T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS HASTALARINDA SERUM DOKU METALLOPROTEİNAZ İNHİBİTÖRÜ- 4 DÜZEYLERİNİN KLİNİK ALT TİPLER VE SKAR OLUŞUMU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Çarpan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

AKNE VULGARİS HASTALARINDA SERUM DOKU METALLOPROTEİNAZ İNHİBİTÖRÜ- 4 DÜZEYLERİNİN KLİNİK ALT TİPLER VE SKAR OLUŞUMU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Çarpan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın her aşamasında yol gösterici yaklaşımını hissettiğim, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz'a,

Tez ve asistanlık sürecim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle katkı sağlayan, samimi yaklaşımları ile bilimsel çalışma ortamımıza değer katan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum hocam Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz'a,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren mesleki birikimi, değerli bilgi ve deneyimleri ile bakış açımı geliştiren, yönlendirmeleri ile bana destek olan hocam Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimini büyük bir özveriyle paylaşan, hasta yaklaşımı ve mesleki çalışkanlığı ile örnek aldığım, mesai içinde ve dışında hep desteğini hissettiğim sevgili Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat'a,

Birlikte geçirdiğimiz süreçte bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime katkıda bulunup bana yol gösteren Prof. Dr. Derya Uçmak, Prof. Dr. Ezgi Aktaş, Doç. Dr. Defne Özkoca, Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Caf'a,

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım, asistanlık sürecini arkadaşlıkları ile daha anlamlı kılan Dr. Gamze Kıratlı, Dr. İpek Bulut, Dr. Ahmet Talha Cengiz, Dr. Dilayda Kayapınar, Dr. Zeynep Cansu Dündar başta olmak üzere eş kıdemlerime,

Tez sürecimde bana destek olan Dr. Sümeyra Aldemir, Dr. Sena Pattabanoğlu Çevirici, Dr. Fatih Emre Çevirici, Dr. Dilara Kandiş, Dr. Selim Kandiş, Dr. Zeynep Keskiner, Dr. Yusuf Mehel ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma sürecindeki destekleri için hemşiremiz Zeynep Portakal ve tıbbi sekreterimiz Tuğçe Gedik başta olmak üzere kliniğimizin değerli hemşire, sekreter ve sağlık personeline,

Hayatım boyunca koşulsuz sevgi ve sonsuz sabırla destek olan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her kararımda arkamda duran ve beni her zaman destekleyen aileme,

Tıp fakültesi yıllarında başlayan yolculuğumuzdan bu yana, hayatımın her döneminde karşılaştığım zorluklarda yanımda olan; birlikte çıktığımız bu uzun yolda desteğini her daim hissettiren; uzmanlık eğitimi ve tez sürecinin tüm güçlüklerinde sabrı ve anlayışıyla yanımda olup bu zorlu süreçte yükümü hafifleten, varlığıyla her zaman güç veren sevgili eşim Dr. Hüseyin Emre Çarpan'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
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. Patogenez 4
2.1.3.1. Artmış sebum üretimi 5
2.1.3.2. Foliküler hiperkeratinizasyon 5
2.1.3.3. Mikrobiyal kolonizasyon 5
2.1.3.4. İnflamasyon 6
2.1.3.5. Akne gelişimini etkileyen diğer faktörler 6
2.1.4. Klinik Özellikler ve Alt Tipler 8
2.1.4.1. Non-inflamatuvar lezyonlar 8
2.1.4.2. İnflamatuvar lezyonlar 8
2.1.4.3. Şiddetli akne varyantları 9
2.1.4.4. Yaş grubuna göre akne varyantları 9
2.1.4.5. Ekzojen ve fiziksel faktörlere bağlı varyantlar 10
2.1.5. Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı 11
2.1.5.1. Klinik tanı ve laboratuvar değerlendirmesi 11
2.1.5.2. Ayırıcı tanı 12
2.1.6. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi: Global Akne Derecelendirme Sistemi (GAGS) 13
2.1.7. Akne Yönetimi ve Tedavi Prensipleri 15
2.1.7.1. Topikal tedaviler 15
2.1.7.2. Sistemik tedaviler 16
2.1.7.3. Diğer tedaviler 16

2.1.8. Komplikasyonlar 17
2.2. AKNE SKARLARI 17
2.2.1. Akne Skarı Tanımı ve Epidemiyolojisi 17
2.2.2. Akne Skar Patogenezi 18
2.2.3. Akne Skarı Sınıflandırması 19
2.2.4. Skar Şiddetinin Değerlendirilmesi (ECCA Skoru) 21
2.2.5. Skar Yönetimi ve Tedavi Prensipleri 24
2.2.5.1. Atrofik skar tedavileri 24
2.2.5.2. Hipertrofik skar ve keloid tedavileri 25
2.3. EKSTRASELÜLER MATRİKS VE TIMP-4 26
2.3.1. Ekstraselüler Matriks Yapısı ve Dinamiği 26
2.3.2. Matriks Metalloproteinazlar 27
2.3.2.1. MMP'lerin yapısal biyolojisi ve aktivasyon mekanizması 28
2.3.2.2. MMP sınıflandırması 28
2.3.3. Akne ve Skar Patogenezinde Enzimatik Dinamik 29
2.3.4. Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri ve TIMP-4 30
2.3.4.1. TIMP-4'ün yapısal özellikleri ve enzimatik regülasyonu 30
2.3.4.2. TIMP-4'ün inflamasyon ve diğer biyolojik süreçlerdeki rolü 30
2.3.4.3. TIMP-4'ün akne skar patogenezindeki rolü 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. ETİK KURUL 32
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 32
3.2.1. Araştırmanın Tipi 32
3.2.2. Hasta Seçimi 32
3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması 33
3.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Teknikleri 34
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI 35
4. BULGULAR 36
4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE DAĞILIMLARI 36

4.2. AKNE HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, AİLE ÖYKÜLERİ VE TEDAVİ GEÇMİŞLERİ 38
4.3. KLİNİK ŞİDDET SKORLARININ (GAGS VE ECCA) VE LEZYON DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ 39
4.4. SERUM TIMP-4 DÜZEYLERİNİN AKNE ALT TİPLERİ VE KONTROL GRUBU ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI 43
4.5. SERUM TIMP-4 DÜZEYLERİ İLE AKNE VE SKAR ŞİDDET SKORLARI ARASINDAKİ KORELASYON İLİŞKİLERİ 45
4.6. SKATRİSYEL AKNEDE TIMP-4'ÜN BAĞIMSIZ ETKİSİ (GLM) VE TANISAL PERFORMANSI (ROC ANALİZİ) 46
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 58
7. KAYNAKLAR 60

SİMGELER VE KISALTMALAR

α **:** Alfa

β **:** Beta

γ **:** Gama

ACE **:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AP-1 : Aktivatör Protein-1

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

C. acnes : Cutibacterium acnes

CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CROSS : Chemical Reconstruction of Skin Scars

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron Sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

ECCA **:** Échelle d'Évaluation Clinique des Cicatrices d'Acné

ECM : Ekstraselüler Matriks

ELİSA : Enzim Bağlı İmmünosorbent Analizi

EPK : Eğitim Planlama Kurulu

Er:YAG : Erbium-doped Yttrium Aluminum Garnet

FSH : Folikül Stimülan Hormon

GAGS : Global Akne Derecelendirme Sistemi

GEA : Küresel Akne Değerlendirme Ölçeği

GLM : Genelleştirilmiş Lineer Model

IFN-γ : İnterferon-Gama

IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL : İnterlökin

LH : Lüteinleştirici Hormon

MMP : Matriks Metalloproteinaz

MT-MMP : Membran Tipi Matriks Metalloproteinaz

mTORC1 : Rapamisinin Mekanik Hedefi Kompleksi 1

NF-κB : Nükleer Faktör Kappa B

PIH : Postinflamatuvar Hiperpigmentasyon

SCAR-S : Akne Skar Değerlendirme Ölçeği

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

SSc : Sistemik Skleroz

TCA : Trikloroasetik Asit

Th : T Yardımcı Hücre

TIMP : Doku Metalloproteinaz İnhibitörü

TLR : Toll-Benzeri Reseptör

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Global akne derecelendirme sistemi (GAGS) skorlama kriterleri 14

Tablo 2. Akne skarları klinik değerlendirme ölçeği (ECCA)..... 23

Tablo 3. Demografik bilgilerin gruplarda karşılaştırılması..... 36

Tablo 4. Akne hastalarının hastalık bilgilerinin gruplarda karşılaştırılması 38

Tablo 5. Akne hastalarının klinik şiddet skorlarının gruplarda karşılaştırılması 39

Tablo 6. Skatrisyel akne hastalarının skar parametreleri..... 42

Tablo 7. TIMP-4 düzeylerinin akne ve kontrol gruplarında karşılaştırılması..... 43

Tablo 8. TIMP-4 düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması..... 43

Tablo 9. Korelasyon analizi..... 45

Tablo 10. Skatrisyel akne hastalarının korelasyon analizi 45

Tablo 11. Genelleştirilmiş lineer model (GLM) ile serum TIMP-4 düzeyleri ile bağımsız değişkenlerin ilişkisi 46

Tablo 12. TIMP-4 düzeylerinin skatrisyel akne hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı (ROC analizi) 47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tek bir pilosebase ünitede akne gelişim mekanizmaları 4

Şekil 2. Akne skar alt tipleri 21

Şekil 3. Hasta gruplarında GAGS skorlarının istatistiksel incelemesi 40

Şekil 4. Hasta gruplarında GAGS şiddet sınıflandırması 41

Şekil 5. Hasta grupları ve tutulum bölgeleri ilişkisi 41

Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında TIMP-4 düzeyi karşılaştırılması 44

Şekil 7. Serum TIMP-4 düzeyine ait ROC eğrisi 47

ÖZET

Amaç: Akne vulgaris, uygun tedavi edilmediğinde kalıcı doku hasarına yol açabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada, spesifik bir ekstraselüler matriks koruyucusu olan serum doku metalloproteinaz inhibitörü-4 (TIMP-4) düzeylerinin akne vulgaris hastalarındaki klinik alt tipler ve skar gelişimi ile ilişkisinin incelenmesi; ayrıca bu biyobelirtecin skar riskini öngörmedeki klinik değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 37 komedonal akne, 37 nodülokistik akne ve 37 skatrisyel akne olmak üzere 111 akne vulgaris hastası ve 37 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastaların klinik şiddeti Global Akne Derecelendirme Sistemi (GAGS) ile, skar şiddeti ve morfolojik dağılımı ise Échelle d'Évaluation Clinique des Cicatrices d'Acné (ECCA) skorlaması ile değerlendirilmiştir. Serum TIMP-4 düzeyleri enzim bağlı immünosorbent analizi (ELISA) yöntemiyle ölçülmüştür.

Bulgular: Skatrisyel akne grubunda serum TIMP-4 düzeyi, hem diğer akne alt gruplarına hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Nodülokistik ve skatrisyel grupların klinik hastalık şiddetleri benzer bulunmasına rağmen, belirgin TIMP-4 düşüklüğünün sadece skatrisyel grupta izlendiği tespit edilmiştir. Skatrisyel grupta yapılan analizde, klinik hastalık şiddeti ile skar yaygınlığı ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. ROC analizi sonucunda, serum TIMP-4 düzeyleri için belirlenen 11,99 ng/mL kesme değerinin altındaki seviyelerin, skar gelişimini öngörmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen bulgular, akne skar gelişiminin yalnızca inflamasyon şiddetiyle açıklanamayacağını; ekstraselüler matriks onarım mekanizmalarındaki TIMP-4 eksikliğinin bu patolojik süreçte temel bir rol oynadığını göstermektedir. Belirlenen 11,99 ng/mL kesme değeri, yüksek skar riski taşıyan hastaların erken dönemde tespit edilmesinde ve skar önleyici tedavilerin planlanmasında objektif ve non-invaziv bir biyobelirteç olarak klinik kullanıma sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Akne skarı, Biyobelirteç, ECCA, GAGS, TIMP-4.

ABSTRACT

Aim: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease that can lead to permanent tissue damage if not appropriately treated. This study aimed to investigate the relationship between serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4), a specific extracellular matrix protector, and clinical subtypes and scar development in acne vulgaris patients, as well as to determine the clinical value of this biomarker in predicting scar risk.

Materials and Methods: The study included 111 acne vulgaris patients, comprising 37 with comedonal acne, 37 with nodulocystic acne, and 37 with cicatricial acne, along with 37 healthy controls. Clinical severity of the patients was assessed using the Global Acne Grading System (GAGS), and scar severity and morphological distribution were evaluated using the Échelle d'Évaluation Clinique des Cicatrices d'Acné (ECCA) scoring system. Serum TIMP-4 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Results: In the cicatricial acne group, the serum TIMP-4 level was found to be statistically significantly lower compared to both the other acne subtypes and the control group. Although the clinical disease severity of the nodulocystic and cicatricial groups was similar, the marked decrease in TIMP-4 was observed exclusively in the cicatricial group. In the analysis of the cicatricial group, a statistically significant positive correlation was found between clinical disease severity and the extent and severity of scarring. As a result of the ROC analysis, it was determined that serum TIMP-4 levels below the established cut-off value of 11.99 ng/mL had high sensitivity and specificity in predicting atrophic scar development.

Conclusion: The findings indicate that acne scar development cannot be explained solely by inflammation severity; TIMP-4 deficiency in extracellular matrix repair mechanisms plays a fundamental role in this pathological process. The established cut-off value of 11.99 ng/mL is presented for clinical use as an objective and non-invasive biomarker for the early identification of patients at high risk of scarring and the planning of scar-preventive treatments.

Key Words: Acne vulgaris, Acne scar, Biomarker, ECCA, GAGS, TIMP-4.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, özellikle ergenlik ve genç erişkinlik döneminde sık karşılaşılan, dünya genelinde giderek artan bir prevalansa sahip kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Estetik bir problem olmanın ötesinde, hastaların psikososyal iyilik halini etkileyerek özgüven kaybı, anksiyete ve depresyon gibi ciddi morbiditelere zemin hazırlayabilmektedir (2). Hastalığın istenmeyen klinik komplikasyonlarından biri olan skar gelişimi, aktif lezyonlar geriledikten sonra dahi bireyler üzerinde psikolojik etkiler bırakmaya devam etmektedir (3). Bu bağlamda akne; sadece akut inflamasyonun baskılanmasını gerektiren geçici bir tablo olarak değerlendirilmemeli, aynı zamanda kalıcı doku hasarı riskinin erken dönemde öngörülerek tedavi sürecinin proaktif bir yaklaşımla yönetilmesi gereken kronik bir süreç olarak ele alınmalıdır (2).

Akne patogenezinin temelinde; androjene duyarlı sebase bez hiperaktivitesine bağlı artmış sebum sekresyonu, anormal foliküler epidermal hiperproliferasyon ve pilosebase ünitede Cutibacterium acnes (C. acnes) kolonizasyonunun dinamik etkileşimi yer almaktadır (4). Folikül içerisinde biriken lipid ve keratinöz materyal, C. acnes aktivitesiyle birleşerek lokal immün sistemi güçlü bir biçimde uyarır ve inflamatuvar kaskadı tetikler (5). İyileşme sürecinde dokuda meydana gelecek fibrotik değişikliklerin ve kalıcı skar dokusunun en önemli belirleyicisi, bu lokal inflamatuvar yanıtın dokudaki şiddeti ve kronikleşme eğilimidir (5). Güncel dermatoloji pratiğinde, klinik şiddeti başlangıçta benzer görünen hastalardan hangilerinde bu yoğun inflamasyonun defektif bir doku onarımı ve fibrotik skar süreciyle sonlanacağını önceden saptamamızı sağlayacak güvenilir objektif belirteçler henüz tanımlanmamıştır. İnflamasyon ile fibrozis yolağı arasındaki bu geçişin belirgin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle, skar patogenezini moleküler düzeyde predikte edebilecek yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına klinik açıdan büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Doku onarımı ve ekstraselüler matriks (ECM) dinamiklerini düzenleyen doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP); yalnızca ECM yıkımını değil, inflamasyon ve hücresel proliferasyon gibi süreçleri de modüle etmektedir (6). Bu ailenin özgül üyesi TIMP-4'ün inflamatuvar yanıt ve fibrozis ile doğrudan bağlantılı olduğu bildirilmiştir. İn vivo fare modellerinde, TIMP-4 eksikliğinin yağ dokusundaki makrofaj

infiltrasyonunu ve sekonder fibrozisi anlamlı ölçüde baskılayarak inflamatuvar kaskadı hafiflettiği kanıtlanmıştır (7). Benzer mekanizmalar patolojik doku yeniden modellenmesi ve fibrozisle karakterize hastalıklarda da izlenmekte olup; özellikle sistemik skleroz (SSc) hastalarında serum TIMP-4 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve bu durumun artmış fibrotik aktivite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Bu kanıtlar, TIMP-4'ün inflamasyon ve fibrozis ekseninde kilit bir köprü işlevi görerek dokulardaki skarlaşma sürecinde temel bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Akne vulgaris ile TIMP-4 arasındaki ilişkiye dair literatürdeki en dikkat çekici veri, genetik varyantlar üzerinden öngörülen yüksek plazma TIMP-4 düzeylerinin hastalık riskini genetik olarak artırdığını gösteren kapsamlı bir Mendelyen randomizasyon çalışmasıdır (9). Ancak literatürde, bu genetik bulguyu klinik pratiğe taşıyarak akne hastalarında serum TIMP-4 düzeylerini klinik düzeyde ölçen bir araştırma henüz bulunmamaktadır. Molekülün klinik alt tipler (komedonal, nodülokistik, skatrisyel) ve skar şiddetiyle olan ilişkisinin literatürde ilk kez klinik bir çalışma ile aydınlatılacak olması, planlanan bu araştırmanın temel özgünlük gerekçesidir.

TIMP-4'ün doku fibrozisi ve skar patogenezindeki potansiyel rolü dikkate alınarak planlanan bu araştırmada; akne vulgaris hastalarının serum TIMP-4 profillerinin ortaya konması ve klinik alt tiplere göre farklılıklarının incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışma kapsamında ayrıca, söz konusu molekülün klinik akne şiddetini değerlendiren Global Akne Derecelendirme Sistemi (GAGS) ve skar şiddetini değerlendiren Échelle d'Évaluation Clinique des Cicatrices d'Acné (ECCA) skorlarıyla olan korelasyonu incelenerek, riskli hastaların erken dönemde tespit edilmesine yönelik yeni bir yaklaşım sunulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Akne vulgaris, kıl folikülü ve ona eşlik eden sebase bezden oluşan pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (2). Klinik olarak sebore, non-inflamatuvar lezyonlar olan açık ve kapalı komedonlar ile inflamatuvar lezyonlar olan eritematöz papüller, püstüller ve daha şiddetli olgularda nodüller, kistler ve kalıcı skarlarla karakterize polimorfik bir tablo sergiler. Hastalık temel olarak sebase bezlerin yoğun olarak bulunduğu ve aktif çalıştığı yüz, boyun, göğüs, omuzlar ve sırt bölgelerini etkilemektedir (2).

