling sırasında fibroblastlara dönüştüğü gösterilmiştir (180). Oİ'nin adipositlerden adiponektin salınımını uyardığı da bilinmektedir (181). Adiponektin, hem hyaluronik asit hem de kollajen üretimini arttıran bir adipokindir (168). Ayrıca all-trans retinoik asitin dokuda hem tip 1 hem tip 3 kollajeni arttırdığı da gösterilmiştir (182). Buna ek olarak Oİ; dokuda kollajenazları inhibe etmekte, hatta bazı durumlarda anormal kollajen sentezi ve depolanmasına sebep olabilmektedir (183). Oİ'nin diğer akne tedavilerinden farklı olarak MMP-9 ve MMP-13 azalltığı ve skar oluşumunu önlediği de öne sürülmektedir (130). Tüm bu bilgiler çalışmamızda 90 günlük Oİ tedavisi sonucunda tespit ettiğimiz; bilateral malar

bölgedeki SB'da azalma, skar dokusunda ve subkutan dokuda artan EM'yi açıklamakta faydalı olabilir. Özellikle atrofik akne skarlarında; MMP inhibitörleri ve TGF-β ekspresyonunda azalma, MMP'larının ekspresyonunda arttış olması nedeniyle kollajen ve elastinin geri kazanımının azalması kritiktir (184). Oİ'nin adipoz doku ve MMP' arı üzerindeki etkileri; skar oluşumunu önlediği gibi kollajen ve elastinin yapım/yıkım dengesi pozitif yönde değişerek skar dokusunda onarımı desteklemiş olabilir. Bu etki çalışmamızda hem klinik hem de sonoelastografik ölçümlerle gösterilebilmiştir. Ancak sonoelastografik ölçümlerde gösterilen SB, skar dokusu ve subkutan doku elastisitesindeki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde 6 aylık Oİ tedavisi öncesi ve sonrasında AV hastalarında Cutometer® Dual MPA 580 ile yapılan cilt elastisitesi değerlendirmelerinde; cilt elastisitesinin yüzün her iki yarısında da artış gösterdiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (140). 2022'de ülkemizde yapılan, atrofik akne skarlı hastaların mikroiğneleme tedavisi öncesi ve sonrası SWE değerlerini kıyaslayan bir tez çalışmasına göre; geçmişte AV nedeniyle Oİ kullanan hastaların ortalama bazal EM'si, kullanmayan hastalara göre yüksekti. Üstelik Oİ kesilmesi üzerinden geçen süre ile mikroiğneleme ile sağlanan EM artışı arasında; orta düzeyde, negatif bir korelasyon mevcuttu. Bu durum, bizim de çalışmamız da saptadığımız Oİ ile cilt EM'si arasındaki pozitif ilişkinin bir başka örneğidir. Aynı çalışmada atrofik skarlı hastaların mikroiğneleme öncesi, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında yapılan 3 ayrı klinik değerlendirme ve SWE ölçüm sonuçları ilgi çekiciydi. Buna göre; tedavinin 3. ve 6. ayında cilt EM'sinde artış saptanmıştır. Bu artış 0-3 ay intervalinde, 3-6 ay intervaline göre daha fazladır. Ancak cilt EM'sindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ölçüm 0-6 ay intervalindedir. Buna karşın akne skar şiddetinde 0-3 ay aralığında anlamlı bir iyileşme izlenmiştir (123). Buradan hareketle atrofik akne skarlarının rejenerasyon sürecinde; 3 ayda anlamlı klinik sonuçlar elde edilse de, doku düzeyinde bu iyilik halinin daha uzun sürelerde daha belirgin olduğu yorumu yapılabilir. Bu durum skar dokusunda remodelling fazının 21. günde başladığı ve 1 yıla kadar devam ettiği bilgisiyle de uyumludur (185). Yaklaşık 1 yıl süren remodelling boyunca, proliferasyon fazında üretilen tip 3 kollojen yerini kademeli olarak tip 1 kollojene bırakır (186). Bu nedenle çalışmamızdaki EM artışlarının istatistiksel olarak anlamlı olmaması, tedavi süresinin kısa olması ile ilişkili olabilir.

Yaş, cinsiyet ve cilt fototipinin hem akne şiddeti hem de dermal onarım süreçlerinde etklili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle GSDS evrelerinin, hastaların demografik özellikleri ile ilişkisi incelenmiştir. Ancak hastalarımızın başlangıç ve sonuç GSDS evreleri ile yaş, cinsiyet ve Fitzpatrick deri tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde 2021'de yayınlanan, 723 atrofik akne skarlı katılımcı üzerinde yapılan çok uluslu bir çalışmada da; akne skar şiddeti ile yaş, cinsiyet ve deri fototipi arasında bir ilişlki saptanmamıştır (187). 1994' te yayınlanan, 185 akne skarlı hasta üzerinde yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmaya göre de; fasiyal atrofik akne skarlarının şiddetinin cinsiyet ve cilt fototipi arasında ilişki saptanmamıştır (188). Buna karşın 2012 ve 2020'de yayınlanan geniş katılımlı iki ayrı çalışmada; erkek cinsiyetin şiddetli akne skar dereceleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139, 189). 2015'te Japonyada yapılan bir çalışmada AV'nin başlangıç yaşından bağımsız olarak ileri yaşlı katılımcılarda, gençlere göre akne skarlarının daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (190).

Çalışmamızda klinik skorlamadan farklı olarak sonoelastografik ölçümlerde; hasta yaşı ile başlangıçtaki SB ve skar EM'si arasında orta düzeyde, negatif yönlü bir ilişki mevcuttu. Bu ilişki sağ malar bölgede SB için, sol malar bölgede skar EM'si için anlamlı düzeydeydi. Hasta yaşı ile skar boyutu ve skar EM'si arasındaki negatif ilişkiyi açıklamakta yaşla birlikte dermis kalınlığının ve kollojen içeriğinin azalması faydalı olabilir. Yaş ilerledikçe, SB'nin vertikal çarpanını da içeren, dermis kalınlığı azalmaktadır. Dermis kalınlığınladaki bu azalmanın sebebi kollajen içeriğinin dejenere olmasıdır. Kollajenin dejenerasyonu aynı zamanda EM'yi de azaltmaktadır (153). Ancak SB'u için istatistiksel olarak anlamlı sonucun sağ tarafta olması sağ taraftaki skarların; derinliğinin genişliğinden fazla olması ile ilgili olabilir. Benzer şekilde skar EM'si için istatistiksel olarak anlamlı sonucun yüzün sol yarısında elde edilmesi; sol taraftaki skarların derinliğinin genişliğinden fazla olması, skarın primeri olan aknenin inflamatuar şiddetinin ve dolayısıyla da MMP üzerindeki aktivasyonunun fazla olmasına bağlı olabilir. Ayrıca ölçülen skarın, skar formasyonunun hangi basamağında olduğu da bu farklılıkların sebebi olabilir. Örneğin granülasyon fazında tip 3 kollajen yoğunken, remodellingin ilerleyen aşamalarında bu oran tip 1 kollajen lehine değişmektedir. Üstelik granülasyon fazında ekstraselüler matriksin hyaluronik asit gibi proteoglikan içeriği daha belirgindir. Remodelling

