

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ KULLANAN AKNE VULGARİS  
HASTALARINDA DERİ SEBUM, NEM VE ELASTİKİYET ÖLÇÜMLERİNDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. GÜLLÜ GENÇEBAY**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. SERVER SERDAROĞLU**

**İSTANBUL-2019**



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİ KULLANAN AKNE VULGARİS  
HASTALARINDA DERİ SEBUM, NEM VE ELASTİKİYET ÖLÇÜMLERİNDEKİ  
DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. GÜLLÜ GENÇEBAY**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. SERVER SERDAROĞLU**

**İSTANBUL-2019**

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Güllü GENCEBAY

## İTHAF

Bu çalışmayı hayatımın her anında beni destekleyen ablam *Şirin Esat* 'a ve doktor olmamda beni yüreklendiren ve her daim yanımda olan değerli aileme ithaf ediyorum.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle üzerimde büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. *Server SERDAROĞLU* olmak üzere sayın hocalarım Prof. Dr. *Yalçın TÜZÜN*, Prof. Dr. *Ertuđrul Hasbi AYDEMİR*, Prof. Dr. *Burhan ENGİN*, Doç. Dr. *Zekayi KUTLUBAY* ve Uz. Dr. *Özge AŐKIN*'a ve birlikte çalışma fırsatımız olmasa da engin bilgilerinden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. *Cem MAT*'a teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Burada geçirmiş olduğum birbirinden güzel yıllar boyunca beraber çalıştığım, her daim desteklerini hissettiğim başta Dr. *Çiđdem OBA KAYMAZ*, Dr. *Defne ÖZKOCA*, Dr. *Sera YÜCESOY* ve Dr. *Dursun Dorukhan ALTINIŐIK* olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tecrübeleriyle üzerimde emekleri büyük olan sevgili kıdemlilerim Uz. Dr. *Emine ERKAN*, Uz. Dr. *Uđur ÇELİK* ve Uz. Dr. *Orkhan BAİRAMOV*'a ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Son olarak tüm yaşamım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen ve bu noktaya gelmemde en büyük pay sahibi değerli aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Güllü GENÇEBAY

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
İTHAF .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji.....	2
2.4. Etyoloji ve Patogenez .....	3
2.5. Deri Sebum, Nem ve Elastikiyeti .....	6
2.6. Histopatoloji.....	7
2.7. Klinik Özellikler .....	8
2.8. Tedavi .....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	12
3.1. Olgular.....	12
3.2. Derinin Sebum, Nem ve Elastikiyet Değerlerinin Ölçümü.....	12
3.3. İstatistiksel Analiz .....	12
4. BULGULAR .....	13
4.1. Hastalara Ait Bulgular.....	13
4.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sebum Değerlerine Ait Sonuçlar.....	14
4.3. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Nem Değerlerine Ait Sonuçlar.....	15
4.4. Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Elastikiyet Değerlerine Ait Sonuçlar.....	16
5. TARTIŞMA .....	18

<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>21</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>22</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>31</b>





## KISALTMALAR LİSTESİ

- CD** : Yüzey farklılaşma antijeni
- DHEA** : Dihidroepiandrosteron
- DHEAS** : Dihidroepiandrosteron sülfat
- DHT** : Dihidrotestosteron
- GM-CSF** : Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
- IGF** : İnsülin benzeri büyüme faktörü
- IL** : İnterlökin
- LH** : Lüteinleştirici hormon
- NF** : Nükleer faktör
- TH** : T yardımcı
- TLR** : Toll benzeri reseptör
- TNF** : Tümör nekroz faktör

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hastaların sebum, nem ve elastikiyet değerlerine göre deri tipleri .....	13
<b>Tablo 2.</b> Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası sebum değerlerinin Karşılaştırılması .....	14
<b>Tablo 3.</b> Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sebum Değerleri.....	14
<b>Tablo 4.</b> Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nem değerlerinin Karşılaştırılması .....	15
<b>Tablo 5.</b> Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nem değerleri .....	15
<b>Tablo 6.</b> Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası elastikiyet değerlerinin karşılaştırılması .....	16