Aknenin insanlık tarihindeki yeri oldukça eskiye dayanmaktadır ve binlerce yıldır bilinen bir problemdir. Tarihsel kayıtlara göre hastalık; Antik Mısır, Yunan ve Roma medeniyetlerinde dahi tanımlanmış ve dönemin tıbbi yaklaşımlarıyla tedavi edilmeye çalışılmıştır. Aristoteles ve Hipokrat'ın yazılarında da ergenlik döneminde ortaya çıkan bu spesifik cilt lezyonlarına atıfta bulunulduğu bilinmektedir. Yüzyıllar boyunca ağırlıklı olarak diyet ve hijyen alışkanlıklarıyla ilişkilendirilen bu hastalık, modern tıbbın ve dermatolojinin gelişimiyle birlikte endokrinolojik, mikrobiyolojik ve inflamatuvar temelleri olan kompleks bir patoloji olarak tanımlanmıştır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

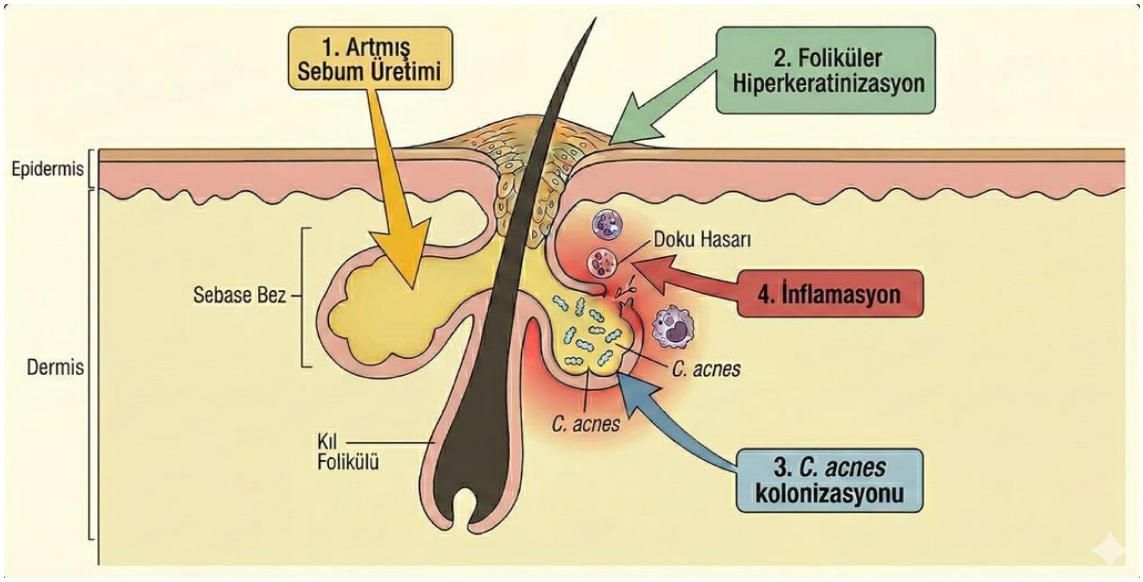
Akne vulgaris, dünya genelinde tüm yaş grupları değerlendirildiğinde yaklaşık %9,4 oranında prevalansa sahip olan ve dermatoloji poliklinik başvurularının en büyük kısmını oluşturan yaygın bir patolojidir (11). Hastalık tipik olarak adölesan çağda en yüksek sıklığa ulaşsa da, güncel trend analizleri genç erişkinlerdeki hastalık yükünün istikrarlı bir şekilde yüksek seyrettiğini göstermektedir (1). Bu yüksek prevalans, yaş ve cinsiyete göre dinamik bir dağılım izler; ergenlik döneminde artan androjenik aktivitenin etkisiyle erkeklerde kadınlara kıyasla şiddetli formlar daha sık görülürken, erişkin dönemde bu tablo tersine dönerek geç başlangıçlı "erişkin aknesi" kadınları erkeklere oranla çok daha fazla etkilemektedir (11, 12).

Yaş ve cinsiyete dayalı bu dinamiklerin yanı sıra, aknenin epidemiyolojik dağılımı ve klinik manifestasyonu; coğrafi bölgeler, araştırmalarda kullanılan metodolojik kriterler ve özellikle etnik kökene bağlı olarak önemli varyasyonlar barındırmaktadır (12). Farklı etnik gruplara mensup bireylerin klinik profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, akne prevalansının Afrika kökenli Amerikalılar ve Hispaniklerde, Asyalı ve Kafkasyalılara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Aynı araştırmada, inflamatuvar lezyon tiplerinin ve akne sonrası gelişen post-inflamatuvar hiperpigmentasyon gibi dermatolojik komplikasyonların etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği vurgulanmıştır (13). Bu heterojen ve geniş dağılım yelpazesi, aknenin multifaktöriyel doğasını ve küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunu olma özelliğini ortaya koymaktadır.

2.1.3. Patogenez

Akne vulgaris patogenezi oldukça kompleks ve multifaktöriyel bir yapıya sahiptir. Klasik olarak hastalığın gelişim sürecinden sorumlu dört temel patogenetik faktör tanımlanmıştır: artmış sebum üretimi, foliküler hiperkeratinizasyon, mikrobiyal kolonizasyon (Cutibacterium acnes) ve inflamatuvar kaskad. Güncel literatür, bu dört temel faktörün birbirinden bağımsız ilerlemediğini; aksine genetik, hormonal ve immünolojik mekanizmaların etkileşimiyle birbirlerini tetikleyen iç içe geçmiş dinamik bir döngü oluşturduklarını vurgulamaktadır (14).

Şekil 1'de Akne vulgaris patogenezinde rol alan faktörler özetlenmiştir (14).



Şekil 1. Tek bir pilosebase ünitede akne gelişim mekanizmaları

2.1.3.1. Artmış sebum üretimi: Sebase bezlerin temel fonksiyonu olan sebum üretimi, akne gelişiminde kritik adımlardan biridir. Pilosebase ünitenin aktivitesi birincil olarak androjenik hormonların kontrolü altındadır. Dolaşımdaki serbest androjenler veya lokal olarak sentezlenen dihidrotestosteron (DHT), sebositler üzerindeki androjen reseptörlerine bağlanarak sebase bezlerde hiperplaziye ve sebum sekresyonunda belirgin bir artışa yol açmaktadır (4). Akne hastalarında sebum miktarının artmasına sebumun lipid kompozisyonunda bozulmalar da eşlik eder. Özellikle sebase bez lipitlerinde linoleik asit oranının azalması ve skualen peroksitlerinin artması, epitel bariyerini bozarak proinflamatuvar yanıtı tetikler. Değişmiş lipit profili, foliküler epitelin deskuamasyon sürecini bozarak komedon oluşumunu başlatmakta ve C. acnes proliferasyonu için ideal bir anaerobik ve lipitten zengin mikroçevre yaratmaktadır (4, 5).

2.1.3.2. Foliküler hiperkeratinizasyon: Foliküler hiperkeratinizasyon, pilosebase kanalın infundibuler bölgesindeki keratinositlerin anormal proliferasyonu ve deskuamasyon defekti olarak tanımlanmaktadır. Folikül lümenine dökülerek yüzeye atılması gereken keratinositler; değişen sebum kompozisyonu, artmış androjenik stimülasyon ve lokal proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle birbirlerine sıkıca tutunarak deskuame olamazlar (5, 14). Bu patolojik durum, hiperkeratotik hücrelerin folikül kanalında birikerek lümeni tıkamasına ve aknenin mikroskobik öncü lezyonu olan “mikrokomedon” yapısının oluşmasına neden olur. Zamanla daralan kanalda biriken keratinöz materyal ve aşırı sebumun folikül duvarını genişletmesiyle, klinik olarak saptanabilen non-inflamatuvar lezyonlar olan açık ve kapalı komedonlar meydana gelmektedir (14).

2.1.3.3. Mikrobiyal kolonizasyon: Akne patogenezinde rol oynayan temel mikrobiyal faktör, geçmişte Propionibacterium acnes olarak isimlendirilen ve güncel filogenetik analizler ışığında Cutibacterium acnes olarak yeniden adlandırılan gram pozitif, anaerobik komensal bir bakteridir (15). Artmış sebum üretimi ve foliküler hiperkeratinizasyon sonucu pilosebase lümenin tıkanması, C. acnes proliferasyonu için ideal oksijensiz ve lipitten zengin bir mikroçevre yaratır (14, 15).

C. acnes, yalnızca sebumu serbest yağ asitlerine parçalayarak kimyasal irritasyon yaratan bir ajan değildir; aynı zamanda konakçının immün sistemini hem

doğal hem de edinsel yollardan güçlü bir şekilde aktive eder. Güncel çalışmalar, C. acnes'in akne lezyonlarında spesifik olarak CD4+ T hücrelerini uyararak T yardımcı (Th) 17 ve mikst Th17/Th1 hücrelerinin immün yanıtlarını indüklediğini göstermiştir (16). Bu aktivasyon sonucunda salgılanan interlökin-17 (IL-17) ve interferon-gama (IFN-γ) gibi sitokinler, lokal dokuda nötrofil kemotaksisini ve antimikrobiyal peptid üretimini artırarak aknedeki karakteristik şiddetli inflamatuvar yanıtın hücresel temelini oluşturur (16).

2.1.3.4. İnflamasyon: Akne patogenezinde inflamasyon, yalnızca folikül rüptürü sonrası gelişen ikincil bir olay değil, hastalığın erken evrelerinden itibaren mikrobiyal ve immünolojik tetikleyicilerle yönlendirilen birincil bir süreçtir (17). C. acnes, monositler ve foliküler epitel hücreleri üzerindeki Toll-like reseptör 2'yi (TLR-2) aktive ederek proinflamatuvar bir kaskad başlatır. Th17 lenfositlerinden salınan IL-17'nin yanı sıra, TLR-2 aktivasyonuyla artan interlökin-1 beta (IL-1β), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) salınımı ortamdaki inflamatuvar yangıyı daha da şiddetlendirir (16, 17).

Artan nötrofil infiltrasyonu ve proteolitik enzim aktivitesi, komedon duvarının zayıflamasına ve nihayetinde rüptüre olmasına yol açar. Folikül içeriğinin dermise dökülmesiyle gelişen bu yabancı cisim reaksiyonu; klinik olarak papül, püstül, nodül ve kistlerin gelişimin tetikler (17). Şiddetli ve kronikleşen bu inflamatuvar yanıt, ekstraselüler matriksin (ECM) patolojik yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerinin aşırı ekspresyonuna zemin hazırlar. Dermis tabakasındaki bu kontrolsüz doku yıkımı ve onu izleyen hatalı onarım süreci, hastalarda kalıcı doku hasarı bırakarak atrofik veya hipertrofik akne skarlarının patogenezini oluşturur (18). Bu bağlamda, doku yıkımını ve fibrozisi dengeleyen doku inhibitörü metalloproteinazların (TIMP) regülasyonu, skar oluşum potansiyelini belirleyen kritik faktörlerden biri haline gelmektedir.

2.1.3.5. Akne gelişimini etkileyen diğer faktörler: Akne vulgaris, dört temel patogenetik mekanizmanın yanı sıra; genetik predispozisyon, hormonal dalgalanmalar, diyet alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucunda şekillenen multifaktöriyel bir hastalıktır.

Akne patogenezinde genetik faktörlerin rolü, literatürde ikiz çalışmaları ile net bir biçimde ortaya konmuştur. Kadın ikizlerin dahil edildiği kapsamlı kohort analizleri, hastalığın gelişiminde çevresel etmenlerden ziyade kalıtımsal yatkınlığın temel belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu araştırmalar, akne tablosunun ortaya çıkışında genetik geçişin etkisinin %81 gibi oldukça yüksek bir orana ulaştığını ve hastalığın fenotipik yansımasının büyük ölçüde genetik temellere dayandığını kanıtlamaktadır (19).

Pilosebase ünitenin gelişimi ve aktivitesi, büyük ölçüde androjenik hormonların kontrolü altındadır. Özellikle puberte döneminde artan sirküle androjenler ve lokal olarak sentezlenen dihidrotestosteron (DHT), sebositler ve keratinositler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak sebase bez hiperplazisine ve hiperseboreye neden olur (4). Androjenlerin yanı sıra, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) de androjen reseptör duyarlılığını artırarak sinerjistik bir etki gösterir ve akne patogenezini şiddetlendirir (20, 21).

Son yıllarda yapılan moleküler düzeydeki çalışmalar, diyet ve akne şiddeti arasındaki ilişkiyi net bir şekilde kanıtlamıştır. Yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar ve inek sütü tüketimi, serum insülin ve IGF-1 seviyelerinde ani artışlara yol açmaktadır. Yüksek IGF-1 seviyeleri, hücre içi sinyal sensörü olan rapamisin kompleksi 1 (mTORC1)'i aktive ederek; sebosit proliferasyonunu uyarır, lipogenezi artırır ve proinflamatuvar sitokin salınımını tetikleyerek aknenin hem komedonal hem de inflamatuvar yükünü belirgin şekilde ağırlaştırır (21).

Modern dermatoloji literatüründe "Akne Ekspozomu" olarak tanımlanan kavram; bireyin doğumdan itibaren maruz kaldığı ve akne gelişimini etkileyen tüm çevresel ve internal faktörlerin (ultraviyole radyasyonu, hava kirliliği, kozmetik kullanımı, psikolojik stres, uyku bozuklukları) bütünüdür (20). Örneğin, psikolojik stres anında nöroendokrin bir yanıt olarak salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), sebositler üzerinde spesifik reseptörlerine bağlanarak lokal inflamasyonu ve lipogenezi anında uyarır. Hava kirliliği ve uygunsuz kozmetikler ise stratum corneum bariyerini bozarak oksidatif stresi artırır ve C. acnes kolonizasyonunu kolaylaştırır (20).

2.1.4. Klinik Özellikler ve Alt Tipler

Akne vulgaris, klinik spektrumu komedonlardan şiddetli kistik lezyonlara kadar uzanan polimorfik bir hastalıktır. Hastalığın temel klinik görünümü, lezyonların inflamasyon durumuna göre non-inflamatuvar ve inflamatuvar lezyonlar olmak üzere iki ana grupta incelenir (22-24).

2.1.4.1. Non-inflamatuvar lezyonlar: Aknenin erken evresini ve temelini oluşturan komedonlardır. Pilosebase lümenin hiperkeratoz ve sebum ile tıkanması sonucu gelişir, klinik olarak doku yıkımı izlenmez.

Açık Komedon: Foliküler orifisi açık, melanin oksidasyonuna bağlı olarak siyah renkte izlenen lezyonlardır.

Kapalı Komedon: Foliküler orifisi daralmış, deri renginde, 1-2 mm çapındaki lezyonlardır. İnflamatuvar lezyonlara dönüşme potansiyeli yüksek olan öncü yapılardır (22, 25).

2.1.4.2. İnflamatuvar lezyonlar: Komedon duvarının gerilip rüptüre olmasıyla birlikte, folikül içeriğinin (keratin, sebum, C. acnes ve serbest yağ asitleri) dermise dökülmesiyle başlayan şiddetli immün yanıtın klinik yansımalarıdır. Bu lezyonlar, dermisteki histopatolojik derinliklerine ve nötrofil infiltrasyonunun şiddetine göre yüzeyel ve derin olmak üzere ayrılırlar (23, 25).

Yüzeyel İnflamatuvar Lezyonlar (Papül ve Püstüller): Papüller, mikroskobik olarak perifoliküler alanda yoğunlaşan perivasküler lenfositik ve nötrofilik infiltratların oluşturduğu 5 mm'den küçük, eritemli solid kabarıklıklardır (22, 23). Papüllerin tepe noktasında, ölü nötrofillerden ve hücresel enkazdan oluşan pürülan bir koleksiyonun birikmesiyle püstüller meydana gelir. İnflamasyon papiller ve üst retiküler dermisle sınırlı kaldığı sürece kalıcı doku hasarı riski daha düşüktür (23, 25).

Derin İnflamatuvar Lezyonlar (Nodül ve Kistler): Dermisin derin tabakalarına ve subkütan yağ dokusuna kadar inen, 5 mm'den büyük, sert ve ağrılı lezyonlardır. Histopatolojik olarak, yaygın foliküler destrüksiyona karşı gelişen, çok çekirdekli dev hücrelerin de eşlik ettiği masif bir granülomatöz yabancı cisim reaksiyonunu temsil ederler (23, 26).

Klinik pratikte inflamatuvar lezyonların şiddeti ve dokuda kalma süresi, skar gelişimi riskini belirleyen en önemli faktörler arasında kabul edilmektedir (23, 25). Akne skarlarının patogenezi sadece tek bir mekanizma ile açıklanamayan; genetik yatkınlık, uzamış/şiddetli immün yanıt ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi birçok faktörün iç içe geçtiği multifaktöriyel bir süreçtir (27). Bu karmaşık doku onarım sürecinin hücresel temelinde ise kollajen sentez ve yıkım döngüsündeki anormallikler yatmaktadır (28). Masif inflamasyon sırasında dermisteki yıkımdan sorumlu enzimler ve onları dengeleyen doku inhibitörleri arasındaki fizyolojik dengenin bozulması, ekstraselüler matriks bütünlüğüne zarar veren kritik patogenetik kaskadlardan biridir. Klinik olarak atrofik veya hipertrofik skarlarla karakterize skatrisyel akne tablosu; bağımsız bir lezyon tipinden ziyade, multifaktöriyel şiddetli inflamasyonun ve bozulmuş doku onarımının kaçınılmaz bir komplikasyonu olarak değerlendirilmelidir (25, 27).

2.1.4.3. Şiddetli akne varyantları: Akne konglobata, akne vulgarisin nadir, kronik ve şiddetli bir nodülokistik formudur. Klinik tablosu: agregasyon gösteren multipl orifisli komedonlar, derin yerleşimli inflamatuvar nodüller, fluktuasyon veren apse formasyonları ve birbirleriyle anastomozlaşan pürülan drenajlı sinüs traktüsleri ile karakterizedir. Lezyonlar genellikle gövde ve omuzlarda yoğunlaşma eğilimindedir ve iyileşme süreci sıklıkla masif doku yıkımıyla seyrederek skarlarla sonuçlanır (29).

Akne fulminans, ani başlangıçlı, en şiddetli ve sistemik formudur. Mevcut aknelerin ağrılı, ülseratif ve hemorajik lezyonlara dönüşmesiyle karakterize olup; yüksek ateş, poliartralji ve lökositoz gibi eşlik eden sistemik bulgularla seyreder (29).

2.1.4.4. Yaş grubuna göre akne varyantları: Akne vulgaris bir adölesan dönemi hastalığı olarak bilinse de, yaşamın farklı evrelerinde altta yatan spesifik endokrinolojik süreçlerle veya fizyolojik değişimlerle ortaya çıkabilir (24, 30).

Neonatal Akne: Yaşamın ilk 4 haftasında, genellikle maternal androjenlerin veya Malassezia türlerinin kolonizasyonunun etkisiyle gelişen, gerçek komedonların izlenmediği yüzeyel papülopüstüler döküntülerdir (22, 23).

İnfantil Akne: 1-12 ay arasında görülür. Neonatal formun aksine gerçek komedonlar içerir, lezyonlar daha derindir ve kalıcı skar bırakma potansiyeli taşır (22, 23).

Orta Çocukluk Aknesi: 1-7 yaş arasında izlenen ve en nadir görülen formdur. Fizyolojik olarak androjen üretiminin en düşük olduğu bu dönemde akne görülmesi, altta yatan bir hiperandrojenemi veya endokrinolojik anomali şüphesi doğurmalıdır (22, 23).

Prepubertal Akne: 7-12 yaş arasında, adrenarşın erken bir klinik bulgusu olarak ortaya çıkan formdur (22, 23).

Akne Tarda: Genellikle 25 yaşından sonra devam eden veya ilk kez bu yaşlarda ortaya çıkan formudur. Özellikle kadınlarda sık izlenir. Adölesan akneden morfolojik olarak farklıdır; T bölgesinden ziyade yüzün alt 1/3'lük kısmına yerleşme eğilimindedir ve sıklıkla derin, ağrılı inflamatuvar lezyonlarla karakterizedir (30).

2.1.4.5. Ekzojen ve fiziksel faktörlere bağlı varyantlar: Akne vulgaris, polimorfik yapısına ek olarak, belirli çevresel ve fiziksel tetikleyicilerle spesifik klinik tablolar çizen çeşitli varyantlara da sahiptir (22, 23):

Klorakne: Halojenli aromatik hidrokarbonlara mesleki veya yoğun çevresel maruziyet sonucu gelişen, tedaviye dirençli formdur (22).

Akne Aestivalis (Mallorca Aknesi): Ultraviyole radyasyonu maruziyetinin tetiklediği, tipik olarak yaz aylarında ortaya çıkan ve gövdede monomorfik papüllerle seyreden varyanttır (22).

Kozmetik Akne: Komedojenik içeriğe sahip uygunsuz kozmetik ürünlerin kronik kullanımı sonucu gelişen, ağırlıklı olarak kapalı komedonlarla karakterize klinik tablodur (20, 23).

Mesleki Akne: Endüstriyel yağlar, katran veya kimyasal ajanlarla uzun süreli temas sonucu foliküler kanalın tıkanmasıyla gelişen mesleki bir akne formudur (23).

Akne Ekskorye: Primer akne lezyonlarının, hastanın kompulsif ve tekrarlayan mekanik manipülasyonuna maruz kalması neticesinde; erozyon, hemorajik krut ve sekonder skar formasyonuna evrildiği, altta yatan psikiyatrik dinamiklerin rol oynadığı spesifik bir psikodermatolojik tablodur (23).