fazındaysa hem kollajen yoğunluğu ve paketlenmesi organize edilir hem de artan miyofibroblastlar sayesinde skar kontrakte edilip, boyutu küçültülür. Sonuç olarak sağ ve sol tarafta ölçülen skarların, farklı zamanlarda oluşmuş olması ve remodellingin farklı aşamalarında olması aradaki istatistiksel farkın sebebi olabilir (186). Skar formasyonunun biyolojik evresini tahmin etmek ve çalışmalarda standardize etmek ne yazık ki mümkün görünmemektedir. Ancak bu noktada çalışmamızın zayıf bir noktası olan; atrofik akne skarlar tiplerinin (ice-pick, boxcar, rolling) ayrı ayrı incelenmemesi, şikayetlerin süresinin sorgulanmaması ve kullanılan akne skar derecelendirme ölçeğinin kantitatif değil kalitatif olması gündeme gelebilir.

Ultrasonografik incelemelerimizde, bilateral yanaklarda bazal DK'ları ile hasta yaşı arasında; negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptandı. Bu durum yukarıda söz edilen yaş ile DK arasındaki ilişki ile açıklanabilir. DK'nın her bir dekad başına %6 azaldığı ve DK'nın 20-30 yaş grubu ile 30-40 yaş grubu arasında anlamlı olarak düştüğü bilinmektedir (191). Artan yaşla birlikte hem kollajen miktarı hem de DK azalmaktadır (153). Ancak HIFU ile yapılan güncel bir çalışmada tüm anatomik lokalizasyonlarda ölçülen DK'ları yaş ile azalmakla birlikte, sadece plantar bölgedeki DK azalışı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (158).

Hastalarımızın cinsiyeti ile bazal sonoelastografik değerleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde; erkeklerde bilateral yanaklarda DK'ları ve sol yanakta skar EM'si anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerdeki DK'larının daha fazla olması literatür ile uyumlu bir bulgudur. 2014'te yayınlanan, farklı yaş ve cinsiyetlerden katılımcıların abdomen ve uyluk bölgesinde DK'larının USG ile değerlendirildiği bir çalışmada; her iki lokalizasyonda da DK'nın erkeklerde daha fazla olduğu saptanmıştır. Firooz ve ark.larının HIFU ile yaptığı görüntülemelerde; erkeklerde DK'ları, değerlendirilen tüm anatomik lokalizasyonlarda kadınlara göre daha kalındı (158). Öte yandan saptadığımız erkek dominansındaki DK'lara karşılık skar ya da subkutis EM'sinde her iki cinsiyet arasında bir fark yoktu. Bu bulgu DK farkının kollajen yoğunluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Firooz ve ark.ları da çalışmalarında sırt hariç tüm bölgelerde dermisin eko-dansitesinin kadınlarda erkeklerden daha yüksek saptanmıştır (158). Erkeklerdeki DK'nın daha yüksek olmasının kollajen miktarıyla değil sebase gland miktar ve büyüklüğü ya da ekstraselüler sıvı miktarı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca 2011'de yayınlanan bir

çalışmada, fasyal cilt diyalektik sabitinin erkeklerde kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur (192). Cilt diyalektik sabiti, ciltte mevcut su miktarını ifade etmektedir ve dermal kalınlığı etkileyebilmektedir. 2019'da yayınlanan, cinsiyet ile fasyal sebase bez büyüklük ve morfolojisini inceleyen bir çalışmada da; erkeklerdeki fasyal sebase bezlerin kadınlardan daha büyük olduğu 3 boyutlu ultrasonografik incelemelerle gösterilmiştir (193). Sonuç olarak; çalışmamızda saptadığımız erkeklerde dermisin kadınlardan daha kalın olması bulgusu, elastisite ile ilişkili olmayıp dermal su içeriği ve sebase bez büyüklükleri ile ilişkili olabilir.

Güncel çalışmaların sonuçlarına göre genç hastalarda anabolik faliyetler ve kök hücre aktivitesi daha çok, doku onarımı ise daha hızlıdır (194). Biz de çalışmamız da hasta yaşı ile tedavi yanıtları arasındaki ilişkiyi inceledik. Bilateral DK'daki değişikliklik ile hasta yaşı arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki saptandı. Ayrıca bilateral SDK'daki değişiklik ile hasta yaşı arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi. Bu ilişki sağ SDK için orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Genç hastalarda dermisteki incelmenin daha belirgin olmasının birkaç sebebi olabilir. İlki; puberte ve genç erişkinlikte, sebase bezlerin büyük ve çok sayıda olmasıdır. Oİ'nin sebase bezlerde oluşturduğu atrofi genç dermiste daha belirgin bir etkiye neden olmuş olabilir. İkinci olarak; gençlerde akne şiddetinin ve buna bağlı kutanöz inflamasyonun daha yoğun olması, Oİ'nin anti-inflamatuar etkisinin daha belirgin olmasına yol açmış olabilir. Üçüncü bir neden; yaş ile vücuttaki kas ve yağ oranının değişmesidir. Vücuttaki yağsız kas kütlesinin yaş ile azaldığı bilinmektedir (195). Oİ tedavisi boyunca, isotretinoinin major metabolitlerinin bir kısmı karaciğer ve adipoz dokuda depolanırken bir kısmı da ciltte aktif olarak bulunmaktadır. Yağsız kas kütlesinin arttığı durumlarda; depolanan form daha az, citteki aktif form daha çok olabilir. Bu da yağsız kas kütlesinin daha çok olduğu genç hastalarımızda Oİ'nin daha hızlı etki gösterdiğini ve DK'yı daha çok azalttığını düşündürebilir. Bilateral SDK'daki artışın yaşla pozitif yönlü ilişkisini açıklamakta adipositlerden salınan leptin hormonunun değerlendirilmesi faydalı olabilir. Leptin, adipoz dokuda hiperplazi ve hipertrofiyi önleyen, aynı zamanda pro ve anti-inflamatuar etkiler gösteren bir hormondur. İlerleyen yaş ile birlikte adipoz dokuda leptin reseptörleri azalır ve leptine karşı direnç gelişir (196). Oİ kullanımın leptin seviyelerinde artışa sebep olduğu

gösterilmiştir (197). Çalışmamıza katılan nispeten daha ileri yaştaki hastarın gençlere göre leptine daha dirençli olması, retinoik asitlerin adipositler üzerindeki regresif etkilerine karşı da bir direnç sağlamış olabilir. Yukarıda tartışılan Oİ tedavisi ile SDK artışına neden olabilecek etkenlere ek olarak, ileri yaş grubunda adipoz dokunun kaybına olan direnç de değerlendirildiğinde yaş ile SDK değişimi arasındaki ilişki yorumlanabilir. Bu değişimin sağ tarafta istatistiksel olarak anlamlı olması ise SYY'lerin anatomik konumu ile ilgili olabilir. Ölçüm yaptığımız anatomik lokalizasyonda bulunan yanak SYY'leri; medial, orta ve lateral olmak üzere farklı kalınlıklardaki, 3 ayrı kompartmandan oluşmaktadır. Bu noktada çalışmamızın limitasyonu sağda ve solda yapılan ölçümlerin SYY düzeyinde standardize edilmemesidir. Ölçümlerimiz sağ ve sol yanakta, en büyük atrofik skarın bulunduğu iki alandan yapılmıştır. Sağ ve sol taraftaki ölçümler SYY'nin farklı kompartmanlarında yapılması farklı kalınlık ve bu kalınlıkların değişimi arasında da fark olmasına neden olmuş olabilir.