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Akne vulgaris hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası deri sebum, nem ve elastikiyet değerleri .....	17
---	----

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada akne vulgaris tanılı hastalarda yüz bölgesinde deri sebum, nem ve elastikiyet değerlerinin sistemik isotretinoin tedavisi ile değişiklik oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine Haziran 2012- Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran, dermatolojik muayene ile akne vulgaris tanısı konularak sistemik isotretinoin tedavisi başlanan ve 6 ay tedavisi tamamlanmış 20 kadın, 15 erkek hasta çalışmaya alındı. Non-invaziv bir yöntem olan “*Soft Plus Skin Analyses System*” isimli cihaz ile derinin sebum, nem ve elastikiyet değerlerinin ölçümü tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 6.ayda yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam hasta sayısı üzerinden bakıldığında her iki cinsiyet için tedavi öncesi sebum değerleri 5-100 arasında ölçülürken, ortalama  $75.8 \pm 28.0$  olarak saptandı. Tedavi sonrası ise sebum değerleri 1-98 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $48.4 \pm 31.8$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası sebum değerindeki azalma %36 olarak bulundu. Tedavi öncesi nem değerleri 9-77.5 arasında ölçülürken, ortalama  $34.6 \pm 14.6$  olarak saptandı. Tedavi sonrası nem değerleri ise 4.8-100 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $62.4 \pm 28.6$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Tedavi sonrası nem değerindeki artış %79 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi elastikiyet değerlerine bakıldığında elastikiyet 28-50 arasında ölçülürken, ortalama  $40.4 \pm 5.5$  olarak saptandı. Tedavi sonrası ise elastikiyet değerleri 20-50 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $37.5 \pm 8.2$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p = 0.1$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma ile akne vulgaris tedavisinde kullanılan oral isotretinoinin sebum düzeylerinde %36 oranında azalma sağladığı, nem değerinde ise %79 oranında artış sağladığı tespit edildi. Tedaviyle elastikiyet değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Sebum ve nem değişikliğinin elastikiyeti etkilemediği gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** Akne, isotretinoin, sebum, nem, elastikiyet

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to determine the change in facial skin sebum, hydration and elasticity of acne vulgaris patients after being treated with systemic isotretinoin.

**Method:** Patients who were diagnosed with acne vulgaris and who received systemic isotretinoin treatment for 6 months in Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Dermatology between June 2012 and May 2017 were included in this study, 20 of which were women and 15 of which were men. The sebum, hydration and elasticity of the skin were measured non-invasively with a device called “*Soft Plus Skin Analyses System*” before treatment and 6 months after treatment. The relationship between the pre-treatment and post-treatment values were evaluated statistically.

**Results:** The pre-treatment sebum value for both sexes ranged between 5 and 100 and the mean value was calculated as  $75.8 \pm 28.0$ . The post-treatment sebum values ranged between 1 and 98 and the mean value was calculated as  $48.4 \pm 31.8$ . The difference between the pre-treatment and post-treatment values was statistically significant,  $p < 0.001$ . The decline in sebum value after treatment was 36%. The pre-treatment hydration values ranged between 9 and 77.5 and the mean was  $34.6 \pm 14.6$ . The post treatment hydration values ranged between 4.8 and 100 and the mean was calculated as  $62.4 \pm 28.6$ . The difference between the pre-treatment and post-treatment hydration values were statistically significant,  $p < 0.001$ . The post-treatment increase in hydration was 79%. The pre-treatment skin elasticity ranged between 28 and 50; the mean was  $40.4 \pm 5.5$ . The post-treatment elasticity values ranged between 20 and 50; and the mean was  $37.5 \pm 8.2$ . However, the difference was not statistically significant ( $p = 0.1$ ).

**Conclusion:** With this study, it was concluded that, systemic isotretinoin, which is used in the treatment of acne vulgaris, leads to a 36% decline in skin sebum values and a 79% increase in the skin hydration. However, the change in skin elasticity was not statistically significant. Furthermore, it was concluded that the changes in sebum and skin hydration did not lead to a change in skin elasticity.