2.1.5. Tanısal Yaklaşım ve Ayırıcı Tanı

2.1.5.1. Klinik tanı ve laboratuvar değerlendirmesi: Akne vulgaris tanısı temelde klinik bulgulara ve ayrıntılı anamneze dayanmaktadır. Hastalığın patognomonik temel lezyonu olan komedonların varlığı, gerçek akneyi diğer inflamatuvar dermatozlardan ve akneiform erüpsiyonlardan ayıran en güvenilir klinik parametre olarak kabul edilmektedir. Tanı sürecinde hastanın lezyonlarının başlangıç yaşı, anatomik dağılımı, morfolojisi ve daha önceki tedavilere verdiği yanıt detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (22, 23).

Rutin klinik pratikte ve güncel Amerikan Dermatoloji Akademisi 2024 kılavuzunda, komplike olmayan akne hastaları için herhangi bir mikrobiyolojik, endokrinolojik veya biyokimyasal laboratuvar taraması önerilmemektedir (24). Ancak hastanın anamnezinde ve fizik muayenesinde altta yatan bir sistemik patolojiyi, özellikle polikistik over sendromu veya geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi durumları düşündüren hiperandrojenizm bulguları mevcutsa kapsamlı bir endokrinolojik değerlendirme endikedir. Bu değerlendirme kapsamında; over ve sürrenal kaynaklı androjen üretimini ayırt etmek amacıyla kanda serbest ve total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), folikül stimülan hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) düzeyleri incelenmelidir. Endokrinolojik tetkik gerektiren başlıca klinik durumlar şunlardır (23, 24):

- Konvansiyonel tedavilere direnç gösteren veya tedavinin kesilmesinin ardından hızlı nüks eden şiddetli akne tabloları,
- Özellikle çene hattı ile boyun bölgesine yerleşen ve premenstrüel dönemde belirgin alevlenme gösteren geç başlangıçlı erişkin kadın aknesi,
- Hastada kıllanma artışı ile giden hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi ve insülin direncinin cilt göstergesi olabilen akantozis nigrikans varlığı,
- Menstrüel siklus düzensizlikleri kapsamında oligomenore, amenore veya infertilite öyküsü bulunması,
- Adrenarş öncesi 1-7 yaş arası prepubertal çocuklarda açıklanamayan şiddetli akne lezyonlarının gelişimi.

2.1.5.2. Ayırıcı tanı: Akne vulgaris, polimorfik yapısı nedeniyle yüze ve gövdeye yerleşen inflamatuvar dermatozlar ile karışabilmektedir. Doğru tanı ve tedavi stratejisinin belirlenmesi için, klinik muayenede komedon yokluğunun dikkatlice ekarte edilmesi ve lezyonların morfolojik tekdüzeliğinin sorgulanması büyük önem taşımaktadır (22, 31). Güncel literatür ve klinik kılavuzlar ışığında dikkate alınması gereken başlıca ayırıcı tanılar şunlardır:

Rozasea: Özellikle otuz yaş üstü erişkin yaş grubunda akne vulgaris ile en çok karışan inflamatuvar tablodur. Akneye benzer papül ve püstüller izlenebilse de gerçek komedonların yokluğu rozasea için en önemli ayırıcı kriterdir. Zeminde belirgin bir eritemin bulunması, kılcal damar genişlemelerini ifade eden telenjiektazilerin varlığı ve lezyonların spesifik olarak orta yüz bölgesine yerleşmesi ile akneden net bir şekilde ayrılır. Ayrıca sıcak içecekler, baharatlı yiyecekler ve emosyonel stres gibi faktörlerle tetiklenen ani kızarma ve yanma atakları rozasea için son derece tipiktir (31).

Malassezia Foliküliti: Gövdede, özellikle sırt, omuzlar ve göğüs bölgesinde aniden ortaya çıkan ve şiddetli kaşıntının eşlik ettiği tek tip papülopüstüler lezyonlarla karakterizedir. Klinik muayenede komedon izlenmez. Hastalar genellikle yoğun terleme öyküsü olan, sıcak ve nemli ortamlarda bulunan genç erişkinlerdir. Bu hastalar klasik akne tedavisinde kullanılan antibiyotiklere yanıt vermemekle birlikte, topikal veya sistemik antifungal ajanlarla tedavi edildiklerinde dramatik bir düzelme gösterirler (22, 23, 31).

Gram Negatif Folikülit: Akne tedavisi amacıyla uzun süreli oral veya topikal geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda, mevcut stabil tablonun aniden alevlenmesiyle ortaya çıkar. Ağız ve burun çevresinde pürülan, derin yerleşimli püstül ve nodüllerin aniden belirmesiyle karakterize olan bu tabloda, lezyonlardan alınan kültürlerde sıklıkla Klebsiella, Enterobacter veya Proteus türleri üremektedir (22).

İlaca Bağlı Akneiform Erüpsiyonlar: Sistemik veya topikal kortikosteroidler, anabolik steroid hormonlar, lityum, izoniazid, çeşitli antiepileptik ilaçlar ve onkolojide kullanılan epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörlerinin kullanımına sekonder olarak gelişen tablolardır. Hastalığın başlangıcı genellikle anidir ve lezyonlar aynı gelişim evresinde bulunan monomorfik eritemli papülopüstüller şeklinde izlenir.

Tabloda komedonların bulunmaması, etiyolojide gerçek akneden ziyade ilaca bağlı bir sürecin rol oynadığını gösterir (31, 32).

Perioral Dermatit: Çoğunlukla genç kadın hastalarda gözlenen, ağız ve burun çevresine yerleşirken dudak çizgisini koruyan spesifik bir inflamatuvar dermatozdur. Klinik olarak eritemli, skuamlı ve milimetrik boyuttaki papül ve püstüllerle seyreder. Komedon formasyonunun bulunmadığı bu tablonun anamnezinde, hastaların sıklıkla yüz bölgesine uygunsuz topikal kortikosteroid kullanım öyküsü saptanmaktadır (31).

Bu tabloların yanı sıra, klinik pratikte akne vulgaris ile karışabilen farklı dermatolojik patolojiler de ayırıcı tanı yelpazesinde yer almaktadır. Özellikle fasiyal bölgeye lokalize olan ve morfolojik açıdan kapalı komedonları taklit edebilen milia, verruka plana ve ileri yaş grubunda sık izlenen sebase hiperplazi gibi epidermal ve adneksiyal yapıların ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır. Bununla birlikte, erkek hastalarda sakal bölgesindeki mekanik irritasyona sekonder gelişen inflamatuvar papüllerle seyreden pseudofolikülitis barba ve derin yerleşimli nodülokistik lezyonları taklit edebilen epidermal inklüzyon kistleri de ayırıcı tanı basamaklarında dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca şiddetli, derin ve birbiriyle anastomozlaşan nodülokistik lezyonların varlığında, foliküler oklüzyon tetradının önemli kronik inflamatuvar bileşeni olan hidradenitis suppurativa tanısı mutlaka akılda tutulmalıdır (22, 23, 31).

2.1.6. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi: Global Akne Derecelendirme Sistemi (GAGS)

Aknenin klinik şiddetinin objektif, tekrarlanabilir ve standardize bir yöntemle değerlendirilmesi; hem uygun tedavi algoritmasının belirlenmesi hem de akademik çalışmalarda hasta gruplarının doğru sınıflandırılması için kritik öneme sahiptir (24, 33). Literatürde akne şiddetini kantitatif olarak belirlemek amacıyla, Avrupa popülasyonları için kabul edilmiş Küresel Akne Derecelendirme Sistemi (GEA) ölçeği gibi çeşitli sistemler geliştirilmiş olsa da evrensel olarak kabul görmüş tek bir altın standart bulunmamaktadır (34).

Çalışmamızın metodolojisinde klinik şiddet belirteci olarak; Doshi ve arkadaşları tarafından 1997 yılında literatüre kazandırılan, pratikliği, lezyon morfolojisini ve anatomik dağılımı eşzamanlı olarak değerlendirmesi nedeniyle tüm

dünyada yaygın kabul gören Global Akne Derecelendirme Sistemi (GAGS) tercih edilmiştir (33).

GAGS metodolojisinde insan vücudu, pilosebase ünite yoğunluğuna ve yüzey alanına göre spesifik katsayı değerleri ile altı farklı anatomik bölgeye ayrılır. Derecelendirme aşamasında, her bir anatomik bölge ayrı ayrı incelenerek o bölgedeki baskın lezyon tipi belirlenir ve bu lezyonun doku yıkım potansiyeline göre bir ağırlık puanı verilir. Her bölgenin lokal skoru, o bölgenin katsayısı ile saptanan en baskın lezyonun puanının çarpılmasıyla elde edilmektedir. GAGS skorunun hesaplanma yöntemi Tablo 1'de detaylandırılmıştır (33).

Tablo 1. Global akne derecelendirme sistemi (GAGS) skorlama kriterleri

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**	

Tüm anatomik bölgelerin lokal skorları toplanarak 0 ile 44 arasında değişen toplam skor hesaplanır. Elde edilen total GAGS skoruna göre hastalar klinik şiddetleri açısından dört ana gruba kategorize edilir (33):

- Hafif Şiddetli Akne: 1-18 Puan
- Orta Şiddetli Akne: 19-30 Puan
- Şiddetli Akne: 31-38 Puan
- Çok Şiddetli Akne: 39-44 Puan

2.1.7. Akne Yönetimi ve Tedavi Prensipleri

Akne vulgaris tedavisinde temel amaç; mevcut inflamatuvar lezyonların rezolüsyonunu sağlamak, yeni lezyon gelişimini baskılamak, hastanın psikososyal morbiditesini azaltmak ve en önemlisi ekstraselüler matriks yıkımına sekonder gelişecek kalıcı skar oluşumunu önlemektir (24, 35). Hastalığın yönetimi; klinik şiddet, lezyonların morfolojisi ve anatomik dağılımı, hastanın yaşı, komorbiditeleri ve önceki tedavilere verilen yanıt gibi parametreler göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir (31, 36). Güncel Amerikan Dermatoloji Akademisi 2024 kılavuzu, Avrupa Konsensus raporları ve ulusal tedavi algoritmaları ışığında, tedavi seçimi temel olarak topikal, sistemik ve tamamlayıcı fiziksel yaklaşımlar olmak üzere üç ana eksende yapılandırılmaktadır (24, 31, 36).

2.1.7.1. Topikal tedaviler: Hafif ve orta şiddetli akne yönetiminin temelini oluşturan topikal tedaviler, aynı zamanda şiddetli formlarda sistemik ajanlara kombine olarak ve tedavi sonrası idame amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (24, 31).

Topikal antibiyotikler: Klindamisin ve eritromisin topikal olarak uygulanan antibiyotiklerdir. İnflamatuvar lezyonlarda etkili olmalarına karşın, antimikrobiyal direnci minimuma indirmek amacıyla monoterapi olarak kullanılmamalı, daima benzoil peroksit veya topikal retinoidler ile kombine edilmelidir (24, 31, 36).

Benzoil peroksit: Güçlü antimikrobiyal ve hafif keratolitik özellikler göstermesine ek olarak tedavide C. acnes direnç gelişimini engellemede büyük öneme sahiptir (24, 35, 36).

Topikal retinoidler: Tretinoin, adapalen ve tazaroten gibi A vitamini türevleri olup, foliküler hiperkeratinizasyonu geri çevirici ve güçlü anti-komedojenik etkileriyle akne tedavi algoritmasının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (24, 36). Bununla birlikte, özellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde eritem, kuruluk ve deskuamasyon ile seyreden lokal irritasyon riski barındırdıkları mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (31).

Azelaik asit: Komedolitik, antimikrobiyal ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olup, özellikle postinflamatuvar hiperpigmentasyonun (PIH) eşlik ettiği olgularda güvenilir bir seçenektir (24, 31).

Dapson: Topikal bir sülfon türevi olup, özellikle erişkin kadın aknesinde inflamatuvar papülopüstüler lezyonların yönetiminde klinik pratikte başarıyla kullanılmaktadır (24, 35).

2.1.7.2. Sistemik tedaviler: Topikal tedavilere yanıt vermeyen, gövde tutulumunun yaygın olduğu orta şiddetli papülopüstüler aknede ve şiddetli inflamatuvar formlarda sistemik ajanlar devreye girmektedir (24, 36).

Sistemik antibiyotikler: Güçlü anti-inflamatuvar özellikleri de bulunan doksisiklin ve minosiklin gibi tetrasiklin grubu ajanlar ilk tercih olarak öne çıkmaktadır (24, 31). Tetrasiklinlerin kontrendike olduğu gebelik veya çocukluk çağı gibi özel durumlarda ise azitromisin ve eritromisin gibi makrolid grubu ajanlar alternatif olarak kullanılabilir (31, 36). Antimikrobiyal direnci önlemek adına sistemik antibiyotik kullanım süresi ideal olarak üç ile dört ay ile sınırlandırılmalı ve tedavi topikal retinoid idamesiyle sürdürülmelidir (24, 36).

Sistemik izotretinoin: Akne patogenezindeki dört temel faktörü, yani sebum üretimi, foliküler hiperkeratinizasyon, C. acnes kolonizasyonu ve inflamatuvar kaskadı eş zamanlı olarak baskılayabilen ve hastalığın doğal seyrini kalıcı olarak değiştirebilen tek ajandır (24, 31). Şiddetli nodülokistik lezyonlarla seyreden aknede, konvansiyonel sistemik antibiyotik tedavilerine yanıt vermeyen dirençli tablolarda veya hastada klinik şiddetten bağımsız olarak masif doku yıkımı ve yüksek skar gelişim riski saptandığında ilk seçenek olarak başlanmalıdır (24, 35, 36). Teratojenik etkisi nedeniyle sıkı kontrasepsiyon kuralları ve düzenli laboratuvar takibi gerektirmektedir. Skar gelişimini önlemedeki başarılı etkisi nedeniyle endikasyon dahilindeki vakalarda tedavi geciktirilmemelidir (24, 31).

Hormonal tedaviler: Endokrinolojik tetikleyicilerin rol oynadığı düşünülen, özellikle çene hattı yerleşimli ve premenstrüel alevlenme gösteren geç başlangıçlı erişkin kadın aknesinde son derece etkili bir alternatif seçenektir (30, 31). Bu kapsamda, over kaynaklı androjen üretimini baskılayan kombine oral kontraseptifler ve periferik reseptör düzeyinde antiandrojenik etki gösteren spironolakton, sebum sekresyonunu azaltarak lezyon kontrolü sağlamaktadır (24, 30).

2.1.7.3. Diğer tedaviler: Farmakolojik tedavi basamaklarına dirençli olgularda veya mevcut tedavilerin etkinliğini artırmak amacıyla çeşitli fiziksel dermatolojik

prosedürler tamamlayıcı olarak kullanılabilmektedir. Bu kapsamda kimyasal peeling uygulamaları, komedon ekstraksiyonu, şiddetli nodüler lezyonlara yönelik intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları, kriyoterapi, fotodinamik tedavi ve hedefe yönelik lazer tedavileri güncel akne yönetiminin multidisipliner yelpazesinde yer almaktadır (22, 31).

2.1.8. Komplikasyonlar

Akne vulgaris, yalnızca aktif lezyonların varlığı ile değil, aynı zamanda iyileşme sürecinde ve sonrasında bıraktığı sekellerle de hastanın yaşam kalitesini derinden etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın en sık karşılaşılan kutanöz komplikasyonları arasında, özellikle koyu deri tipinde daha belirgin hale gelen PIH ve yüzeyel vasküler dilatasyona sekonder gelişen postinflamatuvar eritem yer almaktadır. Bu maküler değişiklikler yapısal bir doku defekti veya fibrozis tablosu oluşturmasalar da uzun süreli klinik seyirleri nedeniyle hastaların estetik kaygılarını tetiklemekte ve psikososyal yaşam kalitelerini belirgin düzeyde düşürmektedir (24, 25).

Aknenin tedavisi en zor ve kalıcı kutanöz komplikasyonu ise şiddetli inflamasyona sekonder ECM yıkımıyla ortaya çıkan akne skarlarıdır. Çalışmamızın temel odak noktasını oluşturan bu patolojik süreç ve altta yatan moleküler mekanizmalar ilerleyen bölümlerde detaylı olarak ele alınacaktır.

2.2. AKNE SKARLARI

2.2.1. Akne Skarı Tanımı ve Epidemiyolojisi

Akne skarı, pilosebase ünitenin derin ve uzamış inflamasyonuna sekonder olarak gelişen, normal deri mimarisinin bozulması ve ekstraselüler matriks bütünlüğünün kalıcı olarak değişmesiyle karakterize patolojik bir yara iyileşmesi yanıtıdır. Basit bir postinflamatuvar renk değişikliğinden farklı olarak skar formasyonu; inflamatuvar kaskadın tetiklediği enzimatik yıkım ile yeni bağ doku sentezi arasındaki hassas dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir lokal doku defektidir (37-39).

Epidemiyolojik veriler, akne vulgaris hastalarının önemli bir kısmında kalıcı skar geliştiğini göstermektedir. Literatürdeki güncel prevalans çalışmaları ve çok uluslu epidemiyolojik kohortlar, akne problemi yaşayan bireylerin yaklaşık %40 ila %50'sinde klinik olarak anlamlı düzeyde skar formasyonu izlendiğini, bu oranın şiddetli nodülokistik formlarda çok daha yüksek seviyelere ulaşabildiğini ortaya koymaktadır (37, 40, 41). Sıklıkla ergenlik döneminde temelleri atılan bu kalıcı doku hasarı, ileri yaşlarda da sebat ederek hastaların psikososyal yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen küresel bir dermatolojik morbidite nedenidir (38, 42).

Akne hastalarında skar gelişimini öngören ve patolojik matriks yıkımını hızlandıran spesifik risk faktörleri literatürde net olarak tanımlanmıştır. Güncel analizler ve klasikleşmiş klinik çalışmalar doğrultusunda en güçlü risk faktörleri şunlardır (37, 38, 40, 41):

Tedavide Gecikme: İnflamatuvar lezyonların ortaya çıkışı ile ilk etkili sistemik veya topikal tedavinin başlanması arasında geçen sürenin uzaması, skar gelişimindeki kritik ve önlenebilir bağımsız risk faktörüdür (40).

İnflamasyonun Şiddeti ve Derinliği: Yüzeyel komedonal lezyonlardan ziyade, dermis derinliğinde hasar yaratan nodüler ve kistik lezyonların varlığı (38, 41).

Klinik Seyir ve Süre: Hastalığın sık nükseden kronik bir paterne sahip olması ve hastanın inflamatuvar lezyonları fiziksel olarak manipüle etmesi (37).

Genetik Yatkınlık: Birinci derece akrabalarda şiddetli akne ve kalıcı skar öyküsünün bulunması (37, 41).

Bu risk faktörleri ışığında akne skarı; yalnızca hastalığın pasif bir sekeli olarak değil, uzamış inflamasyonun tetiklediği ve genetik zeminle şekillenen patolojik bir doku yeniden modellenme süreci olarak kabul edilmektedir (38, 39).

2.2.2. Akne Skar Patogenezi

Akne skarı, pilosebase ünitede meydana gelen şiddetli inflamatuvar reaksiyonun ardından gelişen anormal ve düzensiz bir yara iyileşmesi sürecidir. Fizyolojik yara iyileşmesi; inflamasyon, anjiyogenez ile fibroplaziyi içeren granülasyon dokusu oluşumu ve dokunun yeniden modellenmesi olmak üzere birbirini izleyen ve sıkı bir şekilde regüle edilen dinamik evrelerden oluşmaktadır (43). Ancak

skar gelişimine yatkın akne hastalarında bu fizyolojik kaskad, özellikle uzamış hücresel inflamasyon fazı nedeniyle sekteye uğramakta ve normal deri mimarisinin yerini patolojik bir fibrotik doku almaktadır (38, 43).

Skarlaşma sürecinin moleküler temelinde yatan ilk ve en önemli basamak, konağın C. acnes proliferasyonuna karşı geliştirdiği abartılı doğal immün yanıttır. Bu süreç, C. acnes'in makrofajlar ve keratinositler yüzeyinde bulunan başta TLR-2 olmak üzere Toll benzeri reseptörleri aktive etmesiyle başlar. TLR-2'nin güçlü bir şekilde uyarılması, nükleer faktör kappa B yolağı üzerinden IL-1, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin masif salınımını tetikler (45, 46). Klinik olarak iz bırakmadan iyileşen akne lezyonlarında bu hücresel yanıt hızla gerilerken, skar gelişen lezyonlarda CD4+ T lenfositlerin ve makrofajların hasar bölgesinde çok daha uzun süre kalarak inflamasyonu sürdürdüğü gösterilmiştir (44, 45).