Hasta cinsiyeti ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendiğinde akne GADS'daki ve sağda ölçülen DK'daki değişim erkeklerde anlamlı olarak daha fazlaydı. Erkeklerde akne şiddet skorlarında tedaviyle daha yüksek düzeyde gerileme saptanması; başlangıçta GADS skorlarının erkeklerde daha yüksek olması, Oİ'nin sebosit apopitozu ve sebum sekresyonu üzerindeki etkilerinin sebase gland sayısı ve sebum sekresyonu daha çok olduğu erkek cinsiyette daha belirgin olması, yağsız kas kütlesi daha fazla olan erkek cinsiyette Oİ'nin depo formunun daha az ve aktif formunun daha çok olması olabilir. Buna karşın 2011'de yayınlanan, Oİ kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası akne skorları kıyaslandığında; kadınların aksine erkeklerde tedavi yanıtının, başlangıçtaki akne şiddetiyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (198). GADS skorlarındaki değişimin erkeklerde daha fazla olmasının, Oİ'nin sebase bezler üzerindeki etkilerinin erkeklerde daha belirgin olması açıklaması DK'daki değişikliklerin de erkeklerde daha belirgin olmasıyla uyumludur. Çalışmamıza göre erkek cinsiyette hem sağda hem solda DK'daki azalma kadınlardan daha fazladır ki bu durum yukarıda açıklanan Oİ, sebase bez ve erkek cinsiyet etkisi düşünüldüğünde anlamlıdır. Ancak sonuçlarımıza göre sadece sağ taraftaki DK düşüşü istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum tedavi öncesi sağ DK'nın, sol DK'dan daha belirgin şekilde erkek cinsiyitte kalın olması ile ilişkili olabilir (sırasıyla p:<0.001, 0.002). Yani

erkek katılımcıların tedavi öncesi yüzlerinin sağ yarısında sebase bez miktar ve büyüklüğü sol yarısından daha fazla olabilir. Bu nedenle; tedavi sonrası sebase glandların atrofisiyle, sağ DK'daki azalma daha belirgin izlenmesine neden olmuş olabilir. Bu noktada çalışmamızın kısıtlılığı sebum miktarlarının ölçülememiş olmasıdır.

Başlangıçtaki AV şiddettinin, katılımcıların tedavi yanıtları üzerine etkisini araştırdık. Hastaların bazal GADS skorları ile sol yanak subkutis EM'sinin tedavi ile değişimi arasında negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak sağ yanakta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazal GADS skorları ile subkutis EM'si arasındaki değişim düşük düzeyde ve pozitif yönde ilişkiliydi. Her iki taraftaki bu ilişkisel farklılığı değerlendirirken, öncelikle subkutan EM'nin her iki tarafta arttığı; ancak sol yanakta daha çok arttığı hatırlanmalıdır. Üstelik, benzer şekilde yaptığmız karşılaştırmada bazal GSDS evreleri daha yüksek olan katılımcıların, tedavi ile sol yanak subkutis EM'sindeki değişiklik istatistiksel olarak daha az saptanmıştır. SAD'ın yara iyileşmesinde etkili olan 2 ayrı fonksiyonu yukarıda tartışılmıştır. Bunlardan biri dWAT kaynaklı adiposit sayısının arttırılması ve skar zeminin doldurulması iken, dWAT kaynaklı adipositlerin fibroblast ve miyofibroblastlara dönüşerek skar boyutunu küçültüp, skar dokusuna dayanaklılık kazandırmasıdır. Sol ve sağ yanaktaki subkutan EM'sinin süreç içinde farklı şekilde değişmesi, bölgedeki tahribatın onarımında dWAT'ın hangi fonksiyonunun daha yoğun olarak kullanıldığı ile ilgili olabilir. Örneğin sol taraftaki sukutan EM'deki değişimin daha belirgin olmasından hareketle, o bölgedeki skarın onarımında dWAT'ın fibroblast ve miyofibroblast fenotipine evriminin daha baskın olduğu yorumu yapılabilir. Bulgularımıza göre Oİ tedavisi ile sağlanan bu fenotipik değişim; bazal AV ve atrofik skar şiddeti ile pozitif bir ilişki içindedir. Buradan hareketle; aynı alandaki AV ve atrofik skar ne kadar şiddetliyse, dolayısıyla kollajenin kaybı ne kadar fazlaysa, tedavi ile uyarılan dWAT evriminin fibroblast ve miyofibroblast yönünde daha baskın olduğu fikri gündeme gelebilir. Daha da ilgi çekici bir bulgu olarak, Oİ tedavisinin 90. gününde atrofik skarı onarılan ve maküler hale gelen hastalarda; sol yanakta ölçülen subkutis EM'sindeki artış, anlamlı olarak diğer gruplardan fazlaydı. Yani dWAT'ın onarım için fibroblast ve miyofibroblastlara dönüştüğünü varsaydığımız sol yanaktaki, artan fibroblastik ve miyofibroblastik aktivite sayesinde; o bölgedeki EM artarken, skar zemini yükselmiş

ve boyutu küçülmüştür. Gelecek çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası doku örneklerinde yapılacak immünfenotiplemelerle adiposit, fibroblast ve miyofibroblast oranlarındaki değişimin gösterilmesi, bu hipotezin daha bir net değerlendirmesine olanak sağlayabilir.