**Keywords:** Acne, isotretinoin, sebum, hydration, elasticity

## 1. GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Yüz, sırt ve göğüs gibi seboreik bölgelerde görülen komedon, papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar lezyonlar ile karakterizedir. Tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilmekle birlikte en sık ergenlik çağında görülmektedir. Psikososyal etkilenmeye sebep olarak hastalarda özgüven kaybı, anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyona yol açabilmektedir (1).

Akne patogenezi multifaktöriyel olup başlangıcı ve gelişimindeki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Hormonal değişiklikler, diyet, deri pH, anksiyete ve stres akneyi tetikleyebilmektedir. Sebum üretiminin artışı, foliküler hiperkeratinizasyon, inflamasyon ve bakteriyel kolonizasyon akne gelişiminde sorumludur (2). Sebum salgısının artışı akne patogenezinde rol oynayan ana faktörlerden biridir. Deri pH'ı da akne oluşumunda etkili olabilecek bir faktördür. Asidik ortam deriyi mikrobiyal etkenlerden korumada anahtar rol oynayarak *Propionibacterium acnes* büyüme hızını ve enzim stabilitesini etkilemektedir. *Propionibacterium acnes*'in ürettiği propiyonik asit, asetik asit ve serbest yağ asitleri deri pH'ını düşürürken, amonyum iyonları pH'ı yükseltirler. Deri pH'ı yükseldiğinde derinin bütünlüğü bozulur ve permeabilitesi artar (3-5).

Akne tedavisinde deri mikrobiyomuna yönelik antibiyotik tedavileri, foliküler oklüzyon ve komedonu azaltıcı topikal ve sistemik retinoid tedavileri uygulanmaktadır (6,7). Hafif akne vulgariste topikal tedaviler yeterli olabilirken, papülopüstüler ve nodüler lezyonlarda topikal tedavilere sistemik tedaviler eklenmelidir. Şiddetli akne vulgariste ise oral isotretinoin tedavisi kullanılmaktadır (8). İso-tretinoin, uzun yıllardır şiddetli akne tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Sebum üretimini 6 haftada %90 oranında azaltırken, foliküler hiperkeratinizasyonu normal hale getirir, *Propionibacterium acnes* kolonizasyonunu azaltır ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (9).

Bu çalışmada yüz bölgesindeki sebum sekresyonu, nem oranı ve elastikiyet değerlerinin sistemik isotretinoin kullanımı sonrasında gözlenen değişiklik oranlarının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Akne, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Pilosebase ünitenin yoğun olduğu yüz, boyun, omuz, göğüs ve sırt gibi bölgelerde görülmektedir. Sebore, inflamatuvar (papül ve püstül) ve inflamatuvar olmayan (açık/kapalı komedon) lezyonlar ile karakterizedir. Şiddetli akne nodülökistik lezyonlar ve sikatris gözlenmektedir (10).

### 2.2. Tarihçe

“Akne” terimi ilk kez MS 6. yüzyılda İmparator Justinian’ın hekimi Aetius Amidenus tarafından kullanılmıştır. Daha sonra bu terim Yunancadan Latinceye çevrilmiştir. Aknenin Yunancada “uç” anlamına gelen *akmeden* mi geldiği yoksa ayrı bir terim mi olduğu konusu hala tartışmalıdır. Akne terimi 1800’lü yıllarda tekrar tıbbi kaynaklara geçene kadar kullanılmamıştır. Erasmus Wilson 1842 yılında akne vulgarisi akne rozaseden ayırmıştır (11).

### 2.3. Epidemiyoloji

Aknenin genel popülasyonun %4’ünü etkileyerek dünyada en yaygın sekizinci hastalık olduğu tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar aknenin en sık ergenlik döneminde görüldüğü ve sıklıkla erkeklerde daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir. Prevalansı 15-17 yaş arasında en yüksek iken, bu yaş grubunun üçte ikisi etkilenmektedir. Yaş ilerledikçe sıklığı da azalmaktadır. Erken yaşlarda kızlarda daha sık gözlenirken, erkeklerde puberte dönemine ulaşıldığında daha sık ortaya çıkar (12,13). Aile hikayesi olanlarda daha erken yaşta gözlenir ve daha şiddetli seyreder (14). Afro-amerikan ve Latin ırktaki akne prevalansı daha yüksek bulunmuştur (15). Genel olarak ne ırk ne etnik köken, akne prevalansını büyük ölçüde etkilememektedir (14,16).