TLR-2 aracılı bu uzamış ve agresif inflamatuvar kaskadın en yıkıcı sonucu ise ekstraselüler matriks dengesinin bozulmasıdır. Dermisteki yoğun lökosit ve makrofaj infiltrasyonu ile sürekli sitokin uyarısı, Tip I ve Tip III kollajen ile elastin liflerini parçalamakla görevli çinko bağımlı endopeptidazlar olan MMP enzimlerinin, özellikle de MMP-1, MMP-3 ve MMP-9'un aşırı sentezlenmesine yol açar (46). Fizyolojik koşullarda bu enzimatik yıkım süreci, dokuyu aşırı matriks hasarından koruyan doku metalloproteinaz inhibitörleri tarafından sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur. Ancak akne skar patogenezinde bu kritik MMP ve TIMP homeostazisi bozulur. Denge yıkım lehine bozulduğunda dermiste net bir kollajen ve doku kaybı yaşanarak atrofik skarlar oluşurken, fibroblastların aşırı ve düzensiz kollajen senteziyle yapım lehine bozulduğunda ise hipertrofik skarlar ve keloid formasyonları meydana gelir (39, 46).

2.2.3. Akne Skarı Sınıflandırması

Akne skarları, patolojik yara iyileşmesi sürecindeki net doku kaybına veya aşırı doku üretimine bağlı olarak temel düzeyde atrofik ve hipertrofik/keloidal olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Klinik pratikte akne hastalarında gelişen skarların yaklaşık %80 ila %90'ını doku kaybıyla karakterize atrofik skarlar oluştururken, azınlık bir grupta ise artmış kollajen senteziyle seyreden hipertrofik ve keloidal yanıtlar izlenmektedir (39, 48, 49).

Atrofik akne skarlarının sınıflandırılmasında uluslararası dermatoloji pratiğinde en yaygın kabul gören sistem, Jacob ve arkadaşları tarafından tanımlanan klinik ve morfolojik evrelemedir. Bu sisteme göre atrofik skarlar; defektin genişliği, derinliği ve üç boyutlu mimarisi göz önüne alınarak üç temel alt tipe ayrılmaktadır (47, 48):

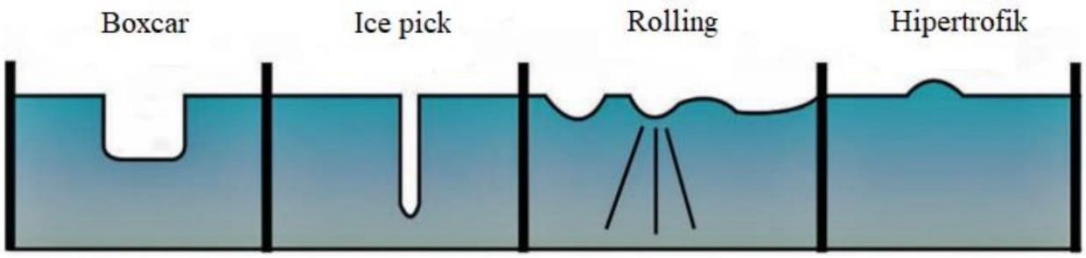
Ice Pick Skarlar: Atrofik skarların en sık karşılaşılan tipidir ve tüm akne skarlarının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Genişlikleri genellikle 2 milimetreden dar, sınırları keskin ve V şeklinde yüzeyel bir açıklıkla başlayıp derin dermise veya subkutan dokuya kadar uzanan noktasal çöküntülerdir. Derin yerleşimleri nedeniyle geleneksel yüzeyel cilt yenileme işlemlerine en dirençli skar tipidir (47).

Boxcar Skarlar: Yuvarlak veya oval şekilli, U harfi formunda çöküntülerdir. Genişlikleri 1.5 ile 4 milimetre arasında değişebilen bu skarların en karakteristik özelliği, tabanlarının düz olması ve ice pick skarların aksine kenarlarının deriye doğru dik ve keskin bir açıyla, adeta zımbayla delinmiş gibi inmesidir. Kendi içlerinde yüzeyel ve derin olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (47, 49).

Rolling Skarlar: Genellikle 4 milimetreden daha geniş çapa sahip, M harfi formunda, sığ ve geniş doku defektleridir. Kenarları keskin değildir ve deriye dalgalı bir görünüm verirler. Bu karakteristik görünümün temel nedeni, dermisin anormal fibrotik bantlar aracılığıyla subkutan dokuya sıkıca çapalanması ve deriyi aşağı doğru çekmesidir (42, 47).

Hipertrofik ve Keloidal Skarlar: Atrofik grubun aksine bu skarlar net bir doku ve kollajen kaybından ziyade, azalmış kollajenaz aktivitesi ve artmış fibroblastik yanıt sonucu gelişen aşırı matriks birikimi ile karakterizedir. Sınırları orijinal akne lezyonunun içinde kalanlar hipertrofik skar, orijinal hasar bölgesinin dışına taşarak büyümeye devam edenler ise keloid olarak adlandırılır. Özellikle çene hattı, omuzlar ve göğüs ön duvarı gibi mekanik doku geriliminin yüksek olduğu anatomik alanlarda lokalize olma eğilimindedir (38, 50).

Şekil 2’de akne skar alt tipleri gösterilmiştir (48).



Şekil 2. Akne skar alt tipleri

2.2.4. Skar Şiddetinin Değerlendirilmesi (ECCA Skoru)

Akne vulgaris tedavisinde ve skar yönetiminde en uygun terapötik yaklaşımın belirlenebilmesi, tedavi etkinliğinin takip edilmesi ve klinik çalışmalar arasında standardizasyon sağlanabilmesi için skarların morfolojik tiplendirilmesinin ötesinde, şiddetinin de objektif ve güvenilir bir şekilde skorlanması gerekmektedir (48, 51). Günümüz dermatoloji pratiğinde skar şiddetinin değerlendirilmesi; hekimin gözlemine dayanan klinik skorlama sistemleri ile cihaz destekli objektif görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanıldığı geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Literatürde sık kullanılan klinik skorlama sistemlerinden biri Goodman ve Baron Kalitatif Ölçeği'dir. Bu sistem hastanın global skar yükünü dört klinik evrede sınıflandırmaktadır. Evre 1 lezyonlar hiperpigmente veya eritematöz maküler izleri temsil ederken, Evre 2 lezyonlar makyaj veya sakal ile kolayca gizlenebilen hafif atrofik veya hipertrofik skarları tanımlar. Evre 3 lezyonlar elli santimetre mesafeden fark edilebilen ancak deri gerdirildiğinde düzleşen orta şiddetli skarlardan, Evre 4 ise aynı mesafeden belirgin olan ve deri gerdirildiğinde dahi düzleşmeyen şiddetli derin skarlardan oluşur (52).

Klinik çalışmalarda kantitatif ve istatistiksel olarak analiz edilebilir bir veri seti elde etmek amacıyla sıklıkla tercih edilen bir diğer temel araç ise Dréno ve arkadaşları tarafından geliştirilen ECCA skorudur. Global bir değerlendirme sunan kalitatif ölçeklerin aksine ECCA, skarların morfolojik özelliklerine dayanan matematiksel bir model sunmaktadır. Bu sistemde akne skarları klinik ağırlıklarına göre altı temel morfolojik tipe ayrılır. Bunlar sırasıyla V-şekilli, U-şekilli ve M-şekilli atrofik skarlar, yüzeysel elastolizis, iki yıldan yeni hipertrofik inflamatuvar skarlar ve iki yıldan eski keloidal lezyonlardır. Her bir skar tipine, estetik şiddetine ve dermatolojik işlemlere

karşı gösterdiği dirence göre on beş ile elli arasında değişen önceden belirlenmiş sabit bir katsayı ağırlığı atanır. Hekim muayene sırasında hastanın yüzündeki her bir skar tipinin lezyon sayısını sıfır ile üç arasında değişen yarı niceliksel bir ölçekle puanlar ve bu değeri o skarın sabit katsayısıyla çarpar. Elde edilen tüm alt skorların toplanmasıyla sıfır ile beş yüz kırk arasında değişen, hastaya özgü sayısal bir skar şiddet skoru hesaplanmış olur (53). ECCA skorunun hesaplanma yöntemi Tablo 2'de detaylandırılmıştır (53).

Tablo 2. Akne skarları klinik değerlendirme ölçeği (ECCA)

Tanım	Ağırlık katsayısı (a)	Skar sayısı(b)	axb
Ice pick (V şeklinde, 2 mm'den küçük)	15	0: 0 puan <5: 1 puan 5-20: 2 puan >20: 3 puan	
Boxcar (U şeklinde, 2-4 mm çapında)	20	0: 0 puan <5: 1 puan 5-20: 2 puan >20: 3 puan	
Rolling (M şeklinde, 4 mm'den büyük)	25	0: 0 puan <5: 1 puan 5-20: 2 puan >20: 3 puan	
Yüzeysel elastoliz	30	0: 0 puan <5: 1 puan 5-20: 2 puan >20: 3 puan	
Son iki yıl içinde oluşmuş hipertrofik ve inflamatuvar skarlar	40	0: 0 puan <5: 1 puan 5-20: 2 puan >20: 3 puan	
İki yıldan daha eski keloid ve hipertrofik skarlar	50	0: 0 puan <5: 1 puan 5-20: 2 puan >20: 3 puan	
TOPLAM SKOR			

Yüz bölgesine ek olarak sırt ve göğüs gibi gövde bölgelerindeki skar yükünü de hesaba katarak sıfır ile beş arasında hızlı bir global evreleme sunan Akne Skar Değerlendirme Ölçeği (Scar Assessment Scale for Acne - SCAR-S) sistemi ise günlük poliklinik pratiğinde güvenilirlikle kullanılmaktadır (54). Bununla birlikte, tüm bu klinik skorlama sistemlerinin araştırmacılar arası değişkenlik göstermesi, son yıllarda araştırmacıları teknoloji destekli objektif ölçüm araçlarına yöneltmiştir (51). Lacarrubba ve arkadaşları, yüksek frekanslı ultrasonografi kullanarak atrofik skarların derinliğini ve altındaki fibrotik bantları non-invaziv olarak haritalandırmış, klinik görünümlerle sonografik bulguların yüksek korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (55). Son yıllarda ise doku kaybı veya kazancını matematiksel olarak milimetreküp cinsinden hesaplayabilmek amacıyla üç boyutlu deri görüntüleme sistemleri ve objektif hacimsel analiz teknolojileri geliştirilmiş, bu yöntemlerin skar şiddetinin miktarını belirlemede yüksek geçerlilik sağladığı gösterilmiştir (56, 57).

2.2.5. Skar Yönetimi ve Tedavi Prensipleri

Akne skarlarının yönetiminde temel terapötik hedef, patofizyolojik süreçte meydana gelen anormal ECM birikimini veya yıkımını hücresel düzeyde tersine çevirmektir. Doku kaybı ile karakterize atrofik skarlar ve doku fazlalığı ile karakterize hipertrofik skarlar farklı patogenezlere sahip oldukları için, tedavi yaklaşımları da bu iki ana grup üzerinden şekillenmektedir (39, 58).

2.2.5.1. Atrofik skar tedavileri: Atrofik skarların yönetiminde modern dermatoloji pratiği, hastanın skar morfolojisine ve hedeflenen anatomik defekte göre özelleştirilmiş spesifik stratejilere dayanmaktadır (59). Bu stratejiler terapötik hedeflerine göre beş ana grupta sınıflandırılmaktadır:

Yüzey Yenileme Tedavileri: Epidermisin ve üst dermisin kontrollü bir şekilde hasarlandırılarak yeni kollajen sentezinin tetiklenmesini amaçlayan yöntemlerdir. Yüzeyel atrofik skarların tedavisinde trikloroasetik asit (TCA) veya glikolik asit gibi ajanların kullanıldığı kimyasal peeling uygulamaları ve cildin mekanik olarak soyulduğu dermabrazyon işlemleri geleneksel yüzey yenileme seçenekleridir (60, 61). Atrofik akne skarlarının yönetiminde, yüksek konsantrasyonlu TCA'nın spesifik olarak skar tabanına uygulandığı cilt skarlarının kimyasal yeniden yapılandırılması işlemi, literatürdeki orijinal adıyla Chemical Reconstruction of Skin Scars veya yaygın

bilinen kısaltmasıyla CROSS tekniği, oldukça etkili bir fokal yüzey yenileme sağlar (62). Günümüzde bu grupta en sık tercih edilen modern yaklaşımlar ise deriye çoklu mikro iğnelerin batırılmasıyla kollajen indüksiyonu sağlayan mikroiğneleme tedavisi ve dokuyu termal olarak buharlaştırarak agresif bir dermal yeniden modellenme sunan karbondioksit veya Erbium Yttrium Aluminum Garnet (Er:YAG) gibi ablatif lazer sistemleridir (64, 66).

Yükseltme Tedavileri: Özellikle geniş çaplı ve dalgalı görünüme sahip rolling skarlarda uygulanır. Dermisi alttaki fasyaya bağlayan anormal fibrotik bantların özel iğneler veya kanüller yardımıyla deri altında mekanik olarak kesilmesi esasına dayanan subsizyon işlemi, dokunun serbestleşmesini ve yüzeye doğru yükselmesini sağlayan temel tekniktir (63).

Volüm Tedavileri: Atrofik skarlardaki belirgin hacimsel doku kaybını yerine koymak amacıyla yumuşak doku artırımı sağlayan ajanların kullanıldığı yöntemlerdir. Hyaluronik asit gibi anında mekanik bir yükselme sağlayan geçici dermal dolguların yanı sıra; hastanın kendi kanından elde edilen trombositten zengin plazma ve poli-L-laktik asit gibi sentetik biyostimülatörlerin skar tabanına enjekte edilmesi, zaman içinde fibroblastik aktiviteyi artırarak kalıcı ve doğal bir dermal kalınlaşma elde edilmesine olanak tanır (64, 67).

Sıkılaştırma Tedavileri: Deri yüzeyini soymadan, dermiste kontrollü bir ısı hasarı yaratarak dokunun büzüşmesini ve sıkılaşmasını hedefleyen teknolojilerdir. Epidermisi koruyarak iyileşme süresini kısaltan nonablatif fraksiyonel lazerler ve termal enerjiyi doğrudan hedeflenen dermal derinliğe iletebilen iğneli radyofrekans sistemleri bu gruptaki temel tedavi araçlarıdır (58, 65).

Cerrahi Tedaviler: Geleneksel cihazlı tedavilere veya yüzey yenileme işlemlerine direnç gösteren derin, keskin kenarlı ve zımbayla delinmiş gibi görünen boxcar veya ice pick skarların tedavisinde tercih edilir. Skarlı dokunun tamamen çıkarıldığı punch eksizyon ve çıkarılan defektin kulak arkası gibi verici bir alandan alınan sağlıklı deriyle kapatıldığı punch greftleme yöntemleri başlıca cerrahi seçeneklerdir (47).

2.2.5.2. Hipertrofik skar ve keloid tedavileri: Atrofik grubun aksine aşırı matriks birikimiyle karakterize olan hipertrofik skarların ve keloidlerin tedavisinde

temel amaç, fibroblastik aktiviteyi baskılamak ve mevcut aşırı kollajen dokusunu yıkmaktır. Bu doğrultuda ilk basamak tedavi olarak lezyon içine uygulanan kortikosteroid enjeksiyonları ve doku hidrasyonunu sağlayarak fibroblastları inhibe eden silikon jel örtüleri sıklıkla kullanılmaktadır. Dirençli vakalarda lezyonun damarsal beslenmesini bozan vasküler spesifik lazerler, dokuyu dondurarak hücre nekrozu yaratan kriyoterapi uygulamaları ve florourasil gibi hücre çoğalmasını durduran sitotoksik ajanlar tedavi protokolüne eklenebilir. Tıbbi tedavilere yanıt alınamayan şiddetli olgularda ise cerrahi eksizyon uygulanabilmekte, ancak keloidlerde cerrahi sonrası nüks riskini azaltmak için mutlaka ek lokal tedavilerle kombinasyon yapılması gerekmektedir (50, 68).

Tüm bu spesifik tedavi modalitelerine rağmen klinik pratikte hastaların büyük bir çoğunluğunda birden fazla skar tipinin aynı anda bulunduğu polimorfik bir tablo izlenmektedir. Bu nedenle modern akne skarı yönetiminde altın standart, tek bir cihaz veya yönteme bağlı kalmaktan ziyade, cerrahi tekniklerin ve enerji bazlı sistemlerin ardışık olarak kullanıldığı multimodal kombinasyon tedavilerinin uygulanmasıdır (48, 49, 68).

2.3. EKSTRASELÜLER MATRİKS VE TIMP-4

2.3.1. Ekstraselüler Matriks Yapısı ve Dinamiği

Akne skarlarının patogenezini ve doku yeniden modellenme sürecini hücresel düzeyde anlayabilmek için, bu olayların gerçekleştiği ana sahne olan ekstraselüler matriksin yapısını incelemek esastır. Geleneksel olarak hücrelere yalnızca fiziksel destek sağlayan inaktif bir iskele olarak düşünülen ekstraselüler matriks, günümüzde hücre sağkalımı, çoğalması, göçü ve farklılaşmasını yöneten son derece dinamik ve karmaşık üç boyutlu bir makromoleküler ağ olarak kabul edilmektedir (69).

Derinin ekstraselüler matriksi temel olarak dokuya mekanik direnç sağlayan fibriler proteinler ile bu proteinlerin arasını dolduran yapısal moleküllerden oluşmaktadır. Dermal matriksin kuru ağırlığının büyük bir kısmını oluşturan ve skar dokusunun da temel yapı taşı olan kollajen, yara iyileşmesi sürecinde tip spesifik bir dinamiğe sahiptir. Sağlıklı erişkin dermisinde mekanik gerilime yüksek direnç gösteren Tip I kollajen yaklaşık %80-85 oranında bulunurken, daha ince ve

embriyonik karakterde olan Tip III kollajen %10-15 civarındadır. Ancak inflamasyon ve doku onarımı sırasında bu fizyolojik oran dramatik bir şekilde değişerek Tip III kollajen lehine bozulur ve skar dokusunun o karakteristik sert, düzensiz mimarisi ortaya çıkar (69, 70). Kollajen liflerine eşlik eden elastin molekülleri ise dokunun mekanik stres sonrasında orijinal formuna geri dönebilmesi için gerekli olan esnekliği sağlar. Matriksin diğer ana bileşeni ise bu iskeletin içini dolduran, hyaluronik asit gibi glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlardan oluşan jelsi temel maddedir. Bu yapısal elemanlar doku hidrasyonunu optimize etmenin yanı sıra, büyüme faktörleri ve sitokinler için devasa bir depo görevi görür. Ayrıca fibronektin ve laminin gibi adeziv glikoproteinler, hücre yüzeyindeki integrin reseptörleri aracılığıyla hücrelerin bu matrikse tutunmasını, mekanik sinyalleri algılamasını ve biyokimyasal yanıtlar oluşturmasını mümkün kılar (69, 71).

Ekstraselüler matriks statik bir yapı değildir; tam aksine, doku homeostazisini korumak amacıyla sürekli bir sentez ve yıkım döngüsü içindedir. Matriksin yeniden modellenmesi olarak adlandırılan bu dinamik fizyolojik süreç, özellikle inflamasyon ve yara iyileşmesi durumlarında dramatik bir hız kazanır (70). Akne vulgaris gibi şiddetli inflamatuvar kaskadların tetiklendiği hastalıklarda matriksin bu kusursuz sentez ve yıkım dengesi bozulduğunda, onarım süreci patolojik bir skarlaşmaya dönüşür. Matriks yıkımının senteze baskın olduğu hücresel senaryolarda doku kaybıyla karakterize atrofik skarlar ortaya çıkarken, sentezin ve fibroblastik aktivitenin yıkımdan fazla olduğu durumlarda aşırı kollajen birikimiyle seyreden hipertrofik ve keloidal lezyonlar gelişir. Ekstraselüler matriksin kaderini belirleyen bu hassas denge, matriks parçalayıcı enzimler ile onların spesifik doku inhibitörleri arasındaki biyokimyasal etkileşimin bir sonucudur (70, 71).