İncelemelerimizde bazal GSDS evresi yüksek olan hastalarda; Oİ ile GADS skorlarında sağlanan iyileşmenin anlamlı derece daha yüksek olduğu tespit edildi. Yani daha yoğun ve şiddetli skarı olan hastaların, tedavi ile akne şiddetlerinde sağlanan gerileme daha hızlıydı. Bu noktada yukarıda değinilen; dWAT'tan yara iyileşmesi sırasında salgılanan, anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuar etkili, adipokin, sitokin ve peptidler önemli rol oynamaktadır. Yara iyileşmesi sırasında dWAT'ta gerçekleşen adipogenez, retinoidlerle uyarıldığında katelisidin adında anti-mikrobiyal bir peptid salınımına neden olmaktadır (177). Oİ, adipoz dokudan anti-inlamatuar etkili adiponektin salınımı artmaktadır. Buna ek olarak cildin doğal savunma yanıtının bir parçası olan adipositlerden, yara iyileşme süreci içinde IL-1R, IL-17RA, TNF-R1, IL-10Rα gibi anti-inflamatuar etkili sitokinler de salınmaktadır (199). Skar evresi daha ileri yani atrofisi daha belirgin olan hastalarda, dokuda rejenerasyon görevini üstlenen dWAT' ta adiposit miktarı daha belirgin şekilde artıyor olabilir. Sonuç olarak; çoğalan adipositlerden salınan anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuar etkili kemokinlerin miktarnın da yükseleceği yorumu yapılabilir. Artan kemokinlerin parakrin etkisi ile bölgedeki inflamatuar akne lezyonların da bir iyileşme sağlanıyor ve akne şiddeti daha hızlı geriliyor olabilir. Bu yorumu destekleyecek bir başka bulgumuz da; 90 günlük Oİ kullanımı sonrası GSDS evresi ileri düzeyde kalmaya devam edenlerin, GADS skorlarındaki değişimin de anlamlı oranda düşük saptanmasıdır. Yani dWAT'ın yeterince aktive olmadığı ve skar onarımının yavaş ilerlediği hastalarda, benzer şekilde anti-inflamatuar kemokin salgısı ve inflamatuar aknelerde iyileşme daha yavaştır. Gelecek çalışmalarda bu gibi hastaların skarlı ve inflamatuar akneli doku örneklerinde; anti-inflamatuar markerların bazal ve tedavi sonrası değerlerinin ölçülüp, kıyaslanması yorumumuza netlik kazandırabilir.

Çalışmamızın bir kaç güçlü yönü bulunmaktadır. Bunlardan ilki Oİ'nin doku düzeyindeki etkilerinin elastografi yöntemi ile incelendiği ilk çalışma olmasıdır. İkincisi, Oİ' nin etkiklerini hem orta ve şiddetli AV hastalarında hem de atrofik akne skarlı hastalarda aynı anda incelemesidir. Üçüncüsü, hem AV hem de atrofik akne

skarlı hastalardaki Oİ etkisinin klinik olarak da incelenmesidir. Dördüncüsü; klinik gözlemlerin elastografi bulguları ile kıyaslanıp, yorumlanması sayesinde akneli ve skarlı cildin onarım süreçleri hakkında detaylı bir değerlendirme sağlanabilmesidir. Beşincisi ise her bir yanakta ölçüm yapılan alan bazalde en büyük skarın bulunduğu alanda ve 6 ayrı ROI'de 2'şer kez ölçüm yapılmasıdır. Bu sayede SWE görüntülemelerinde bütün bir anatomik alanda, özellikle bir atrofik skarın değişiminin incelenebilmesidir.

Ancak çalışmamızda bazı kısıtlılıklar da mevcuttur. Bunlardan ilki skar derecelendirmesinde seçilen ölçeğin; atrofik skarları alt tiplerine göre incelememesi, yüzü segmental değil bütünsel şekilde değerlendirmesi ve kalitatif olmasıdır. Ancak kullanılan derecelendirme sisteminin, bilimsel araştırmalarda en çok kullanılan yöntem olduğu ve güvenilirliğinin yıllar içinde çok defa test edilmiştir. Diğer bir kısıtlılık; her ne kadar bilimsel literatürde SWE objektif bir metod olarak sunulsa da, ölçüm sonuçlarının hekimin tecrübesinden, probun kalitesinden, hastanın hareketlerinden etkilenebilmesidir. Bu nedenle ölçümleri olabildiğince standardize edilmesi için; ölçümler hep aynı deneyimli radyolog tarafından, aynı teknikle, minimal basınç uygulanarak yapıldı. Hastaların her biri, her ölçümden önce 10 dk, klimatize edilmiş bir ortamda dinlendirildi. Ölçümler sırasında artefaktı önlemek için hareket etmemeleri, konuşmamaları ve nefeslerini tutmaları sağlandı. Ayrıca özellikle SAD değerlendirilirken her hasta için, yüzün herbir yarısında aynı anatomik lokalizasyonun seçilmesi sonuçların güvenilirliği açısından daha uygun olabilirdi. Fakat çalışmamızda ölçüm için genel olarak yanak bölgesini belirlesek de; herbir yanakta başlangıçtaki en büyük skardan ölçüm yapıldı. Bu tek bir skar özelinde standardize bir sonuç doğursa da, SAD kıyaslamalarında güçlüğe neden olmuştur. Çalışmamızdaki bir başka kısıtlılık, etik nedenlerle Oİ etkisinin skar ve AV için ayrı ayrı değerlendirilememiş olmasıdır. Oİ'nin sadece skar tedavisinde endikasyonunun olmaması bu durumun sebebidir. Bu nedenle akut ve kronik yara iyileşmesi süreçleri ayrı ayrı izlenenemiştir. Ayrıca hastalarımızın beden kütle indeksi ve yağsız kas kütlesi değerlerinin kaydedilmesi de bir dezavantaj sayılabilir. Ancak çalışma boyunca her kontrolde hastaların kilosu sorgulanmış ve ilaç dozu ona göre ayarlanmıştır. Bu süreçte hastaların vücut ağırlıklarında bir değişiklik izlenmemiştir. Son olarak; elimizde epidermisi detaylı bir şekilde görecek, dWAT ile derin yağ dokusunu ayıracak,

sebumu ve cilt nemini ölçecek bir probun olmaması da kısıtlılıktır. Bahsedilen her bir prob ve ölçüm ayrı bir çalışmanın konusu olsa da, bilimsel literatürün bu denli kısıtlı olduğu SWE ve dermatoloji alanında yapılan çalışmalarda sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırabilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda Oİ'nin atrofik akne skarlarına ve orta-şiddetli AV lezyonlarına etkisi hem klinik olarak hem de SWE ile kantitatif olarak değerlendirildi. Doksan günlük Oİ kullanımı ile atrofik skar evreleri ve AV şiddet skorlarında belirgin bir iyileşme sağlandı. Dermal kalınlıkta belirgin bir azalma, skar ve subkutan doku elastisitelerinde ise artış saptandı. Doku elastisitesinde artış olması kollajen ve elastin kaybı olmadığını, dermal kalınlıktaki incelmenin kollajen ya da elastinin kaybı ile ilişkilendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Oİ tedavisi ile subkutan yağ dokusunda anlamlı bir artış saptandı. Bu artışın atrofik skarlara etkisi, otolog yağ enjeksiyonuna benzerdi. İnflamatuar olmayan deride retinoidlerin adipoz dokudaki regresif etkisi zaten bilinmektedir. Ancak çalışmamızın önemli bir sonucu olan inflamatuar alanda subkutan yağ dokusu artışının patofizyolojisi, doku düzeyinde yürütülecek daha detaylı çalışmalarla netlik kazanabilir.