## 2.4. Etyoloji ve Patogenez

Akne patofizyolojisinde dört faktör rol oynamaktadır: Sebum üretiminin artışı, pilosebace ünite de keratinizasyon değişikliği, *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) ve inflamasyondur. Yeni sınıflandırmada *P. acnes*, *Cutibacterium acnes* olarak adlandırılmıştır (17,18). Aşırı sebum üretimi ile sebace bezlerdeki gözeneklerin tıkanmasına yol açan folikül hiperkeratinizasyonu akne patogenezinde ana rolü oynar. Patogenez aşağıdaki adımlarla gelişir:

1. Sebace bezlerde sebum üretiminin artışı
2. Mikrokomedonların genişleyerek komedona dönüşümünü sağlayan foliküler hiperkeratinizasyon
3. Anaerobik bakteri kolonizasyonu
4. İnflamatuar yanıt (2,19)

### *Hormonal etkiler ve sebum salgılanması*

Sebace bezler, androjen hormonlarının kontrolünde çalışmaktadır. Sebace bez üzerindeki androjen etkisi yenidoğan döneminde başlar. Doğumdan sonraki ilk 6-12 aylık dönemde erkek çocuklarında testosteron üretimini stimüle eden LH seviyesinde artış olur. Yaşamın ilk yıllarında böbrek üstü bezinin androjen üreten fetal bir bölgesinde, artmış DHEA ve DHEAS seviyeleri gözlenmektedir. Bu hormon, sebace bez uyarımında daha etkin olan androjenlerin üretiminde öncü görevi görür. DHEAS, yağ hücresi içerisinde metabolize edilerek daha potent olan testosteron ve DHT'e dönüşür. Hücre içerisinde testosteron ve DHT, sitoplazmik androjen reseptörüne bağlanır. DHT, androjen reseptörleri üzerinde, testosterondan 5-10 kat daha yüksek affiniteye sahiptir ve bu etkiyle sebum üretiminde ana androjen rolündedir. Androjen reseptörleri sebace bezin bazal tabaka hücrelerinde ve kıl folikülünün dış kök kılıfına yerleşmişlerdir. Androjen-reseptör kompleksi, sebace bez proliferasyonu ve artmış sebum üretimine neden olur.

Adrenal ve testiküler androjen üretimi 1 yaşından sonra azalmaya başlar ve puberteye kadar sabit kalır. Puberteye birlikte böbreküstü bezinden salgılanan DHEAS seviyesinde artış olmaya başlar. Prepubertal dönemde artmış serum DHEAS seviyesi, sebum üretiminde artışa ve komedonal akne gelişimine neden olur. Seboreisi olan birçok hastada normal serum

androjen seviyesi olmasına karşın artmış sebum üretimi bulunmaktadır. Aknenin gelişimi, serum androjen seviyesinden ziyade lokal androjen konsantrasyonuna ve yağ hücresinin androjenlere olan duyarlılığına bağlıdır (20–22).

Linoleik asit, sebace bezlerde normal sebum yapısında bulunan bir esansiyel yağ asididir. Deri yüzeyinde linoleik asit eksikliği, akne patogenezinde rol oynamaktadır. Linoleik asit eksikliği, foliküler bariyeri bozarak, bakteriyel lipaz aktivitesi veya sebosit metabolizması sırasında üretilebilecek diğer serbest yağ asitleri için bir yolak oluşturur. Bu serbest yağ asitlerinin epiteldeki varlığı, diğer esansiyel yağ asitlerinin de azalmasına neden olur. Sebumdaki azalmış linoleik asit, epidermiste bariyer görevi gören foliküler sfingolipid yapısını da etkiler. Azalmış linoleik asit içeriği ile oluşan sfingolipid, komedon oluşumuna neden olan foliküler hiperkeratozu tetikler (23–25).