2.3.2. Matriks Metalloproteinazlar

Ekstraselüler matriksin fizyolojik yeniden modellenmesi ve patolojik degradasyonu, matriks metalloproteinazlar adı verilen, kalsiyum bağımlı ve çinko içeren endopeptidazlar ailesi tarafından yönetilmektedir. Günümüzde insan genomunda tanımlanmış 20'den fazla farklı MMP üyesi bulunmaktadır. Bu enzimler, normal fizyolojik koşullar altında embriyogenez, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi

süreçlerde kritik rol oynarken; patolojik durumlarda aşırı eksprese edildiklerinde yıkıcı bir doku hasarına ve skarlaşmaya neden olurlar (72).

2.3.2.1. MMP'lerin yapısal biyolojisi ve aktivasyon mekanizması: Matriks metalloproteinazların büyük çoğunluğu, hücresel düzeyde birbirine benzeyen spesifik yapısal domainlerden oluşmaktadır. Bu moleküller hücre dışı alana inaktif proenzimler şeklinde salgılanır. Tipik bir MMP yapısında şu temel bölgeler bulunur (72, 74):

Sinyal Peptidi: Enzimin endoplazmik retikulumdan hücre dışına salgılanmasını yönlendirir (72).

Propeptid Bölgesi: Bu bölgede yer alan kritik bir sistein kalıntısı, enzimin aktif merkezindeki çinko iyonuna bağlanarak enzimi inaktif halde tutar. Literatürde "cysteine switch" mekanizması olarak tanımlanan bu çinko-sistein koordinasyon bağı bozulduğunda veya propeptid proteolitik bir klevajla koparıldığında enzim aktif hale geçer (74).

Katalitik Bölge: Enzimin substratını parçaladığı, merkezinde yapısal ve katalitik çinko ile kalsiyum iyonlarını barındıran aktif bölgedir (72, 74).

Menteşe Bölgesi ve Hemopeksin Benzeri Bölge: Katalitik bölgeyi enzimin kuyruk kısmına bağlar. Hemopeksin bölgesi, enzimin spesifik substratını tanımasını ve aynı zamanda spesifik doku inhibitörleri ile bağlanmasını sağlayan en kritik yapısal alandır.

2.3.2.2. MMP sınıflandırması: MMP'ler, yapısal özelliklerine ve hedefledikleri ekstraselüler matriks substratlarına göre temel olarak beş ana gruba ayrılmaktadır (72):

Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13): Fizyolojik pH koşullarında, interstisyel ekstraselüler matrikste yer alan intakt üçlü sarmal yapısındaki Tip I, Tip II ve Tip III kollajen liflerinin spesifik proteolitik klevajını gerçekleştirebilen başlıca endopeptidaz grubudur (72).

Jelatinazlar (MMP-2, MMP-9): Yapılarındaki ekstra fibronektin benzeri alanlar sayesinde, kollajenazların klevaj ile parçaladığı denatüre kollajenleri ve bazal membran bileşenlerini degrade ederler (74).

Stromelisinler (MMP-3, MMP-10, MMP-11): Çeşitli glikoproteinleri ve proteoglikanları yıkmanın yanı sıra, diğer inaktif proenzimleri aktive ederek proteolitik kaskadı genişleten modülatör enzimlerdir (72).

Matrilizinler (MMP-7, MMP-26): Hemopeksin bölgeleri eksik olan, en küçük yapıdaki enzim üyeleridir (74).

Membran Tipi MMP'ler (MT-MMP'ler): Hücre zarına entegre olarak çalışan ve özellikle pro-MMP-2'nin hücre yüzeyinde lokalize olarak aktivasyonunu sağlayan gruptur (72, 74).

2.3.3. Akne ve Skar Patogenezinde Enzimatik Dinamik

Akne vulgaris patogenezinde, *Cutibacterium acnes* kolonizasyonu keratinositler ve makrofajlar üzerinde Toll-like reseptör-2 (TLR-2) yolağını uyarır. Bu immünolojik tetiklenme; interlökin-1 beta (IL-1β) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Ortamdaki yoğun inflamatuvar sinyaller, hücre çekirdeğindeki Aktivatör Protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör kappa B (NF-κB) transkripsiyon faktörlerini aktive ederek dermal fibroblastlardan belirgin düzeyde MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 gen ekspresyonuna yol açar (73). Atrofik akne skarı, hücresel düzeyde yeni kollajen sentezinin, enzimler aracılığıyla gerçekleşen bu sürekli yıkım hızına yetişememesi ve ekstraselüler matriksin lokal olarak çökmesiyle sonuçlanan patolojik bir süreçtir (39).

Bu geri döndürülemez matriks degradasyonunun sınırlandırılması ve onarım sürecinin dengede tutulabilmesi için, ortamdaki proteinaz aktivitesinin dar sınırlar içinde regüle edilmesi gerekmektedir. Kan dolaşımında ve doku sıvılarında bulunan alfa-2-makroglobulin gibi moleküller ile hücre zarına bağlı çeşitli proteinler bu aktiviteyi sistemik düzeyde sınırlandırmaya katkı sağlamaktadır. Ancak lokal doku mikroçevresinde bu proteolitik aktiviteyi hemopeksin bölgelerinden veya aktif merkezlerinden doğrudan baskılayan ve matriks yeniden modellenmesinde birincil fizyolojik inhibitör rolünü üstlenen temel sistem, spesifik doku metalloproteinaz inhibitörleri ailesidir (72, 74).

2.3.4. Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri ve TIMP-4

Ekstraselüler matriksteki enzimatik degradasyonu hücresel düzeyde kontrol altında tutan ve doku homeostazisini sağlayan majör endojen sistem, spesifik doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) ailesidir. İnsan genomunda kodlanan ve yapısal olarak birbirine benzeyen dört farklı üyesi (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4) bulunan bu protein ailesi, matriks metalloproteinazların enzimatik aktivitesini spesifik ve geri dönüşümlü olarak bloke eder. İnhibisyon mekanizması moleküler düzeyde son derece nettir; TIMP molekülünün N-terminal bölgesi, doğrudan matriks metalloproteinazın aktif merkezindeki katalitik çinko iyonuna kovalent olmayan bağlarla tutunurken, C-terminal bölgesi enzimin hemopeksin alanına bağlanır. Her bir enzime tam bir inhibitör molekülünün kilitlendiği bu bire bir (1:1) bağlanma modeli, enzimin hedef matriks substratı ile temasını fiziksel olarak engeller ve proteolitik klevajı durdurur (75).

2.3.4.1. TIMP-4'ün yapısal özellikleri ve enzimatik regülasyonu: Ailenin en son tanımlanan ve 195 amino asitlik yapısıyla en büyük üyesi olan TIMP-4, fizyolojik ekspresyon profili açısından diğer üyelerden farklılık göstermektedir. TIMP-1 ve TIMP-2 insan vücudunda yaygın olarak eksprese edilirken, TIMP-4 ekspresyonu kardiyovasküler sistem, beyin, adipoz doku ve deri ile daha sınırlıdır. Bu doku spesifikliği, molekülün lokal doku mikroçevresinde özelleşmiş regülatör görevleri bulunduğuna işaret etmektedir (76).

Biyokimyasal düzeyde TIMP-4'ü ayıran temel özelliklerden biri, hücre zarında yer alan membran tipi matriks metalloproteinaz-1 (MT-MMP 1/ MMP-14) ve inaktif pro-MMP-2 ile kurduğu spesifik üçlü komplekstir. Bu hücresel kompleks sayesinde TIMP-4, serbest haldeki aktif enzimleri durdurmanın yanı sıra, proenzimlerin hücre yüzeyindeki aktivasyon kaskadını da modüle eder (76).

2.3.4.2. TIMP-4'ün inflamasyon ve diğer biyolojik süreçlerdeki rolü: TIMP-4'ün fizyolojik fonksiyonları yalnızca matriks yıkımını durdurmakla sınırlı değildir; molekül, doku onarımını ve skarlaşma süreçlerini etkileyen geniş biyolojik özelliklere sahiptir. Mensubu olduğu TIMP ailesinin genel bir karakteristiği olarak, yara iyileşmesinin inflamatuvar fazında ekstraselüler matriks kaynaklı biyoaktif peptitlerin ve sitokinlerin salınımını kontrol ederek lokal inflamatuvar yanıtı düzenler.

Ayrıca literatür, bu moleküllerin makrofaj infiltrasyonunu ve inflamatuvar kaskadı doğrudan etkileyen bir immünomodülatör kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir (77).

Klasik inhibitör rolünün ötesinde TIMP-4, doku yeniden modellenmesinde kritik iki temel hücresel süreç olan anjiyogenez ve apoptozu modüle etmektedir. Mevcut çalışmalar, TIMP-4'ün endotel hücre migrasyonunu baskılayarak anjiyogenezi sınırlandırdığını ve hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla hücresel apoptoz süreçlerini düzenlediğini bildirmektedir. Bu çok yönlü yapısı, TIMP-4'ü sadece bir enzim baskılayıcısı olmaktan çıkarıp, doku onarımının farklı aşamalarına müdahale edebilen kompleks bir sinyal molekülü konumuna getirmektedir (76, 77).

2.3.4.3. TIMP-4'ün akne skar patogenezindeki rolü: Atrofik skarların hücresel zemininde, ortamdaki aşırı matriks metalloproteinaz ekspresyonunun lokal inhibitörler tarafından yeterince dengelenememesi yatmaktadır. Bu noktada TIMP-4'ün dokuya spesifik yapısı, inflamasyon üzerindeki modülatör gücü ve pleiotropik etkileri, molekülün söz konusu patogenezdeki rolüne dair yeni araştırmalara zemin hazırlamıştır (39, 72).

2024 yılında insan plazma proteomu ile genom çapında ilişkilendirme verilerini entegre eden güncel bir çalışma, TIMP-4 ile akne vulgaris arasındaki potansiyel nedensel ilişkiye dikkat çekmiştir (78). İlgili çalışmada, sistemik plazma TIMP-4 seviyelerindeki artışın, akne vulgaris gelişme riski ile pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, tek hücreli transkriptomik analizler, TIMP-4 ekspresyonunun deri dokusundaki çeşitli hücre tiplerinde mevcut olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, TIMP-4'ün inflamatuvar akne patogenezinde ve hastalığa sekonder gelişen skarlaşma sürecinde aktif bir rol oynayabileceğini; ayrıca hastalığın seyri için potansiyel bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir (78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 27.10.2025 tarihli E-96317027-514.10-292469611 sayılı, KAEK-11/22.10.2025.390 numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır (EK-1).

Çalışmaya katılacak hasta ve kontrol grubundaki bireyler aydınlatılmış onam formu hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalar çerçevesinde yürütülmüştür.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, prospektif, tek merkezde yürütülen ve gözlemsel özellik taşıyan bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

3.2.2. Hasta Seçimi

Çalışmanın örneklemi Kasım 2025-Mart 2026 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran toplam 148 gönüllü katılımcıdan oluşturulmuştur. Hasta grubu; 37 komedonal akne, 37 nodülokistik akne ve 37 skatrisyel akne hastası olmak üzere toplam 111 akne vulgaris tanılı bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise, demografik açıdan hasta grubuyla benzer özellikler taşıyan, geçmişte veya halihazırda akne öyküsü bulunmayan 37 sağlıklı bireyden oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-45 yaş aralığında olmak, klinik olarak akne vulgaris tanısı almış olmak ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamayı kabul etmek olarak belirlenmiştir. Akne patogenezinin yaşla olan ilişkisi göz önüne alınarak 45 yaş üstü bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmanın standardizasyonunu sağlamak ve serum TIMP-4 düzeylerini etkileyebilecek olası faktörleri ekarte etmek amacıyla belirlenen dışlanma kriterleri şunlardır:

- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak,
- Eşlik eden herhangi bir sistemik inflamatuvar, otoimmün, kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalık veya malignite öyküsü bulunması,
- Kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği öyküsü,
- İmmünsüpresif tedavi almak veya immün yetmezlik tablosunda olmak,
- Kronik ürtiker, rozasea, seboreik dermatit veya aktif cilt enfeksiyonu gibi ayırıcı tanıda yer alabilecek ek dermatolojik hastalık varlığı,
- Son 3 ay içerisinde; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), statinler, oral retinoidler, topikal retinoidler (tretinoin, adapalen, tazaroten), sistemik/topikal kortikosteroidler, tetrasiklin türevi antibiyotikler veya matriks metalloproteinaz inhibitörleri kullanmış olmak.

3.2.3. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet), standart formüllerle hesaplanan vücut kitle indeksleri (VKİ, kg/m²), akne hastalık süreleri, aile öyküleri ve geçmişte aldıkları akne tedavileri (topikal/sistemik antibiyotikler, topikal/sistemik retinoidler, topikal benzoil peroksit vb.) ayrıntılı anamnez formu ile kayıt altına alınmıştır.

Tüm katılımcıların dermatolojik muayeneleri, uygun poliklinik şartlarında ve tek bir araştırmacı hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Komedonal, nodülokistik ve skatrisyel alt gruptaki tüm akne hastalarının hastalık şiddeti, yüz ve gövdedeki altı farklı anatomik bölgenin lezyon tipine göre ağırlıklandırıldığı Global Akne Derecelendirme Sistemi (Global Acne Grading System - GAGS) kullanılarak skorlanmıştır. Sadece skatrisyel akne grubunda yer alan hastaların skar şiddetleri ve tipleri, literatürde valide edilmiş objektif bir ölçek olan ECCA (échelle d'évaluation

Clinique des Cicatrices d'Acné) skorlama sistemi kullanılarak ayrıca hesaplanmış ve kaydedilmiştir.

3.2.4. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Teknikleri

Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından, 8 saatlik gece açlığını takiben antekübital venden jel içerikli sarı kapaklı biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri, pıhtılaşmanın tamamlanması amacıyla oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra, 2000-3000 rpm hızında 20 dakika süreyle santrifüj edilerek serum kısımları ayrıştırılmıştır.

Elde edilen serum örnekleri, hasta gizliliğini koruyacak şekilde anonim olarak numaralandırılmış eppendorf tüplerine aktarılmıştır. Günlük toplanan numuneler, soğuk zincir kurallarına uygun olarak buz aküleri içeren kapalı strafor kutular içerisinde Tıbbi Biyokimya laboratuvarına transfer edilmiş ve analiz gününe kadar -80 °C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

Hedeflenen örneklem sayısına ulaşıldığında, serumlar uygun koşullarda çözdürülmüş ve serum TIMP-4 düzeyleri, Human TIMP-4 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 4) ELISA kiti (E-EL-H6210, Elabscience) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda kantitatif olarak ölçülmüştür. Kitin temin edildiği resmi yetkili satıcı olan FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti'ne ait laboratuvarda kullanım kılavuzuna uygun şekilde serum TIMP-4 düzeyleri analiz edilmiştir. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Konsantrasyonlar logaritmik eğri kullanılarak hesaplanmıştır. Analiz aralığı 0.5-100 ng/ml ve hassasiyet 0.385 ng/ml'dir. Sonuç ng/ml olarak ifade edilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27 programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve min-max olarak hesaplanmıştır. Kategorik verilerin arasındaki ilişki testi için Pearson Ki-Kare ve Fisher Exact test ile analiz edilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir.

Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları, Spearman Rho korelasyon testi kullanılarak hesaplanmıştır. TIMP-4 düzeyleri ile demografik ve klinik parametrelerin bağımsız ilişkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli Genelleştirilmiş Lineer Model (GLM) analizi yapılmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

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

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE DAĞILIMLARI

Çalışmaya 111'i akne vulgaris hastası (37 komedonal, 37 nodülokistik, 37 skatrisyel) ve 37'si sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 148 kişi dahil edilmiştir.

Tablo 3. Demografik bilgilerin gruplarda karşılaştırılması

	Grup				p
	Komedonal (n=37)	**Nodülokistik (n=37)**	**Skatrisyel (n=37)**	**Kontrol (n=37)**	
Cinsiyet, n (%)					0,129*
Erkek	3 (8,1)	8 (21,6)	11 (29,7)	9 (24,3)	
Kadın	34 (91,9)	29 (78,4)	26 (70,3)	28 (75,7)	
Yaş (yıl)					0,132**
Medyan(IQR)	20 (19-23)	21 (19-26)	20 (19-24)	23 (20-27)	
min-max	18-31	18-37	18-35	18-43	
VKİ (kg/m^2)					0,751**
Medyan(IQR)	22,6 (19,1-24,1)	21,6 (19,9-26,7)	22,6 (20,3-25,6)	22,8 (19,6-24,7)	
min-max	16,8-34,2	17,15-44,29	16,02-30,5	15,9-30,5	
Sigara kullanımı, n (%)					0,812*
Evet	6 (16,2)	9 (24,3)	8 (21,6)	9 (24,3)	
Hayır	31 (83,8)	28 (75,7)	29 (78,4)	28 (75,7)	
Alkol kullanımı, n (%)					0,796*
Evet	0	1 (2,7)	1 (2,7)	1 (2,7)	
Hayır	37 (100,0)	36 (97,3)	36 (97,3)	36 (97,3)	

*; Ki-kare testi p değeri, **; Kruskal Wallis H test

Çalışmada yer alan katılımcılardan komedonal akne grubunda erkek oranı %8,1, nodülokistik aknede %21,6, skatrisyel aknede %29,7 ve kontrol grubunda %24,3 olarak bulunmuştur. Kadın oranları ise sırasıyla %91,9, %78,4, %70,3 ve %75,7'dir (Tablo 3). Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,129).

Komedonal akne grubunun yaşları 18-31 arasında değişmekte olup medyan değeri 20 (19-23), nodülokistik akne grubunun yaşları 18-37 arasında değişmekte olup medyan değeri 21 (19-26), skatrisyel akne grubunun yaşları 18-35 arasında değişmekte olup medyan değeri 20 (19-24), kontrol grubunun yaşları 18-43 arasında değişmekte olup medyan değeri 23 (20-27) olduğu görülmektedir (Tablo 3). Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,132).

Komedonal akne grubunda VKİ medyan değeri 22,6 (19,1-24,1) kg/m^2, nodülokistik akne grubunun medyan değeri 21,6 (19,9-26,7) kg/m^2, skatrisyel akne grubunun medyan değeri 22,6 (20,3-25,6) kg/m^2, kontrol grubunun medyan değeri 22,8 (19,6-24,7) kg/m^2 olduğu görülmektedir (Tablo 3). VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,751).

Komedonal akne grubunda sigara kullanımı %16,2, nodülokistik aknede %24,3, skatrisyel aknede %21,6 ve kontrol grubunda %24,3'tür. Sigara kullanmayanların oranı ise sırasıyla %83,8, %75,7, %78,4 ve %75,7'dir (Tablo 3). Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,812).

Komedonal akne grubunda hiç alkol kullanımı saptanmamışken, diğer üç grupta yalnızca %2,7 oranında alkol kullanımı bildirilmiştir (Tablo 3). Alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,796).

4.2. AKNE HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ, AİLE ÖYKÜLERİ VE TEDAVİ GEÇMİŞLERİ

Tablo 4. Akne hastalarının hastalık bilgilerinin gruplarda karşılaştırılması

	Komedonal (n=37)	**Nodülokistik (n=37)**	**Skatrisyel (n=37)**	**p**	**p1**	**p2**	**p3**
Aile Öyküsü				0,038*	0,159	0,011	0,239
Evet	13 (35,1)	19 (51,4)	24 (64,9)				
Hayır	24 (64,9)	18 (48,6)	13 (35,1)				
Hastalık Süresi, (yıl)				0,001	0,001	0,001	0,501
Medyan (IQR)	3 (1-5)	5 (3-8)	5 (4-8)				
min-max	1-15	1-15	2-15				
Geçmiş tedavi							
Yok	19 (51,4)	9 (24,3)	5 (13,5)				
Topikal antibiyotik+Benzoil peroksit	14 (37,8)	21 (56,8)	25 (67,6)				
Topikal retinoik asit	6 (16,2)	10 (27,0)	13 (35,1)				
Topikal antibiyotik+ retinoik asit	8 (21,6)	15 (40,5)	10 (27,0)				
Sistemik antibiyotik	4 (10,8)	16 (43,2)	14 (37,8)				
Sistemik retinoik asit	5 (13,5)	8 (21,6)	11 (29,7)				

*; Ki-kare testi p değeri, **; Kruskal Wallis H test; p1: Komedonal- Nodülokistik; p2: Komedonal- Skatrisyel; p3: Nodülokistik- Skatrisyel

Komedonal akne grubunda aile öyküsü pozitif olan bireylerin oranı %35,1 iken, nodülokistik akne grubunda bu oran %51,4 ve skatrisyel akne grubunda %64,9'dur. Aile öyküsü negatif olan bireylerin oranı ise sırasıyla %64,9, %48,6 ve %35,1'dir (Tablo 4). Aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır

(p=0,038). Özellikle komedonal ve skatrisyel gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p2=0,011).