6. SONUÇLAR

- Doksan günlük Oİ kullanımı ile atrofik akne skarlarında belirgin bir gerileme saptandı.
- Doksan günlük Oİ kullanımı ile orta ve şiddetli AV'de kliniğinde belirgin biri iyileşme izlendi.
- Oİ tedavisinin 0. ve 90. günleri arasında yapılan sonoelastografik incelemede; DK anlamlı düzeyde azalırken, SDK belirgin şekilde artmaktaydı.
- Oİ tedavisinin 0. ve 90. günleri arasında yapılan sonoelastografik incelemede; kuvveti ölçüm yapılan alana göre değişmekle birlikte skar dokusunda ve subkutiste CE'inda artış saptandı.
- Bazal GSDS evreleri daha yüksek olan hastalarda; Oİ ile GADS skorlarında sağlanan iyileşmenin anlamlı derece daha yüksek olduğu tespit edildi.
- Oİ'nin atrofik skarlar üzerindeki etkilerini; otolog yağ enjeksiyonunun neredeyse intrensek bir benzeri olarak yorumlandı.

7. KAYNAKLAR

1. Acar MA AV. Akne ve benzeri hastalıklar. EdTuzun Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O Dermatoloji. 2008;3. baskı:1189-202.

2. Cunliffe WJ, Shuster S. Pathogenesis of acne. Lancet. 1969;1(7597):685-7.

3. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. Acta Derm Venereol. 2012;92(1):40-4.

4. Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a analysis from the global burden of disease study 2019. British Journal of Dermatology. 2021.

5. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolescent health, medicine and therapeutics. 2016;7:13.

6. Emre S AA. Akne Vulgaris. In: Sarıcaoğlu H Üİ, Karaman G, Kesikoğlu AF, Karadağ AS, Aktürk AŞ, Kalkan G, editor. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi. İstanbul, Türkiye: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, Galenos

Yayınevi; 2018. p. 94-9.

7. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. Dermatol Surg. 2000;26(9):857-71.

8. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. Dermatol Res Pract. 2010;2010:893080.

9. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001;45(1):109-17.

10. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. J Invest Dermatol. 2011;131(2):363-70.

11. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. J Invest Dermatol. 2011;131(2):290-2.

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

13. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26 Suppl 1:1-29.

14. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945-73.e33.

15. Kalil CLPV, Fachinello FZ, Lamb FM, Comunello LN. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. SKINmed: Dermatology for the Clinician. 2008;7(1):10-4.

16. Rabello-Fonseca R, Azulay D, Luiz R, Mandarim-de-Lacerda C, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2009;23(2):115-23.

17. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. Dermatol Ther. 2017;30(4).

18. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. J Am Acad Dermatol. 2008;59(4):659-76.

19. Davis LC, Baumer TG, Bey MJ, Holsbeeck MV. Clinical utilization of shear wave elastography in the musculoskeletal system. Ultrasonography. 2019;38(1):2-12.

20. Ambroziak M, Noszczyk B, Pietruski P, Guz W, Paluch Ł. Elastography reference values of facial skin elasticity. Postepy Dermatol Alergol. 2019;36(5):626-34.

21. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. Theranostics. 2017;7(5):1303-29.

22. Goh C CC, Agak G, Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM et al. Fitzpatrick's Dermatology. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.

23. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet. 2012;379(9813):361-72.

24. Waisman M. Concepts of Acne of the British School of Dermatology Prior to 1860. International Journal of Dermatology. 1983;22.

25. AM L. Acne Vulgaris. 8 ed. West Sussex: Wiley Blackwell; 2010.

26. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2163-96.

27. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Morrison JA, Elder N. Acne vulgaris in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age. Arch Dermatol. 1991;127(2):210-6.

28. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. Arch Dermatol. 1994;130(3):308-14.

29. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. Br J Dermatol. 2011;165(4):865-73.

30. Shahzad N, Nasir J, Ikram U, Asmaa ul H, Qadir A, Sohail MA. Frequency and psychosocial impact of acne on university and college students. J Coll Physicians Surg Pak. 2011;21(7):442-3.

31. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(4):462-9.

32. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172 Suppl 1:3-12.

33. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatol. 1997;136(1):66-70.

34. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474-85.

35. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(9):1054-60.

36. Callender VD. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. Dermatol Ther. 2004;17(2):184-95.

37. Goulden V, Stables G, Cunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;41(4):577-80.

38. Ramasamy S, Barnard E, Dawson Jr T, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. British Journal of Dermatology. 2019;181(4):691-9.

39. Anderson KM, Liao S. Selective Retention of Dihydrotestosterone by Prostatic Nuclei. Nature. 1968;219(5151):277-9.

40. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. J Am Acad Dermatol. 2019;80(6):1497-506.

41. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004;22(5):360-6.

42. Li Z, Summanen PH, Downes J, Corbett K, Komoriya T, Henning SM, et al. Antimicrobial Activity of Pomegranate and Green Tea Extract on Propionibacterium Acnes, Propionibacterium Granulosum, Staphylococcus Aureus and Staphylococcus Epidermidis. J Drugs Dermatol. 2015;14(6):574-8.

43. Mayslich C, Grange PA, Dupin N. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. Microorganisms. 2021;9(2).

44. Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, et al. Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. Dermatology. 2006;213(3):266.

45. Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. J Invest Dermatol. 2011;131(1):59-66.

46. Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):163-7.

47. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. J Am Acad Dermatol. 2007;57(4):722-4.

48. Qidwai A, Pandey M, Pathak S, Kumar R, Dikshit A. The emerging principles for acne biogenesis: A dermatological problem of puberty. Human Microbiome Journal. 2017;4:7-13.

49. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29 Suppl 5:1-7.

50. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician. 2012;86(8):734-40.

51. Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: propionibacterium acnes activates the inflammasome. J Invest Dermatol. 2014;134(2):310-3.

52. Kelhälä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kallioinen M, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. PLoS One. 2014;9(8):e105238.

53. Abdel Fattah NS, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2008;159(5):1086-91.

54. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. Br J Dermatol. 2004;150(1):72-81.

55. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. Arch Dermatol. 1989;125(4):571-2.

56. Korting HC, Borelli C, Schöllmann C. [Acne vulgaris. Role of cosmetics]. Hautarzt. 2010;61(2):126-31.

57. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. J Invest Dermatol. 2006;126(8):1749-52.

58. Ju Q, Zouboulis CC, Xia L. Environmental pollution and acne: Chloracne. Dermatoendocrinol. 2009;1(3):125-8.

59. Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults. J Acad Nutr Diet. 2014;114(3):384-92.

60. 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. J Am Acad Dermatol. 2009;60(5 Suppl):S1-50.

61. Suh DH, Kim BY, Min SU, Lee DH, Yoon MY, Kim NI, et al. A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. Int J Dermatol. 2011;50(6):673-81.

62. Zaenglein AL TD. Acne Vulgaris. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

63. Clark AK, Saric S, Sivamani RK. Acne Scars: How Do We Grade Them? Am J Clin Dermatol. 2018;19(2):139-44.

64. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. Clin Exp Dermatol. 2012;37 Suppl 1:1-6.

65. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:241-8.

66. Aksoy H, Önder M. Aknede Şiddet Değerlendirmesi. TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2020;54(Supp: 1):16-9.

67. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol. 1997;36(6):416-8.

68. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(1):43-8.

69. Chan JJ, Rohr JB. Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. Australas J Dermatol. 2000;41 Suppl:S69-72.

70. Hauk L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. Am Fam Physician. 2017;95(11):740-1.

71. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. Molecules. 2016;21(8):1063.

72. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11(11):Cd009435.

73. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinol. 2009;1(3):162-9.

74. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. J Invest Dermatol. 2006;126(10):2178-89.

75. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. J Invest Dermatol. 2009;129(4):1038-42.

76. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. Australas J Dermatol. 2010;51(4):248-53.

77. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? Australas J Dermatol. 2013;54(3):157-62.

78. Marson JW, Baldwin HE. An Overview of Acne Therapy, Part 2: Hormonal Therapy and Isotretinoin. Dermatol Clin. 2019;37(2):195-203.

79. Shin J, Cheetham TC, Wong L, Niu F, Kass E, Yoshinaga MA, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. J Am Acad Dermatol. 2011;65(6):1117-25.

80. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):532-41.

81. 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.

82. Zaenglein AK GE, Thiboutot DM, et al. Acne vulgaris and acneiform eruptions. 7th ed. Wolff K GL, Katz SI, et al., editor: McGraw Hill; 2008.

83. Odom RB JW, Berger TG. Acne. In: James WD ED, Berger TG, editor. Andrews' Diseases of the skin Clinical Dermatology. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2016. p. 225-44.

84. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol. 2000;142(6):1084-91.

85. Kircik LH. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. J Drugs Dermatol. 2014;13(6):s57-60.

86. Darji K, Varade R, West D, Armbrecht ES, Guo MA. Psychosocial Impact of Postinflammatory Hyperpigmentation in Patients with Acne Vulgaris. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(5):18-23.

87. Lanoue J, Goldenberg G. Acne scarring: a review of cosmetic therapies. Cutis. 2015;95(5):276-81.

88. Cowin AJ, Brosnan MP, Holmes TM, Ferguson MW. Endogenous inflammatory response to dermal wound healing in the fetal and adult mouse. Dev Dyn. 1998;212(3):385-93.

89. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Pathol. 2005;166(6):1691-9.

90. Chivot M, Pawin H, Beylot C, Chosidow O, Dreno B, Faure M, et al. [Acne scars: epidemiology, physiopathology, clinical features and treatment]. Ann Dermatol Venereol. 2006;133(10):813-24.

91. Levy LL, Zeichner JA. Management of acne scarring, part II: a comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. Am J Clin Dermatol. 2012;13(5):331-40.

92. Saint-Jean M, Khammari A, Jasson F, Nguyen JM, Dréno B. Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. Eur J Dermatol. 2016;26(1):68-74.

93. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dréno B. Different strains of Propionibacterium acnes modulate differently the cutaneous innate immunity. Exp Dermatol. 2013;22(9):587-92.

94. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. Br J Dermatol. 2005;153(6):1105-13.

95. H S. Aknede Tedavi, Skar Oluşumu ve TEdavisi. In: Sarıcaoğlu H Üİ, Karaman G, Ferahbaş Kesikoğlu A, Karadağ AS, Şikar Aktürk A, Kalkan G, editor. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi. İstanbul: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, Galenos Yayınevi; 2018. p. 296-303.

96. Lacarrubba F, Verzì AE, Tedeschi A, Catalfo P, Nasca MR, Micali G. Clinical and ultrasonographic correlation of acne scars. Dermatol Surg. 2013;39(11):1683-8.

97. Sánchez Viera M. Management of acne scars: fulfilling our duty of care for patients. Br J Dermatol. 2015;172 Suppl 1:47-51.

98. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. Dermatol Surg. 2006;32(12):1458-66.

99. Gold MH, Manturova NE, Kruglova LS, Ikonnikova EV. Treatment of Moderate to Severe Acne and Scars With a 650-Microsecond 1064-nm Laser and Isotretinoin. J Drugs Dermatol. 2020;19(6):646-51.

100. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. Diagn Interv Imaging. 2013;94(5):487-95.

101. Konofagou EE, Ophir J, Krouskop TA, Garra BS, editors. Elastography: from theory to clinical applications. Summer Bioengineering Conference, June; 2003: Citeseer.

102. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med. 2013;34(2):169-84.

103. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. Abdom Radiol (NY). 2018;43(4):773-85.

104. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klauser AS, Melville DM, et al. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. Radiographics. 2017;37(3):855-70.

105. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. Eur J Radiol. 2012;81(11):3102-6.

106. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. Eur J Radiol. 2013;82(3):427-34.

107. Couturaud V, Coutable J, Khaiat A. Skin biomechanical properties: in vivo evaluation of influence of age and body site by a non-invasive method. Skin Res Technol. 1995;1(2):68-73.

108. Clancy NT, Nilsson GE, Anderson CD, Leahy MJ. A new device for assessing changes in skin viscoelasticity using indentation and optical measurement. Skin Res Technol. 2010;16(2):210-28.

109. Couturaud V, Coutable J, Khaiat A. Skin biomechanical properties: in vivo evaluation of influence of age and body site by a non-invasive method. Skin Research and Technology. 1995;1(2):68-73.

110. Luo CC, Qian LX, Li GY, Jiang Y, Liang S, Cao Y. Determining the in vivo elastic properties of dermis layer of human skin using the supersonic shear imaging technique and inverse analysis. Med Phys. 2015;42(7):4106-15.

111. Corr DT, Hart DA. Biomechanics of Scar Tissue and Uninjured Skin. Adv Wound Care (New Rochelle). 2013;2(2):37-43.

112. Seehra GP, Silver FH. Viscoelastic properties of acid-and alkaline-treated human dermis: a correlation between total surface charge and elastic modulus. Skin Research and Technology. 2006;12(3):190-8.

113. Kim YS, Lee KW, Kim JS, Gil YC, Tanvaa T, Shin DH, et al. Regional thickness of facial skin and superficial fat: Application to the minimally invasive procedures. Clin Anat. 2019;32(8):1008-18.

114. Sun Y, Ma C, Liang X, Wang R, Fu Y, Wang S, et al. Reproducibility analysis on shear wave elastography (SWE)-based quantitative assessment for skin elasticity. Medicine (Baltimore). 2017;96(19):e6902.

115. Deffieux T, Gennisson JL, Larrat B, Fink M, Tanter M. The variance of quantitative estimates in shear wave imaging: theory and experiments. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2012;59(11):2390-410.

116. Xiang X, Yan F, Yang Y, Tang Y, Wang L, Zeng J, et al. Quantitative Assessment of Healthy Skin Elasticity: Reliability and Feasibility of Shear Wave Elastography. Ultrasound Med Biol. 2017;43(2):445-52.

117. DeJong HM, Abbott S, Zelesco M, Kennedy BF, Ziman MR, Wood FM. The validity and reliability of using ultrasound elastography to measure cutaneous stiffness, a systematic review. Int J Burns Trauma. 2017;7(7):124-41.