Peroksizom proliferatör aktivasyon reseptörleri (PPAR), lipid metabolizması üzerinde etkili, nükleer transkripsiyon faktörleridir. Özellikle sebace bezler için önemli mediatörlerdir. Sebace bez farklılaşması ve lipid sentezinde rol almaktadırlar. Sebum yapısındaki değişiklikler, yağ asidinin dağılımı ve lipid peroksidasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve PPAR aktivasyonunu uyarabilmektedir (26,27).

### *Foliküler hiperkeratinizasyon*

Androjenlerin etkisiyle yağ hücrelerinin proliferasyonu sonucunda sebum sekresyonunda artış olur. Sebum sekresyonunun artışı, folikül epitelinde hiperkeratozu ve anormal deskuamasyonu başlatır. Folikül lümeni içine dökülen ve foliküler ostium yoluyla çıkarılmayan keratinositler geride kalıp yoğunlaşarak bir tıkaç oluşturur ve bu durum dilatasyona sebep olur. Bu akne oluşumundaki ilk basamaklardan biri olan mikrokomedon oluşumudur (2). Sebum ve keratinosit birikimi, mikrokomedonu genişleterek kapalı veya açık komedon gelişimine neden olur. Zamanla komedon duvarı rüptüre olur ve inflamasyon gelişir (19). İfundibulumun alt kısımlarının *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) ile kolonizasyonu perifoliküler dermiste inflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olur. IL-1b, IL-8, GM-CSF, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler foliküler keratinositlerin artışına yol açarlar (2,28,29).



### *Mikrobiyal Kolonizasyon*

*Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), pilosebase ünitenin derinlerine yerleşmiş Gram-pozitif, anaerobik/mikroaerofilik bir çomaktır. *P.avidum*, *P.granulosum* ve *P.humerusii* ile birlikte normal deri florasının üyelerinden biridir. *S.epidermis*, *S.pyogenes* ve *Pseudomonas* türleri gibi diğer kommensal ve patojen mikroorganizmalar ile birlikte deri florası homeostazında önemli rol üstlenmektedir (30–32).

*Propionibacterium acnes*, keratinosit farklılaşmasını ve lokal inflamasyonu uyararak, inflamatuvar akne lezyonlarının gelişimine katkıda bulunur. Özellikle mikrokomedon gibi erken dönem akne lezyonlarının oluşumunu destekler. Sebum içine penetre olur ve bir yapışkan gibi davranarak korneositlerin yapışıklılığının artmasına ve bu şekilde mikrokomedon yapısının oluşmasına neden olur. Aynı zamanda lipogenez ve sebum üretimiyle de ilişkilidir (33–35). *P.acnes*, derinin yapısını bozan lipaz, proteaz, hyaluronidaz gibi enzimlerin yanı sıra, keratinositleri ve inflamatuvar hücreleri uyaran kemotaktik faktörleri üretir. TLR, antimikrobiyal peptidler, proteaz aktive edici reseptörler ve metalloproteinaz gibi doğal bağışıklık hücreleri ile etkileşime girer. Keratinosit, yağ hücreleri ve mononükleer hücrelerden IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF, GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Ayrıca *P.acnes*, IL-1 $\alpha$  üretimi ve IGF-1 reseptör yolağı ile komedon oluşumunu uyarır (31,34,36).