Komedonal akne grubunda hastalık süresi medyan değeri 3 (1–5) yıl, nodülokistik 5 (3-8) yıl ve skatrisyel gruplarda ise 5 (4–8) yıl olarak bulunmuştur (Tablo 4). Hastalık süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001). Komedonal grup ile diğer iki grup arasında fark belirgindir (p1=0,001, p2=0,001).

Geçmiş tedavi öyküsü incelendiğinde; topikal antibiyotik + benzoil peroksit en sık kullanılan tedavi olup, komedonal grupta %37,8, nodülokistikte %56,8 ve skatrisyelde %67,6 oranında bildirilmiştir. Sistemik antibiyotik kullanımı nodülokistik (%43,2) ve skatrisyel (%37,8) gruplarda komedonal gruba (%10,8) göre daha yaygındır. Sistemik retinoik asit kullanımı da skatrisyel grupta (%29,7) daha yüksektir (Tablo 4).

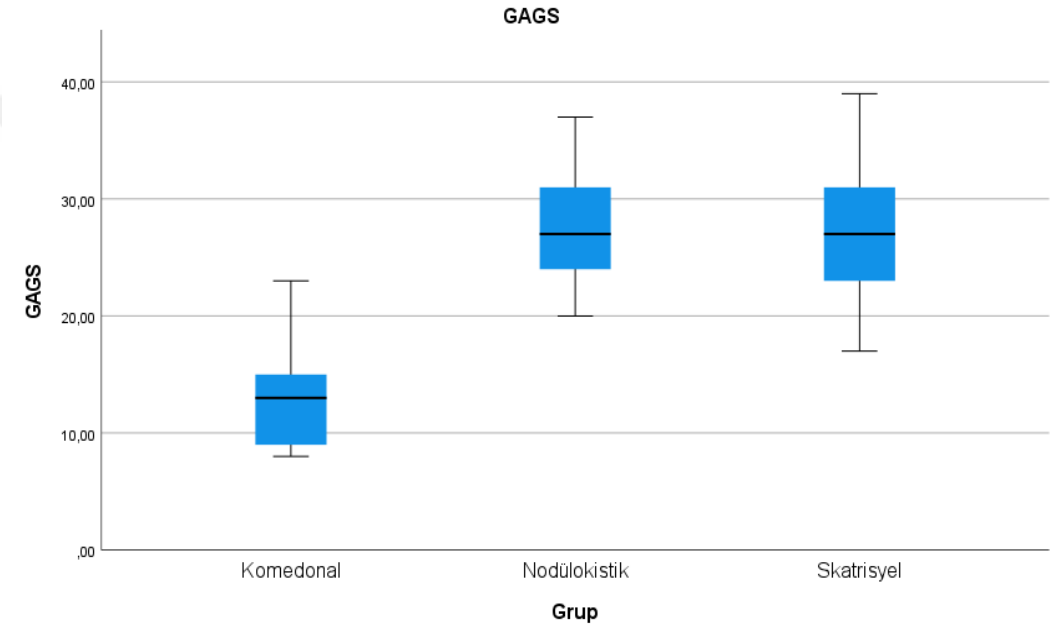
4.3. KLİNİK ŞİDDET SKORLARININ (GAGS VE ECCA) VE LEZYON DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ

Tablo 5. Akne hastalarının klinik şiddet skorlarının gruplarda karşılaştırılması

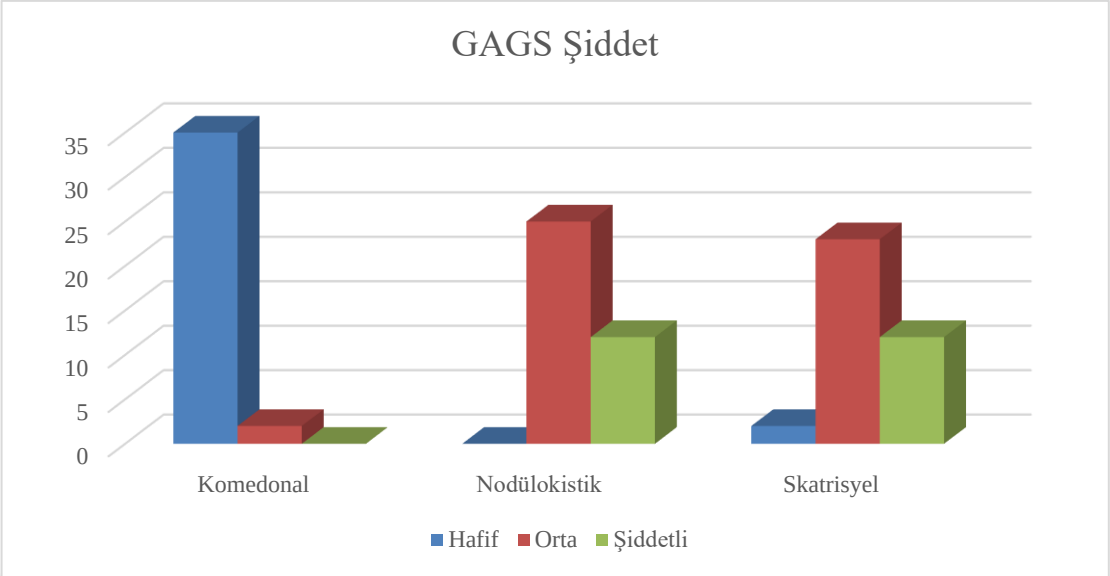
	Komedonal (n=37)	**Nodülokistik (n=37)**	**Skatrisyel (n=37)**	**p**	**p1**	**p2**	**p3**
GAGS Skor				0,001*	0,001	0,001	0,687
Medyan (IQR)	13 (9-15)	27 (24-31)	27 (23-31)				
min-max	8-23	20-37	10-39				
GAGS Şiddet				0,001	0,001	0,001	0,353
Hafif	35 (94,6)	0	2 (5,4)				
Orta	2 (5,4)	25 (67,5)	23 (62,2)				
Şiddetli	0	12 (32,4)	12 (32,4)				
Tutulum Bölgeleri							
Alın	24 (64,9)	27 (73,0)	26 (70,3)	0,743	0,451	0,619	0,797
Yanak	27 (73,0)	36 (97,3)	36 (97,3)	0,001	0,003	0,003	1,000
Burun	14 (37,8)	14 (37,8)	18 (48,6)	0,552	1,000	0,348	0,348
Çene	23 (62,2)	33 (89,2)	31 (83,8)	0,011	0,007	0,036	0,496
Göğüs/Sırt	15 (40,5)	23 (62,2)	22 (59,5)	0,126	0,063	0,104	0,812

*; Ki-kare testi p değeri, **; Kruskal Wallis H test; p1: Komedonal- Nodülokistik; p2: Komedonal- Skatrisyel; p3: Nodülokistik- Skatrisyel

GAGS skorları; komedonal akne grubunun medyan değeri 13 (9-15), nodülokistik akne grubunun medyan değeri 27 (24-31), skatrisyel akne grubunun medyan değeri 27 (23-31) olduğu görülmektedir. GAGS skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise post-hoc analizler yapılmış; komedonal grup ile hem nodülokistik (p1=0,001) hem de skatrisyel grup (p2=0,001) arasında fark anlamlıdır. Ancak nodülokistik ve skatrisyel gruplar arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 5).

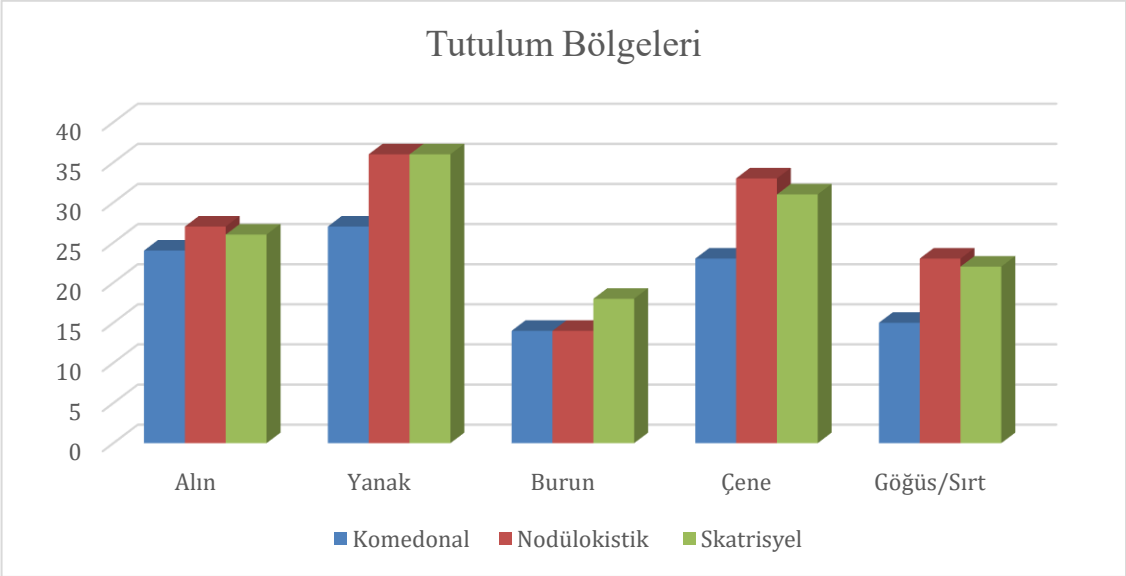


Şekil 3. Hasta gruplarında GAGS skorlarının istatistiksel incelemesi



Şekil 4. Hasta gruplarında GAGS şiddet sınıflandırması

GAGS şiddet sınıflandırmasına göre; komedonal akne grubunun %94,6'sı hafif şiddetteyken, nodülokistik grubun %67,5'i ve skatrisyel grubun %62,2'si orta şiddette, her iki grubun %32,4'ü ise şiddetli akne olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 5). GAGS şiddet sınıflandırmasına göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,001). Komedonal grup ile diğer iki grup arasında fark belirgindir (p1=0,001, p2=0,001), ancak nodülokistik ile skatrisyel grup arasında fark yoktur (p3=0,353).



Şekil 5. Hasta grupları ve tutulum bölgeleri ilişkisi

Tutulum bölgeleri açısından; alın, burun ve göğüs/sırt bölgelerinde gruplar arasındaki fark p>0,05 değeriyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5).

Yanak bölgesinde nodülokistik (%97,3) ve skatrisyel (%97,3) gruplarda tutulum oranı komedonal gruba (%73,0) göre anlamlı şekilde (p=0,008) daha yüksektir (Tablo 5).

Çene bölgesinde de benzer şekilde nodülokistik (%89,2) ve skatrisyel (%81,1) gruplarda tutulum oranı komedonal gruba (%62,2) göre anlamlı şekilde (p=0,016) daha fazladır (Tablo 5).

Tablo 6. Skatrisyel akne hastalarının skar parametreleri

	Skatrisyel (n=37)
ECCA	
Medyan (IQR)	140 (105-165)
min-max	45-410
Ice Pick Skar	26 (70,3)
Boxcar Skar	29 (78,4)
Rolling Skar	28 (75,7)
Yüzeysel Elastolizis	17 (45,9)
Hipertrofik Skar	3 (8,1)

Skatrisyel akne hastalarının ECCA skorunun medyan değerinin 140 (105-165) olduğu görülmektedir. Skar tiplerine bakıldığında; %70,3'ünde ice-pick skar, %78,4'ünde boxcar skar, %75,7'sinde rolling skar, %45,9'unda yüzeysel elastolizis ve %8,1'inde hipertrofik skar olduğu görülmektedir (Tablo 6).

4.4. SERUM TIMP-4 DÜZEYLERİNİN AKNE ALT TİPLERİ VE KONTROL GRUBU ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 7. TIMP-4 düzeylerinin akne ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

	TIMP-4		
	Medyan (IQR)	min-max	**p**
Grup			0,601
Akne (n=111)	14,6 (11,15-22,7)	0,43-128,8	
Kontrol (n=37)	14,3 (12,5-20,5)	9,89-105,43	

p: Mann Whitney u test

Tablo 7'de TIMP-4 düzeyleri akne hastaları (n=111) ile sağlıklı kontrol grubu (n=37) arasında karşılaştırılmıştır. TIMP-4 düzeylerinin akne grubunda medyan değerinin 14,6 (11,15-22,7) ve kontrol grubunda medyan değerinin 14,3 (12,5-20,5) olduğu görülmektedir. TIMP-4 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,601).

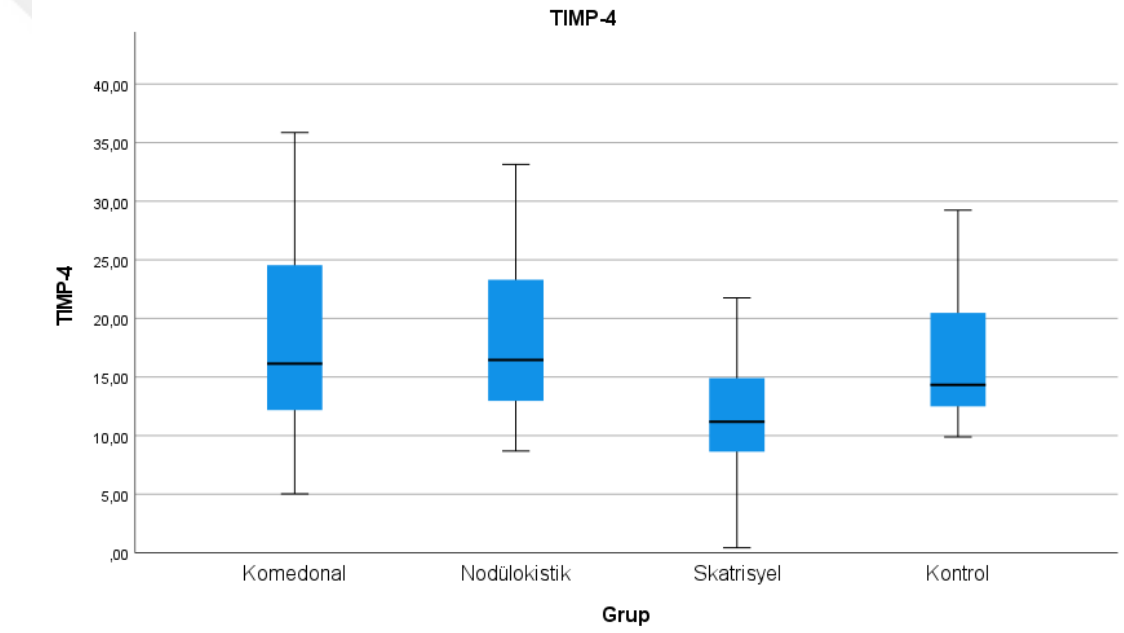
Tablo 8. TIMP-4 düzeylerinin gruplarda karşılaştırılması

	TIMP-4			**Komedonal**	**Nodülokistik**	**Skatrisyel**
	Medyan (IQR)	min-max	**p**			
Grup			0,001			
Komedonal	16,2 (12,2-24,6)	5,03-128,8				
Nodülokistik	16,5 (12,99-23,3)	8,69-117,3		0,620		
Skatrisyel	11,2 (8,6-14,9)	0,43-62,4		0,001	0,001	
Kontrol	14,3 (12,5-20,5)	9,89-105,43		0,604	0,310	0,005

p: Kruskal Wallis H test

TIMP-4 düzeylerinin komedonal akne grubu medyan değerinin 16,2 (12,2-24,6); nodülokistik akne grubu medyan değerinin 16,5 (12,99-23,3); skatrisyel akne grubu medyan değerinin 11,2 (8,6-14,9); kontrol grubu medyan değerinin 14,3 (12,5-20,5) olduğu görülmektedir. TIMP-4 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı (p=0,001) fark saptanmıştır (Tablo 8).

Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise post-hoc analizler yapılmış ve skatrisyel akne grubunun hem komedonal hem de nodülokistik gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük TIMP-4 düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (p=0,001). Ayrıca kontrol grubu ile skatrisyel grup arasındaki fark da anlamlı (p=0,005) bulunmuştur (Tablo 8).



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında TIMP-4 düzeyi karşılaştırılması

4.5. SERUM TIMP-4 DÜZEYLERİ İLE AKNE VE SKAR ŞİDDET SKORLARI ARASINDAKİ KORELASYON İLİŞKİLERİ

Tablo 9. Korelasyon analizi

Grup	TIMP-4 ↔ GAGS	
	r	p
Komedonal	-0,205	0,225
Nodülokistik	0,196	0,244
Skatrisyel	-0,093	0,583

p; Spearman, *p<0,05

TIMP-4 düzeyleri ile akne şiddetini gösteren GAGS skorları arasında üç grup için de p>0,05 değeriyle istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 10. Skatrisyel akne hastalarının korelasyon analizi

Grup	GAGS		ECCA	
	r	p	r	p
TIMP-4	-0,093	0,583	-0,136	0,422
ECCA	0,532	0,001		

p; Spearman, *p<0,05

TIMP-4 düzeyleri ne akne şiddeti (GAGS) ne de skar şiddeti (ECCA) ile doğrudan korelasyon göstermemektedir. Ancak ECCA ile GAGS arasındaki güçlü pozitif korelasyon (r=0,532; p=0,001) gözlenmiştir (Tablo 10).

4.6. SKATRİSYEL AKNEDE TIMP-4'ÜN BAĞIMSIZ ETKİSİ (GLM) VE TANISAL PERFORMANSI (ROC ANALİZİ)

Tablo 11. Genelleştirilmiş lineer model (GLM) ile serum TIMP-4 düzeyleri ile bağımsız değişkenlerin ilişkisi

Değişken	B	SE	95% CI	Wald χ^2	p
Komedonal	0,099	0,167	0,427/0,355	0,355	0,551
Nodülokistik	0,183	0,163	0,503/1,269	1,269	0,260
Skatrisyel	-0,346	0,162	-0,028/4,550	4,550	0,033
Kontrol (referans)	0				
Cinsiyet (erkek)	0,263	0,152	0,561/3,012	3,012	0,083
VKİ	-0,026	0,015	0,003/3,162	3,162	0,075
Alkol (var)	-0,340	0,421	0,485/0,652	0,652	0,419
Sigara (var)	-0,147	0,149	0,145/0,976	0,976	0,323
Omnibus test χ^2=17,955, df=7, p=0,012					

Çok değişkenli GLM analizinde TIMP-4 düzeylerini etkileyen faktörleri (grup, VKİ, cinsiyet, sigara, alkol) bağımsız olarak test etmek için yapılmıştır.

GLM analizinde model genel olarak anlamlı bulunmuştur (Omnibus χ^2=17,955, p=0,012).

Komedonal (B=0,099, p=0,551) ve nodülokistik (B=0,183, p=0,260) gruplarda TIMP-4 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek eğilim göstermektedir, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Skatrisyel grup ise kontrol grubuna göre daha düşük TIMP-4 düzeyleri göstermektedir (B=-0,346, p=0,033). Bu sonuçlar, skatrisyel akne grubunda TIMP-4 düzeylerinin düşük olduğunu desteklerken istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 11).

TIMP-4 düzeyleri VKİ arttıkça azalmaktadır (B=-0,026, p=0,075), ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 11).