118. Paluch Ł, Pietruski P, Noszczyk B, Kwiek B, Ambroziak M. Intra-rater reproducibility of shear wave elastography in the evaluation of facial skin. Postepy Dermatol Alergol. 2020;37(3):371-6.

119. Hou Y, Zhu QL, Liu H, Jiang YX, Wang L, Xu D, et al. A preliminary study of acoustic radiation force impulse quantification for the assessment of skin in diffuse cutaneous systemic sclerosis. J Rheumatol. 2015;42(3):449-55.

120. Wang Y, Shan JL, Chen HY, Wu ZF. Comparison of 2-D shear wave elastography with clinical score in localized scleroderma: A new method to increase the diagnostic accuracy. J Dermatol. 2019;46(2):131-8.

121. M. D. Rozase Hastalarında Deri Elastisitesi, Kalınlığı ve Doku Perfüzyonunun Elastografi ve Diğer Ultrason Temelli Radyolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi [Tıpta uzmanlık Tezi]. Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi; 2021.

122. Paluch L, Ambroziak M, Pietruski P, Noszczyk B. Shear Wave Elastography in the Evaluation of Facial Skin Stiffness After Focused Ultrasound Treatment. Dermatol Surg. 2019;45(12):1620-6.

123. G. D. Akne Skarı Nediniyle Mikroiğneleme Tedavisi Uygulanan Hastalardaki Elastografik Bulgular [Tıpta Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2022.

124. Yigit E, Rakici IT, Seden N, Manav V, Kaygisiz I, Yigit O. The Impact of Isotretinoin Therapy on the Nasal Skin Thickness and Elasticity: An ultrasonography and elastography based assessment in relation to dose and duration of therapy. Aesthetic Plastic Surgery. 2021:1-11.

125. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin Exp Dermatol. 1994;19(4):303-8.

126. Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: tips for the general dermatologist. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2011;4(8):50.

127. Goodman GJ, Baron JA. The management of postacne scarring. Dermatol Surg. 2007;33(10):1175-88.

128. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. Archives of dermatology. 1997;133(10):1280-4.

129. Loss MJ, Leung S, Chien A, Kerrouche N, Fischer AH, Kang S. Adapalene 0.3% Gel Shows Efficacy for the Treatment of Atrophic Acne Scars. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8(2):245-57.

130. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. J Invest Dermatol. 2005;125(4):673-84.

131. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li X-Y, Quan T, Chung JH, et al. c-Jun–dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. The Journal of Clinical Investigation. 2000;106(5):663-70.

132. Chandrashekar BS, Sriram R, Mysore R, Bhaskar S, Shetty A. Evaluation of microneedling fractional radiofrequency device for treatment of acne scars. J Cutan Aesthet Surg. 2014;7(2):93-7.

133. Gadkari R, Nayak C. A split-face comparative study to evaluate efficacy of combined subcision and dermaroller against combined subcision and cryoroller in treatment of acne scars. Journal of Cosmetic Dermatology. 2014;13(1):38-43.

134. Deshmukh NS, Belgaumkar VA. Platelet-Rich Plasma Augments Subcision in Atrophic Acne Scars: A Split-Face Comparative Study. Dermatologic Surgery. 2019;45(1):90-8.

135. Long T, Gupta A, Ma S, Hsu S. Platelet-rich plasma in noninvasive procedures for atrophic acne scars: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cosmetic Dermatology. 2020;19(4):836-44.

136. Saadawi AN, Esawy AM, Kandeel AH, El-Sayed W. Microneedling by dermapen and glycolic acid peel for the treatment of acne scars: Comparative study. Journal of Cosmetic Dermatology. 2019;18(1):107-14.

137. Abou Eitta RS, Ismail AA, Abdelmaksoud RA, Ghezlan NA, Mehanna RA. Evaluation of autologous adipose-derived stem cells vs. fractional carbon dioxide laser in the treatment of post acne scars: a split-face study. International journal of dermatology. 2019;58(10):1212-22.

138. Afra T, Razmi M, Narang T, Dogra S, Kumar A. Topical tazarotene gel, 0.1%, as a novel treatment approach for atrophic postacne scars: a randomized active-controlled clinical trial. JAMA facial plastic surgery. 2019;21(2):125-32.

139. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep. 2020;10(1):5754.

140. Gencebay G, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Evaluation of the changes in sebum, moisturization and elasticity in acne vulgaris patients receiving systemic isotretinoin treatment. Cutaneous and Ocular Toxicology. 2021;40(2):140-4.

141. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 2011;45(1):37-42.

142. Li D, Chen Q, Liu Y, Liu T, Tang W, Li S. The prevalence of acne in Mainland China: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(4):e015354.

143. Özçentik A. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kozmetoloji Biriminde Akne Skarında Fraksiyonel Bipolar Altın İğneli Radofrekans Kullanımı: 18 Aylık Retrospektif Çalışma [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2021.

144. Plewig G, Melnik B, Chen W. Acne Epidemiology and Genetics. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. 4th: Springer; 2019. p. 35.

145. Pereira Duquia R, da Silva Dos Santos I, de Almeida H, Jr., Martins Souza PR, de Avelar Breunig J, Zouboulis CC. Epidemiology of Acne Vulgaris in 18-Year-Old Male Army Conscripts in a South Brazilian City. Dermatology. 2017;233(2-3):145-54.

146. Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(4):24-38.

147. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. Br J Dermatol. 2015;172 Suppl 1:27-36.

148. Layton AM. Top Ten List of Clinical Pearls in the Treatment of Acne Vulgaris. Dermatol Clin. 2016;34(2):147-57.

149. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

150. Fornage BD, McGavran MH, Duvic M, Waldron CA. Imaging of the skin with 20-MHz US. Radiology. 1993;189(1):69-76.

151. Mangold AR, Pittelkow, M. R. Structure of the Skin and Cutaneous Immunology Middleton's Allergy: Principles and Practice. 9th ed: Elsevier Inc. ; 2020. p. 509-29.

152. James WD, Elston, D. M., Treat, J. R., Rosenbach, A. R., Neuhaus, I. M. Skin: Basic Structure and Function Andrews' Diseases of the Skin. 13th ed: Elsevier Inc.; 2020. p. 1-10.

153. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. Br J Dermatol. 1975;93(6):639-43.

154. Kosins AM, Obagi ZE. Managing the Difficult Soft Tissue Envelope in Facial and Rhinoplasty Surgery. Aesthet Surg J. 2017;37(2):143-57.

155. Naouri M, Samimi M, Atlan M, Perrodeau E, Vallin C, Zakine G, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. British Journal of Dermatology. 2010;163(2):296-301.

156. Smalls LK, Randall Wickett R, Visscher MO. Effect of dermal thickness, tissue composition, and body site on skin biomechanical properties. Skin Res Technol. 2006;12(1):43-9.

157. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Arthritis Rheum. 1979;22(2):130-40.

158. Firooz A, Rajabi-Estarabadi A, Zartab H, Pazhohi N, Fanian F, Janani L. The influence of gender and age on the thickness and echo-density of skin. Skin Res Technol. 2017;23(1):13-20.

159. Nafisi S, Maibach HI. Skin penetration of nanoparticles. Emerging nanotechnologies in immunology: Elsevier; 2018. p. 47-88.

160. Kim E, Cho G, Won NG, Cho J. Age-related changes in skin bio-mechanical properties: the neck skin compared with the cheek and forearm skin in K orean females. Skin Research and Technology. 2013;19(3):236-41.

161. Strauss JS, Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol. 1982;6(4 Pt 2 Suppl):751-6.

162. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2012;132(9):2198-205.

163. Mlosek RK, Malinowska S, Sikora M, Dębowska R, Stępień A, Czekaj K, et al. The use of high frequency ultrasound imaging in skin moisturization measurement. Skin Research and Technology. 2013;19(2):169-75.

164. Melnik B. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. Dermato-endocrinology. 2011;3(3):141-65.

165. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. Clinics in dermatology. 2014;32(1):3-13.

166. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2008;37(3):753-68.

167. Permana P, Owecki M, Chaldakov G, Böhm M, Hausman G, Lapière C, et al. What are subcutaneous adipocytes really good for...? Experimental Dermatology. 2007;16(1).

168. Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. Biofactors. 2007;31(3-4):229-36.

169. Ezure T, Amano S. Influence of subcutaneous adipose tissue mass on dermal elasticity and sagging severity in lower cheek. Skin Res Technol. 2010;16(3):332-8.

170. Kruglikov I, Trujillo O, Kristen Q, Isac K, Zorko J, Fam M, et al. The facial adipose tissue: a revision. Facial Plastic Surgery. 2016;32(06):671-82.

171. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. Plast Reconstr Surg. 2007;119(7):2219-27.

172. Schenck TL, Koban KC, Schlattau A, Frank K, Sykes JM, Targosinski S, et al. The Functional Anatomy of the Superficial Fat Compartments of the Face: A Detailed Imaging Study. Plastic and Reconstructive Surgery. 2018;141(6):1351-9.

173. Gosain AK, Klein MH, Sudhakar PV, Prost RW. A Volumetric Analysis of Soft-Tissue Changes in the Aging Midface Using High-Resolution MRI: Implications for Facial Rejuvenation. Plastic and Reconstructive Surgery. 2005;115(4):1143-52.

174. Wysong A, Kim D, Joseph T, MacFarlane DF, Tang JY, Gladstone HB. Quantifying soft tissue loss in the aging male face using magnetic resonance imaging. Dermatologic Surgery. 2014;40(7):786-93.

175. Schwarz EJ, Reginato MJ, Shao D, Krakow SL, Lazar MA. Retinoic acid blocks adipogenesis by inhibiting C/EBPbeta-mediated transcription. Mol Cell Biol. 1997;17(3):1552-61.

176. Berry DC, DeSantis D, Soltanian H, Croniger CM, Noy N. Retinoic acid upregulates preadipocyte genes to block adipogenesis and suppress diet-induced obesity. Diabetes. 2012;61(5):1112-21.

177. Liggins MC, Li F, Zhang LJ, Dokoshi T, Gallo RL. Retinoids Enhance the Expression of Cathelicidin Antimicrobial Peptide during Reactive Dermal Adipogenesis. J Immunol. 2019;203(6):1589-97.

178. Schmidt BA, Horsley V. Intradermal adipocytes mediate fibroblast recruitment during skin wound healing. Development. 2013;140(7):1517-27.

179. Ghassemi A, Prescher A, Riediger D, Axer H. Anatomy of the SMAS revisited. Aesthetic Plast Surg. 2003;27(4):258-64.

180. Marangoni RG, Korman BD, Wei J, Wood TA, Graham LV, Whitfield ML, et al. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. Arthritis Rheumatol. 2015;67(4):1062-73.

181. Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z, Bilgili SG, Namuslu M, Ata N, et al. The effect of isotretinoin on retinol-binding protein 4, leptin, adiponectin and insulin resistance in acne vulgaris patients. Dermatology. 2015;230(1):70-4.

182. Schwartz E, Cruickshank FA, Mezick JA, Kligman LH. Topical all-trans retinoic acid stimulates collagen synthesis in vivo. J Invest Dermatol. 1991;96(6):975-8.

183. Gulsum Gencoglan M, tosun PhD M. Isotretinoin-induced effects of mast cells on wound healing. Journal of Drugs in Dermatology. 2010;9(10).

184. Moon J, Yang JH, Kwon HH. Changes in collagen, elastin and TGF-β signaling pathway during atrophic acne scar formation. 프로그램북 (구 초록집). 2017;69(2):388-.

185. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. Pharmaceutics. 2020;12(8):735.

186. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. J Invest Dermatol. 2007;127(3):526-37.

187. Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, Chavda R, Harper J, Hebert A, et al. Impact of Facial Atrophic Acne Scars on Quality of Life: A Multi-country Population-Based Survey. American Journal of Clinical Dermatology. 2022;23(1):115-23.

188. Layton A, Henderson C, Cunliffe W. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clinical and experimental dermatology. 1994;19(4):303-8.

189. Aksu AE, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(12):1503-9.

190. Hayashi N, Miyachi Y, Kawashima M. Prevalence of scars and "mini-scars", and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. The Journal of dermatology. 2015;42(7):690-6.

191. Branchet MC, Boisnic S, Frances C, Robert AM. Skin thickness changes in normal aging skin. Gerontology. 1990;36(1):28-35.

192. Mayrovitz HN, Bernal M, Carson S. Gender differences in facial skin dielectric constant measured at 300 MH z. Skin Research and Technology. 2012;18(4):504-10.

193. Sugawara T, Nakagawa N, Shimizu N, Hirai N, Saijo Y, Sakai S. Gender-and age-related differences in facial sebaceous glands in Asian skin, as observed by non-invasive analysis using three-dimensional ultrasound microscopy. Skin Research and Technology. 2019;25(3):347-54.

194. Welz P-S. Clock regulation of skin regeneration in stem cell aging. Journal of Investigative Dermatology. 2021;141(4):1024-30.

195. Xu T, Zhu G, Han S. Trend of body compositions with aging among Chinese adolescents, adults and elders. The journal of nutrition, health & aging. 2015;19(10):962-9.

196. Gulcelik NE, Halil M, Ariogul S, Usman A. Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. Minerva Endocrinol. 2013;38(2):203-10.

197. Cemil BC, Ayvaz HH, Ozturk G, Ergin C, Akıs HK, Gonul M, et al. Effects of isotretinoin on body mass index, serum adiponectin, leptin, and ghrelin levels in acne vulgaris patients. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(4):294-9.

198. Berg M, Lindberg M. Possible gender differences in the quality of life and choice of therapy in acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011;25(8):969-72.

199. Chen SX, Zhang L-J, Gallo RL. Dermal white adipose tissue: a newly recognized layer of skin innate defense. Journal of Investigative Dermatology. 2019;139(5):1002-9.