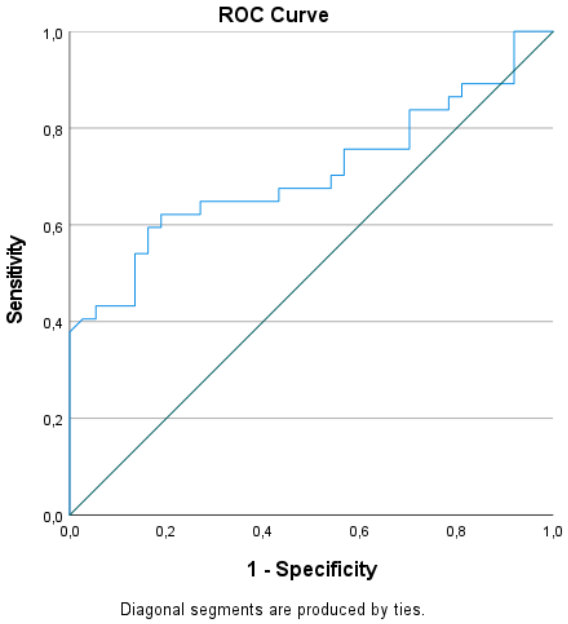
GLM analizinde, TIMP-4 düzeylerinin özellikle skatrisyel akne grubunda düşük olduğu ve bu farklılığın VKİ, cinsiyet gibi bireysel faktörlerden bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 12. TIMP-4 düzeylerinin skatrisyel akne hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı (ROC analizi)

Parametre	Cut-off	AUC	95% CI	p	Sensitivite	Spesifite
Grup(Skatrisyel)	11,99	0,706	0,584/0,828	0,002	62,2	81,1

*p<0,05

ROC analizi sonucunda TIMP4 düzeylerinin skatrisyel akne hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansı anlamlı bulunmuştur (AUC=0,706, %95 CI=0,584–0,828, p=0,002). Youden indeksi ile belirlenen optimal cut-off değeri 11,99 olup, bu noktada sensitivite %62,2, spesifite %81,1 olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).



Şekil 7. Serum TIMP-4 düzeyine ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, dünya çapında adolesan ve genç erişkin popülasyonun yaklaşık %80'ini etkileyen, pilosebase birimin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Güncel literatürde akne, yalnızca ergenlik dönemine özgü geçici ve kozmetik bir dermatolojik durum olarak değerlendirilmemektedir; aksine, yarattığı fiziksel morbidite ve uzun dönemli etkileri nedeniyle majör bir küresel halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (79). Hastalığın şiddeti bireyden bireye geniş bir yelpazede değişiklik gösterse de, uygun ve zamanında tedavi edilmeyen olgularda tablonun kalıcı doku hasarına ilerleme riski yüksektir.

Skarlar aknenin yaygın görülen komplikasyonudur ve hasta uygun tedaviyi aldığında bile oluşabilmektedir. Bazı skar tiplerinin hastaların %95'inde ortaya çıktığı ve %30'unda ise şiddetli skarlaşma olduğu bildirilmektedir (31). Çoğunlukla yüz bölgesinde yerleşen bu doku defektleri, yalnızca kozmetik bir sorun oluşturmakla kalmayıp hastaların yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Güncel literatür verileri; akne skarına sahip bireylerin benlik saygısında azalma, sosyal izolasyon eğilimi ve anksiyete gibi çeşitli psikososyal zorluklarla karşılaşabileceğini göstermektedir (80). Bu nedenle, skar gelişimini öngörebilmek ve hücresel patogenezine ışık tutabilmek klinik dermatolojinin öncelikli hedeflerinden biri olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızın temel amacı; akne vulgaris hastalarında serum TIMP-4 düzeylerinin klinik alt tipler ve skar gelişimi ile olan ilişkisini prospektif olarak incelemektir. Literatürde akne ve skar patogenezi geleneksel olarak farklı belirteçler üzerinden araştırılmış olsa da, dokuya spesifik bir molekül olan TIMP-4'ün klinik şiddetle olan ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamız, bu eksikliği gidermek ve akne skar patogenezinde rol oynayabilecek yeni potansiyel biyobelirteçleri belirlemek amacıyla tasarlanmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalara göre; akne vulgaris en sık 16-20 yaş grubunda görülmekte ve bu yaş grubu sonrası prevalansı azalmaktadır (31). Ülkemizde yapılan ve oral izotretinoin tedavisi alan hastalarda cildin nem, sebum ve elastikiyet değerlerini inceleyen bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 21,2±3,6 olarak saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da komedonal, nodülokistik, skatrisyel akne ve kontrol

gruplarının yaş medyanları sırasıyla 20, 21, 20 ve 23 yıl olarak bulunmuş olup, yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,132).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise; kadın hasta oranının komedonal grupta %91,9, nodülokistik grupta %78,4, skatrisyel grupta %70,3 ve kontrol grubunda %75,7 olduğu görülmüş olup, cinsiyet açısından da gruplar arası anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,129). Çalışmamızdaki bu yaş ve cinsiyet oranları, literatürde bildirilen genel poliklinik başvuru eğilimleriyle örtüşmektedir (31, 81). Kadın hastaların örneklemimizde daha fazla temsil edilmesi, ilgili literatürle uyumlu olarak kozmetik kaygılarla sağlık hizmetlerine erken dönemde başvurmaları ile açıklanabilir (30). Alt gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde dikkat çekici bir klinik eğilim göze çarpmaktadır: Komedonal akne gibi hastalığın daha hafif seyirli olduğu grupta erkek hasta oranı oldukça düşükken (%8,1), hastalığın inflamatuvar yükünün ve şiddetinin arttığı nodülokistik (%21,6) ve skatrisyel (%29,7) gruplarda erkek hastaların poliklinik başvurularının arttığı görülmüştür. Bu durum, kadın hastaların hastalığın erken ve hafif evrelerinde dermatolojik destek arayışına girdiklerini; erkek hastaların ise tedaviye başvurmayı genellikle nodüler lezyonlar veya kalıcı atrofik skarlar gibi klinik tablonun ağırlaştığı geç evrelere erteledikleri düşündürmektedir. Ayrıca, erkeklerde androjenik aktivitenin daha yoğun olmasının akneyi daha şiddetli ve skar bırakan formlara itebileceğini bildiren literatür verileri de bu gözlemi destekler niteliktedir (82). Tüm bu klinik ve davranışsal farklılıklara rağmen, istatistiksel analiz sonucunda çalışmamızdaki dört grup arasında yaş ve genel cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Vücut kitle indeksi (VKİ), hormonal mekanizmalar ve insülin direnci üzerinden akne patogenezine katkı sağlayabilecek potansiyel bir faktör olarak değerlendirilmekle birlikte, literatürde VKİ ile akne şiddeti arasındaki ilişkiye dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar yüksek VKİ ile artmış akne prevalansı ve şiddeti arasında pozitif bir ilişki bildirirken, diğerleri belirgin bir korelasyon saptamamıştır (83, 84). Çalışmamızda dört grubun VKİ medyan değerleri benzer bulunmuş olup gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,751). Benzer şekilde, sigara ve alkol kullanımının akne ve skar oluşumu üzerindeki etkileri de güncel literatürde tartışılmaktadır; bazı araştırmalar aktif sigara kullanımının

inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi artırarak akne şiddetini tetiklediğini öne sürerken, geniş epidemiyolojik çalışmalar doğrudan ve bağımsız bir ilişki saptamamıştır (84). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında sigara (p=0,812) ve alkol (p=0,796) kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. TIMP-4 gibi inflamatuvar ve matriks döngüsü ile ilişkili biyobelirteçlerin serum düzeyleri yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara gibi sistemik faktörlerden etkilenebildiğinden; araştırma gruplarımızın tüm bu demografik parametreler açısından homojen bir zemin sunması, elde ettiğimiz biyokimyasal sonuçların olası karıştırıcı (confounding) faktörlerden arındırıldığını ve çalışmamızın metodolojik güvenilirliğini kanıtlamaktadır.

Akne vulgaris etyopatogenezinde genetik faktörlerin belirleyici bir rol oynadığı ve birinci derece akrabalarında şiddetli akne öyküsü olan bireylerde hastalığın daha dirençli seyrettiği literatürde kabul görmektedir (85). Özellikle kalıcı doku hasarı açısından değerlendirildiğinde, güncel klinik araştırmalar ailede skar öyküsünün bulunmasının, hastanın kendisinde de skar gelişme riskini bağımsız olarak artıran güçlü prediktif faktörlerden biri olduğunu vurgulamaktadır (41). Bizim çalışmamızda da ailede akne vulgaris öyküsü pozitifliği; hastalığın en hafif formu olan komedonal grupta %35,1 iken, inflamatuvar yükün arttığı nodülokistik grupta %51,4'e ve doku yıkımının gerçekleştiği skatrisyel grupta ise en yüksek seviye olan %64,9'a ulaşmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda çalışma grupları arasında aile öyküsü pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmış olup (p=0,038); alt gruplar arası ikili karşılaştırmalarda bu farklılığın temel olarak klinik şiddetin iki uç spektrumunu temsil eden komedonal ve skatrisyel gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılıktan (p2=0,011) ileri geldiği tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu bulgular, literatürdeki genetik yatkınlık verileriyle tam bir uyum içindedir (85). Bu bulgular, ailevi yatkınlığı olan bireylerin abartılı inflamatuvar yanıta ve ekstraselüler matriks yıkımına daha eğilimli olduklarını, dolayısıyla skar gelişiminde genetik altyapının temel bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Akne vulgaris patogenezinde kalıcı doku hasarının gelişimi, inflamatuvar sürecin şiddeti ve süresi ile doğrudan ilişkilidir. Literatürde yer alan klinik çalışmalar, aktif hastalık süresinin uzamasının ve etkin tedaviye geç başlanmasının skar gelişimi açısından önemli faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir (86). Uzamış kronik

inflamasyonun, dermisteki kollajen yıkım sürecini uzatarak ekstraselüler matriksin fizyolojik onarım kapasitesini aştığı bildirilmektedir (44, 46). Bizim çalışmamızda da komedonal akne grubunda medyan hastalık süresi 3 (1-5) yıl iken; klinik tablonun şiddetlendiği nodülokistik grupta ve skarların geliştiği skatrisyel grupta bu sürenin 5 (4-8) yıla uzadığı tespit edilmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda hastalık süresi açısından çalışma grupları arasında anlamlı fark saptanmış olup (p=0,001); alt gruplar arası ikili karşılaştırmalarda bu farklılığın, komedonal grup ile inflamatuvar ve destrüktif süreçlerin ön planda olduğu nodülokistik (p1=0,001) ve skatrisyel (p2=0,001) gruplar arasındaki süresel artıştan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Literatür verileriyle örtüşen bu bulgular; hastalık süresinin uzamasıyla birlikte inflamatuvar kaskadın kronikleştiğini, matriks döngüsündeki yıkımın derinleştiğini ve uzamış doku hasarının skar formasyonuna zemin hazırlayan temel faktörlerden biri olduğunu desteklemektedir.

Akne vulgaris yönetiminde uluslararası güncel tedavi kılavuzları, hastalığın klinik şiddetine ve inflamatuvar yüküne göre basamaklı bir yaklaşım önermektedir. Hafif şiddetteki komedonal lezyonlarda topikal tedaviler ilk seçenek olarak değerlendirilirken; nodüler lezyonların varlığında veya doku hasarı riski taşıyan şiddetli formlarda sistemik antibiyotiklerin ve oral izotretinoinin tedavi rejimine eklenmesi standart bir klinik uygulamadır (87). Çalışmamızda hastaların geçmiş tedavi öyküleri incelendiğinde, bu klinik yaklaşımla uyumlu bir dağılım saptanmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıtın baskılanmasını gerektiren nodülokistik grupta sistemik antibiyotik (%43,2) ve sistemik retinoik asit (%21,6) kullanım oranlarının, komedonal gruba (%10,8 ve %13,5) kıyasla belirgin bir artış gösterdiği bulunmuştur. Benzer şekilde, doku yıkımının izlediği skatrisyel grupta da sistemik antibiyotik (%37,8) ve özellikle sistemik retinoik asit (%29,7) kullanımının en yüksek seviyelere ulaştığı saptanmıştır. Bu eğilim, klinik pratiğimizde hastalık şiddetlendikçe ve skar riski arttıkça topikal ajanlardan sistemik tedavilere doğru gerçekleşen kılavuzlarla uyumlu geçişi yansıtmaktadır.

Akne vulgariste hastalığın inflamatuvar yükünün ve klinik şiddetinin objektif olarak belirlenmesinde Global Akne Derecelendirme Sistemi uluslararası düzeyde yaygın olarak kullanılmaktadır (88). Çalışmamızda klinik şiddet skorları incelendiğinde, komedonal grubun medyan GAGS değeri 13 olarak saptanmış ve bu

gruptaki hastaların neredeyse tamamı hafif şiddetli akne kategorisinde yer almıştır. Buna karşılık, inflamatuvar kaskadın derinleştiği nodülokistik ve skatrisyel gruplarda klinik tablonun belirgin şekilde ağırlaştığı görülmüş olup, her iki grubun medyan GAGS skorları 27 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde komedonal grup ile nodülokistik ve skatrisyel grup arasındaki bu şiddet artışı anlamlı bulunurken, klinik açıdan dikkat çekici bulgularımızdan biri nodülokistik ve skatrisyel gruplar arasında akne şiddeti açısından istatistiksel farkın saptanmamış olmasıdır.

Anatomik tutulum bölgeleri değerlendirildiğinde ise alın, burun ve gövde tutulumları açısından gruplar arasında istatistiksel bir ayrım izlenmemiştir. Ancak inflamatuvar lezyonların yoğunlaştığı nodülokistik ve skatrisyel gruplarda, özellikle yanak ve çene bölgesi tutulumlarının komedonal gruba kıyasla anlamlı düzeyde daha yaygın olduğu görülmüştür. Yanak ve çene tutulumlarındaki bu yoğun artış, literatürde belirtildiği üzere inflamatuvar lezyonların hormonal duyarlılığı yüksek sebase bezlerin yoğun bulunduğu anatomik bölgelere yerleşme eğilimi göstermesiyle paralellik göstermektedir (89). Ayrıca, nodülokistik ve skatrisyel grupların total inflamatuvar lezyon yükleri açısından aynı klinik zemini paylaşmaları metodolojik olarak kıymetlidir. Bu klinik tablo, kalıcı skar gelişiminin yalnızca mevcut inflamasyonun şiddetiyle açıklanamayacağını ve sürecin ekstraselüler matriks onarım mekanizmalarındaki spesifik bir hücresel veya enzimatik sapmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Akne skarlarının morfolojik dağılımının ve şiddetinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen ECCA skorlaması, doku yıkımının niceliksel bir haritasını sunmaktadır (90). Çalışmamızdaki skatrisyel akne grubunun skar parametreleri spesifik olarak incelendiğinde, hastaların medyan ECCA skorunun 140 gibi yüksek bir seviyede olduğu hesaplanmıştır. Bu yüksek skor, çalışma örneklemimizde izlenen dermal matriks harabiyetinin klinik düzeyde oldukça ağır ve yaygın olduğunu doğrulamaktadır. Skar morfolojileri detaylı olarak değerlendirildiğinde; %70,3'ünde ice pick skar, %78,4'ünde boxcar skar, %75,7'sinde rolling skar görülmüştür. Yüzeysel elastolizis ve hipertrofik skar formasyonları ise bu hasta grubunda daha geri planda kalmıştır. Boxcar, rolling ve ice pick gibi anatomik olarak birbirinden oldukça farklı skar tiplerinin hastaların büyük bir kısmında eşzamanlı olarak bulunması, skar gelişim sürecinin tek tip bir kollajen yıkımından ibaret olmadığını göstermektedir.

Aksine bu morfolojik çeşitlilik; atrofik skarları derinliklerine ve mimarilerine göre sınıflandıran klasik literatür verileriyle uyumlu olarak, dermisin farklı derinliklerini ve farklı ekstraselüler matriks bileşenlerini aynı anda hedef alan heterojen ve kompleks bir patofizyolojik yıkım mekanizmasının varlığını desteklemektedir (31).

Çalışmamızın korelasyon analizlerinde, skatrisyel akne grubundaki hastaların klinik hastalık şiddeti ile skar şiddeti arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup, korelasyon katsayısı 0,532 olarak hesaplanmıştır. Önceki bölümlerde, nodülokistik ve skatrisyel grupların 27 medyan skoru ile tamamen benzer klinik şiddete sahip olmalarına rağmen yalnızca skatrisyel grupta kalıcı doku hasarı gelişmesinin, basit bir inflamasyon farkından ziyade onarım mekanizmalarındaki temel bir eksiklikten kaynaklanabileceğini belirtmiştik. Ancak elde ettiğimiz bu korelasyon, skar gelişimi için gerekli hücresel yatkınlık ve onarım defekti mevcut olduğunda, ortaya çıkacak doku yıkımının yaygınlığını ve derinliğini belirleyen en önemli faktörün yine aktif inflamatuvar lezyonların şiddeti olduğunu göstermektedir. Literatürde de inflamatuvar sitokinlerin, doku yıkımından sorumlu matriks metalloproteinaz enzimlerinin düzeyini lezyon şiddetiyle orantılı olarak artırdığı bildirilmektedir (46). Dolayısıyla bulgularımız, skara yatkınlığı olan bireylerde inflamasyonun erken ve etkin bir şekilde baskılanmasının, matriks yıkımını sınırlandırmak açısından en temel klinik yaklaşım olması gerektiğini desteklemektedir.

Akne vulgaris patogenezinde doku bütünlüğünün korunması, matriks metalloproteinazlar ile bunların fizyolojik doku inhibitörleri arasındaki hassas dengenin sürdürülmesine bağlıdır. TIMP ailesinin diğer üyeleri vücutta yaygın bir dağılım sergilerken, TIMP-4'ün dokuya özgü daha kısıtlı bir ekspresyon paterni sunması; akne gibi deriye sınırlı inflamatuvar süreçlerde doku hasarını öngören daha hassas bir belirteç olma potansiyelini desteklemektedir (6, 76). Yakın zamanda Zheng ve arkadaşları tarafından insan plazma proteomu ve genom çapında ilişkilendirme verilerinin entegre edildiği geniş çaplı bir çalışmada, plazma TIMP-4 düzeylerindeki genetik artışın genel akne vulgaris riskiyle pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (78). Bu güncel literatür verileriyle uyumlu olarak, çalışmamızda da inflamatuvar sürecin aktif olduğu ancak kalıcı doku yıkımının henüz gelişmediği komedonal ve nodülokistik akne gruplarında serum TIMP-4 medyan değerleri sırasıyla 16,2 ve 16,5

ile sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bir seviyede konumlanma eğilimi göstermiş olsa da, bu yükseklik istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Ancak çalışmamızın literatüre sunduğu bulgu, kalıcı doku harabiyetinin gerçekleştiği skatrisyel akne alt grubuna geçildiğinde ortaya çıkmaktadır. Skatrisyel grupta medyan TIMP-4 düzeyi, diğer akne gruplarından ve sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ayrılarak 11,2 seviyesine düşüş sergilemiştir. Sadece akne ve kontrol havuzları genel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmaması, bu enzimatik çöküşün genel akne patogenezine değil, spesifik olarak skar gelişim sürecine özgü olduğunu düşündürmektedir. Bu klinik tablo; aktif inflamasyon evresinde dokuyu korumak amacıyla regüle edilen veya akneye yatkınlık zemininde yükselen TIMP-4 yanıtının, skara gidiş sürecinde yetersiz kalarak tükendiğini desteklemektedir. Sonuç olarak bulgularımız, skatrisyel aknede matriks yıkımını fizyolojik olarak sınırlaması beklenen bu inhibitör kalkanın çöktüğünü ve enzimatik yıkımın önündeki bariyerin kalkmasının skar gelişimine zemin hazırlayan bir biyokimyasal faktör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdan elde edilen korelasyon analizleri değerlendirildiğinde, TIMP-4 düzeyleri ile hastalık şiddetini yansıtan GAGS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca skatrisyel akne grubunda da TIMP-4 düzeyleri ile skar şiddetini belirten ECCA skorları arasında doğrusal bir korelasyon izlenmemiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki göstermeyen bu sonuçlar, patofizyolojik bir perspektifle incelendiğinde ekstraselüler matriks onarım mekanizmalarında literatürde tanımlanan MMP-TIMP komplekslerinin 1:1 stokiyometrik “eşik değer” dinamiğini destekler niteliktedir (75). Bu biyokimyasal dinamik göz önüne alındığında; TIMP-4 gibi koruyucu bir inhibitörün eksikliği skarlaşma sürecinin başlaması için gerekli hücresel zemini hazırlamakta, ancak doku yıkımı bir kez tetiklendikten sonra ortaya çıkacak hasarın derinliği inhibitör seviyesinden bağımsız bir şekilde ilerlemektedir. Bu aşamadan sonra kalıcı doku hasarının şiddetini belirleyen asıl faktörün mevcut inflamatuvar yük olduğu düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda skatrisyel grupta GAGS ve ECCA skorları arasında saptanan pozitif korelasyon da bu biyokimyasal mekanizmayı doğrulamakta ve atrofik skar şiddetinin, doğrudan doğruya hastanın inflamasyon dozuyla ilişkili olarak arttığını kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz biyokimyasal farklılıkların hastaların bireysel özelliklerinden bağımsız olup olmadığını test etmek amacıyla uygulanan çok değişkenli genelleştirilmiş lineer model analizi, TIMP-4 düzeylerini etkileyebilecek potansiyel karıştırıcı faktörleri dışlayarak sonuçlarımızın metodolojik gücünü artırmıştır. Oluşturulan istatistiksel model genel olarak anlamlı bulunmuş olup; vücut kitle indeksi, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı gibi sistemik değişkenler modele dahil edildiğinde, skatrisyel akne grubundaki düşük TIMP-4 düzeylerinin istatistiksel anlamlılığını koruduğu tespit edilmiştir (B=-0,346, p=0,033). Analizde vücut kitle indeksi arttıkça TIMP-4 düzeylerinde bir azalma eğilimi izlense de bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaşmamıştır. Bu çok değişkenli analiz sonuçları, skatrisyel grupta saptanan düşük TIMP-4 düzeylerinin incelenen demografik değişkenlerden bağımsız olduğunu göstermekte olup; söz konusu enzimatik farklılığın skar patogenezinde rol oynayan özgül bir faktör olabileceğini desteklemektedir. Sonuç olarak, skatrisyel grupta saptanan TIMP-4 düşüklüğü; deride kollajen bütünlüğünden sorumlu olan ekstraselüler matriksin enzimatik koruma kalkanının yitirildiğini göstermektedir. Bu koruyucu kalkanın yokluğunda, inflamatuvar süreçte salınan yıkıcı enzimler bir engelle karşılaşmaksızın dermal kollajen liflerini tahrip etmekte ve klinik düzeyde karşımıza atrofi ile karakterize skar morfolojileri çıkmaktadır (72, 77).

Biyobelirteç çalışmalarının nihai klinik hedefi, hücresel düzeyde saptanan bu patofizyolojik sapmaların günlük hekim pratiğinde kullanılabilir objektif ölçütlere dönüştürülmesidir. Bu amaçla çalışmamızda gerçekleştirilen ROC analizi sonucunda, serum TIMP-4 düzeylerinin skatrisyel akne hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etme performansının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Analiz sonucunda belirlenen 11,99 optimal kesme değerinde, testin sensitivitesi %62,2 ve spesifitesi %81,1 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, klinik pratikte şiddetli akne tablosuyla başvuran bir hastada serum TIMP-4 düzeyinin bu değerin altında saptanmasının, hastanın yüksek skar gelişme riski taşıdığına dair güçlü bir uyarıcı sinyal olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla TIMP-4, atrofik skar riskini öngörmede ve agresif sistemik tedavilere erken başlama kararını desteklemede umut verici, non-invaziv bir biyobelirteç adayı olarak literatüre sunulmaktadır.

Skatrisyel akne grubunda saptanan belirgin TIMP-4 düşüklüğü, yalnızca pasif bir inhibitör eksikliği olarak değil, aynı zamanda matriks döngüsünde aktif bir dengesizliğin göstergesi olarak yorumlanabilir. Yani, fizyolojik koşullarda TIMP'ler, matriks metalloproteinazların (özellikle MMP-1, MMP-3 ve MMP-9) kollajen ve elastin yıkımını sınırlayarak doku bütünlüğünü korur. TIMP-4 düzeyindeki azalma, bu enzimlerin inhibisyonunun ortadan kalkmasına ve kontrolsüz proteolitik aktiviteye yol açarak dermal matriksin geri dönüşümsüz hasarına zemin hazırlayabilir.

Nodülokistik ve skatrisyel grupların benzer klinik şiddete sahip olmalarına rağmen yalnızca skatrisyel grupta TIMP-4 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük bulunması, skar gelişiminin yalnızca inflamasyonun şiddetiyle açıklanamayacağını göstermektedir. Bu bulgu, skar patogenezinde belirleyici faktörün inflamatuvar yükten ziyade, dokunun bu inflamatuvar hasara karşı geliştirdiği onarım kapasitesi olduğunu düşündürmektedir.

Akne patogenezinde erken/inflamatuvar fazda TIMP-4 düzeyleri dokuyu korumaya yönelik kompansatuvar bir yanıt olarak korunmakta veya artış eğilimi göstermektedir. Skar gelişimine ilerleyen olgularda ise bu yanıt yetersiz kalmakta veya tükenmekte, bunun sonucunda MMP aktivitesi baskılanamamakta ve geri dönüşümsüz matriks yıkımı gerçekleşmektedir.

Skatrisyel grupta gözlenen TIMP-4 düşüklüğünün altında yatan mekanizmalar arasında kronik inflamasyon sürecinde inhibitörün artmış tüketimi, genetik ekspresyon farklılıkları veya proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla TIMP sentezinin baskılanması yer alabilir. Bu durum, sadece sonuç değil, aynı zamanda devam eden bir patolojik sürecin göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birinci kısıtlılığımız, örneklem büyüklüğümüzün istatistiksel olarak yeterli olmakla birlikte tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle daha geniş popülasyonları temsil etme konusundaki sınırlılığıdır. İkinci olarak, TIMP-4 düzeyleri yalnızca serum üzerinden ölçülmüş olup, doku örneklerinde biyopsi ile eş zamanlı ölçümlerin yapılamamış olması, serum-doku korelasyonunun tam olarak değerlendirilmesine engel olmuştur. Son olarak, çalışmamızın kesitsel tasarımı nedeniyle TIMP-4 düzeylerinin zaman içindeki değişimi ve tedaviden sonraki seyri izlenememiştir.

Çalışmamızın literatüre sunduğu en özgün değer, akne vulgaris hastalarında serum TIMP-4 düzeylerini klinik alt tipler ve skar varlığı ile ilişkilendiren, ilk prospektif araştırma olmasıdır. Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara kullanımı gibi biyokimyasal düzeyleri etkileyebilecek sistemik faktörler açısından tam bir homojenlik sunması, elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır. ROC analizi ile bir cut-off değeri belirlenmiş olması, çalışmamızın klinik pratikte uygulanabilir bir veri sunmasını sağladığı gibi, gelecekte çok merkezli ve geniş hasta grupları ile daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ışık tutmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akne vulgaris tanılı hastalarda serum TIMP-4 düzeylerinin; hastalığın farklı klinik alt tipleri, inflamatuvar şiddeti ve skar gelişimi ile olan potansiyel ilişkisi bu çalışma kapsamında literatürde ilk kez ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen komedonal akne, nodülokistik akne, skatrisyel akne ve sağlıklı kontrol gruplarının; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ile sigara ve alkol kullanımı gibi sistemik parametreler açısından benzer dağılım sergilediği görülmüştür. Gruplar arasında bu değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmaması, elde edilen biyokimyasal sonuçların karıştırıcı faktörlerden arındırılmış olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın en temel bulgusu olarak; skatrisyel akne grubunda saptanan medyan serum TIMP-4 düzeyi, hem diğer akne alt gruplarından hem de sağlıklı kontrol bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum, doku bütünlüğünü korumakla görevli olan bu inhibitörün eksikliğinin, akne sürecinde atrofik skar gelişimine zemin hazırlayan kritik bir biyokimyasal basamak olduğunu desteklemektedir.

Klinik veriler analiz edildiğinde; aile öyküsünün bulunmasının ve aktif hastalık süresinin beş yılın üzerine çıkmasının, skar gelişim riskini belirgin şekilde artıran bağımsız risk faktörleri arasında yer aldığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, genetik yatkınlığın ve kronik inflamasyon süresinin skar patogenezindeki belirleyici etkisini vurgulamaktadır.

Hastalığın inflamatuvar yükünü yansıtan Global Akne Derecelendirme Sistemi skorları incelendiğinde; nodülokistik ve skatrisyel grupların tamamen benzer klinik şiddete sahip olduğu görülmüştür. Ancak bu benzer inflamasyon düzeyine rağmen düşük TIMP-4 seviyelerinin sadece skatrisyel grupta saptanması; skar formasyonunun yalnızca lezyon şiddetiyle değil, bireyin onarım mekanizmalarındaki enzimatik yetersizlikle ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır.

Skatrisyel akne grubunda, aktif akne şiddeti ile skar yaygınlığını belirleyen ECCA skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, skara genetik

veya enzimatik olarak yatkın bireylerde, mevcut inflamasyon ne kadar şiddetliyse ortaya çıkacak doku yıkımının da o derece ağır olacağını göstermektedir.

Serum TIMP-4 düzeylerinin skatrisyel akne varlığını öngörmedeki başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yapılan analizler sonucunda belirlenen 11,99 ng/ml kesme değeri; yüksek skar riski taşıyan hastaların erken dönemde belirlenmesinde ve tedavi stratejilerinin agresifleştirilmesinde klinik bir referans noktası olarak literatüre sunulmaktadır.

Bu çalışma ile elde edilen veriler ışığında; gelecekte yapılacak araştırmalarda serum düzeylerinin yanı sıra aktif akne lezyonlarından alınacak doku biyopsilerinde TIMP-4 ekspresyonunun incelenmesi, molekülün bölgesel hasar üzerindeki etkisini daha net ortaya koyacaktır. Ayrıca, TIMP-4 düzeylerinin sistemik izotretinoin gibi skar önleyici tedaviler sonrasındaki değişimini uzun dönemli izleyen çalışmaların yapılması, bu biyobelirtecin terapötik bir hedef olarak potansiyelini aydınlatacaktır. Farklı skar morfolojilerini ve daha geniş örneklem gruplarını kapsayan çok merkezli araştırmalar, akne patogenezindeki enzimatik dengesizliklerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhu Z, Zhong X, Luo Z, Liu M, Zhang H, Zheng H, Li J. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis. Br J Dermatol. 2025;192(2):228-237.

2. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Stein Gold LF, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945-73.e33.

3. Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, Chavda R, Harper J, Hebert A, Lain E, Layton A, Rocha M, Weiss J, Dréno B. Evaluation of psychological well-being and social impact of atrophic acne scarring: a multinational, mixed-methods study. JAAD Int. 2021;6:43-50.

4. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004;22(5):360-366.

5. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. J Dermatolog Treat. 2021;32(3):277-285.

6. Coates-Park S, Rich JA, Stetler-Stevenson WG, Peeney D. The TIMP protein family: diverse roles in pathophysiology. Am J Physiol Cell Physiol. 2024;326(3):C917-C934.

7. Sakamuri SSVP, Watts R, Takawale A, Wang X, Hernandez-Anzaldo S, Bahitham W, Fernandez-Patron C, Lehner R, Kassiri Z. Absence of tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP4) ameliorates high fat diet-induced obesity in mice due to defective lipid absorption. Sci Rep. 2017;7(1):6210.

8. Di Maggio G, Confalonieri P, Salton F, Trotta L, Ruggero L, Kodric M, Geri P, Hughes M, Bellan M, Gilio M, Lerda S, Baratella E, Confalonieri M, Mondini L, Ruaro B. Biomarkers in systemic sclerosis: an overview. Curr Issues Mol Biol. 2023;45(10):7775-7802.

9. Ju R, Ying Y, Zhou Q, Cao Y. Exploring genetic drug targets in acne vulgaris: a comprehensive proteome-wide Mendelian randomization study. J Cosmet Dermatol. 2024;23(12):4223-4229.

10. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. Int J Womens Dermatol. 2017;3(2):71-76.

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

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

13. 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.

14. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-792.

15. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32 Suppl 2:5-14.

16. Kistowska M, Meier B, Proust T, Feldmeyer L, Cozzio A, Kuendig T, Contassot E, French LE. Propionibacterium acnespromotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2015;135(1):110-118.
17. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Arch Dermatol Res. 2019;311(5):337-349.

18. Xu W, Sinaki DG, Tang Y, Chen Y, Zhang Y, Zhang Z. Acne-induced pathological scars: pathophysiology and current treatments. Burns Trauma. 2024;12:tkad060.

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

20. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):812-819.

21. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:371-388.

22. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, eds. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019:1391-1418.

23. Thiboutot DM, Dréno B, Layton A. Acne vulgaris. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018:588-603.

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

25. Zaenglein AL. Acne vulgaris. N Engl J Med. 2018;379(14):1343-1352.

26. Zeichner JA. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options. J Drugs Dermatol. 2016;15(1 Suppl 1):s11-s16.

27. Dréno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, Leyden J. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29 Suppl 4:3-11.

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

29. Hafsi W, Arnold CW, Kassir M. Acne conglobata. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

30. Dréno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: physiological and psychological considerations and management. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(10):1185-1194.

31. Sarıcaoğlu H, Ünal İ, Karaman G, Ferahbaş Kesikoğlu A, Karadağ AS, Sıkar Aktürk A, ve ark. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018:5-330.

32. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):156-162.

33. 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):416-418.

34. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, Auffret N, Moyse D, Ballanger F, Revuz J. Development and evaluation of a global acne severity scale (GEA scale) suitable for France and Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(1):43-48.

35. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. JAMA. 2021;326(20):2055-2067.

36. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, Galadari I, Ganceviciene R, Ilter N, Kaegi M, Kemeny L, López-Estebaranz JL, Massa A, Oprica C, Sinclair W, Szepietowski JC, Dréno B. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(9):1480-1490.

37. Liu L, Xue Y, Chen Y, Chen T, Zhong J, Shao X, Chen J. Prevalence and risk factors of acne scars in patients with acne vulgaris. Skin Res Technol. 2023;29(6):e13386.

38. Jennings T, Duffy R, McLarney M, Renzi M, Heymann WR, Decker A, Lawrence N. Acne scarring-pathophysiology, diagnosis, prevention and education: part I. J Am Acad Dermatol. 2024;90(6):1123-1134.

39. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Pastore F, Monfrecola G. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. Dermatol Res Pract. 2010;2010:893080.

40. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin Exp Dermatol. 1994;19(4):303-308.

41. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the United States. J Drugs Dermatol. 2017;16(2):97-102.

42. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne scarring—pathogenesis, evaluation, and treatment options. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(9):12-23.

43. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. J Dermatol Sci. 2013;72(3):206-217.

44. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Farrell 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.

45. 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.

46. 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):1691-1699.

47. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001;45(1):109-117.

48. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzos G. Acne scarring management: systematic review and evaluation of the evidence. Am J Clin Dermatol. 2018;19(4):459-477.

49. Jfri A, Alajmi A, Alazemi M, Ladha MA. Acne scars: an update on management. Skin Therapy Lett. 2022;27(6):6-9.

50. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(4):235-243.

51. Clark AK, Saric S, Sivamani RK. Acne scars: how do we grade them? Am J Clin Dermatol. 2018;19(2):139-144.

52. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. Dermatol Surg. 2006;32(12):1458-1466.
53. Dréno B, Khammari A, Orain N, Noray C, Mérial-Kieny C, Méry S, Nocera T. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. Dermatology. 2007;214(1):46-51.

54. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Richard Thomas D, Sapra S, Lynde C, Poulin Y, Gulliver W, Sebaldt RJ. Development and validation of a scale for acne scar severity (SCAR-S) of the face and trunk. J Cutan Med Surg. 2010;14(4):156-160.

55. Lacarrubba F, Verzì AE, Tedeschi A, Catalfo P, Nasca MR, Micali G. Clinical and ultrasonographic correlation of acne scars. Dermatol Surg. 2013;39(11):1683-1688.

56. Petukhova TA, Foolad N, Prakash N, Shi VY, Sharon VR, O'Brecht L, Ali IA, Feldstein S, Halls J, Wang Q, Li CS, Sivamani RK. Objective volumetric grading of postacne scarring. J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):229-231.

57. Petit L, Zugaj D, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Tan J, Torres V, Layton AM, Martel P. Validation of 3D skin imaging for objective repeatable quantification of severity of atrophic acne scarring. Skin Res Technol. 2018;24(4):542-550.

58. Miao L, Ma Y, Liu Z, Ruan H, Yuan B. Modern techniques in addressing facial acne scars: a thorough analysis. Skin Res Technol. 2024;30(2):e13573.

59. Boen M, Jacob C. A review and update of treatment options using the acne scar classification system. Dermatol Surg. 2019;45(3):411-422.

60. Monheit GD, Chastain MA. Chemical and mechanical skin resurfacing. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018:2493-2508.

61. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, Brody HJ; International Peeling Society. Basic chemical peeling: superficial and medium-depth peels. J Am Acad Dermatol. 2019;81(2):313-324.

62. Agarwal N, Gupta LK, Khare AK, Kuldeep CM, Mittal A. Therapeutic response of 70% trichloroacetic acid CROSS in atrophic acne scars. Dermatol Surg. 2015;41(5):597-604.

63. Tam C, Khong J, Tam K, Vasilev R, Wu W, Hazany S. A comprehensive review of non-energy-based treatments for atrophic acne scarring. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:455-469.

64. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: a split-face clinical and histologic comparison. J Cosmet Dermatol. 2018;17(1):73-83.

65. Cachafeiro T, Escobar G, Maldonado G, Cestari T, Corleta O. Comparison of nonablative fractional erbium laser 1,340 nm and microneedling for the treatment of atrophic acne scars: a randomized clinical trial. Dermatol Surg. 2016;42(2):232-241.

66. Sadick NS, Cardona A. Laser treatment for facial acne scars: a review. J Cosmet Laser Ther. 2018;20(7-8):424-435.

67. Sapra S, Stewart JA, Mraud K, Schupp R. A Canadian study of the use of poly-L-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring. Dermatol Surg. 2015;41(5):587-594.

68. Tahiliani S, Mysore V, Ganjoo A, Udare S, Rajendran SC, Reddy R, Rathore VS, Bhatia S, Verma S, Katke V, Patil CY. Practical aspects of acne scar management: ASAP 2024. Cureus. 2024;16(3):e55897.

69. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. Adv Drug Deliv Rev. 2016;97:4-27.

70. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015;4(3):119-136.

71. Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular matrix and dermal fibroblast function in the healing wound. Adv Wound Care (New Rochelle). 2016;5(3):119-136.

72. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, Martinez-Avila N, Martinez-Fierro ML. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. Int J Mol Sci. 2020;21(24):9739.

73. Feng Y, Li J, Mo X, Ju Q. Macrophages in acne vulgaris: mediating phagocytosis, inflammation, scar formation, and therapeutic effects. Front Immunol. 2024;15:1355455.

74. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ Res. 2003;92(8):827-839.

75. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. Biochim Biophys Acta. 2010;1803(1):55-71.

76. Melendez-Zajgla J, Del Pozo L, Ceballos G, Maldonado V. Tissue inhibitor of metalloproteinases-4. The road less traveled. Mol Cancer. 2008;7:85.

77. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. Matrix Biol. 2015;44-46:247-254.

78. Xu D, Yang X, Wu W, Yang J. Identification of novel protein biomarkers and drug targets for acne vulgaris by integrating human plasma proteome with genome-wide association data. J Inflamm Res. 2024;17:4431-4441.

79. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolesc Health Med Ther. 2016;7:13-25.

80. Tunca M, Balik ZB, Uncu HB, Botsali A. Stigmatization and psychosocial burden in acne patients. J Cosmet Dermatol. 2025;24(2):e16678.

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

82. Kaushik M, Gupta S, Mahendra A. A morphological study of acne scarring and its relationship between severity and treatment of active acne. J Cutan Aesthet Surg. 2017;10(4):212-218.

83. Stewart TJ, Bazergy C. Hormonal and dietary factors in acne vulgaris versus controls. Dermatoendocrinol. 2018;10(1):e1442160.

84. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474-485.

85. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. Dermatology. 2006;212(2):145-149.

86. Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. Am J Clin Dermatol. 2001;2(3):135-141.

87. Thiboutot D, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2018;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1.

88. Lee EJ, Huh CH. A comprehensive review of the acne grading scale in 2023. Ann Dermatol. 2024;36(2):65-73.

89. Mogaddam MR, Ardabili NS, Maleki N, Soflaee M. Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris. Biomed Res Int. 2014;2014:474108.

90. Zhang X, Xie Y, Zhou M, Liu Y, Zeng R. Choosing the right outcome measures for acne scar research: a guide for clinicians. Clin Exp Dermatol. 2025;50(8):1496-1507.