### *İnflamasyon*

Komedon rüptürü sonucu dermise keratin, sebum, *P.acnes* ve hücrel içeriğın boşalması ile inflamasyon tetiklenir. İnflamasyon sadece komedon rüptürünün sonucu olarak gelişmez, aynı zamanda akne oluşumunun erken döneminde de görülür. Akneye yatkın bölgelerde CD4-T hücreleri ve IL-1 seviyesinin, hiperkeratinizasyondan önce arttığı gösterilmiştir (37). Folikül rüptürü ile makrofajlar uyarılır ve TLR-2 üzerinden folikül keratinositleri tarafından IL-6 ve IL-8, makrofajlar tarafından IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 ve IL-12 salınımı olur (38). Ayrıca akne lezyonlarında IL-17A+ T lenfositlerin varlığı ve Th17 ilişkili sitokinlerin sayısında artış olduğunun saptanması ile IL-17 yolağının da aktive olduğu gösterilmiştir. Akne lezyonlarında IL-17A+ T lenfositler ve CD83 dendritik hücre sayısında anlamlı bir artış saptanmıştır (39). İnflamasyon cevabının tipi, akne lezyonlarının klinik görünümünü belirler. İnflamasyon nötrofil ağırlıklı ise süpüratif püstüller şeklinde klinik gelişir. Nötrofiller ayrıca lizozomal enzimlerin ve reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile inflamatuvar cevabı artırır. Deri ve

plazmadaki nötrofil seviyesi, aknenin şiddeti ile korele olabilir (40). Yardımcı T hücreleri, yabancı cisim tipi dev hücreler ve nötrofillerden zengin inflamasyon, papül, nodül ve kistlerin oluşumundan sorumludur. İnflamatuvar cevabın tipi, sikatris gelişiminde de rol oynar. Gecikmiş, spesifik inflamasyon cevabında, erken, nonspesifik inflamasyon cevabına göre daha şiddetli sikatris gelişimi olur (41).

## 2.5. Deri sebum, nem ve elastikiyeti

### *Deri sebumu*

Sebum değişiklikleri, akne gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Sebum üretimi artışı ve sebum bileşenlerinde gözlenen değişimler akne oluşumunda önemlidir. Yüzün farklı bölgelerindeki sebum içeriği ve farklı sebum bileşenleri, akne gelişiminde farklı yollardan etkili olmaktadır. Sebum, kaynağı ve içeriğine göre sebace lipitler ve ekstraselüler lipitlerden oluşmaktadır. Sebace lipitler, yağ bezlerinden salgılanır ve ter bezleri tarafından salgılanan ter ile derinin hidrolipidik tabakasını oluşturur. Deri yüzeyindeki lipitlerin %90'ı yağ bezlerinden salgılanır. Bu lipitler deriyi nemlendirir, nem kaybını önler ve antimikrobiyal aktivite ile deriyi yabancı maddelerden korur. Foliküler kanala taşınan sebace lipitler doğal bağışıklığın parçası haline gelirler ve antimikrobiyal deri bariyerine katkı sağlarlar. Ana lipit içeriğini skualen, trigliseridler, serbest yağ asitleri, kolesterol ve kolesterol esterleri oluşturur. Yağ asitlerinden palmitik asit, oleik asit ve sapienik asit gibi omega-9 yağ asitleri özellikle *S.aureus*'a karşı oldukça etkilidir. Ekstraselüler lipitler seramid, serbest yağ asitleri ve kolesterolden oluşan stratum korneum lipitlerinden oluşur (42,43).

Bakteriyel hidrolazlar, trigliseridleri deri yüzeyinde serbest yağ asitlerine dönüştürürler. Lipid peroksidaz, IL-1 $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B, stratum korneumdaki komedon içeriğinde anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Sebumdaki bu içerik, aknenin ilk basamağını oluşturan foliküler hiperkeratoz ve komedon oluşumunu tetikler (44).

### *Derinin nemi*

Derinin temel görevlerinden biri, epidermal bariyer oluşturarak vücudu dış etkenlere karşı korumanın dışında aynı zamanda vücuttan su kaybını önleyerek homeostazı sağlamaktır. Derinin normal fizyolojik işleyişi için suyun dengede olması hayati önem taşımaktadır. Hidrasyon seviyesi, derinin sadece esnekliği ve yumuşaklığı gibi görünür parametrelerini

değil aynı zamanda epidermisteki enzim aktiviteleri, hücre sinyal yolları ve çeşitli moleküler parametreleri de etkiler.

Derinin nemini, derinin üst katlarındaki hidrasyon seviyesi belirler. Deriden buharlaşan su miktarı stratum korneumun hidrasyonu için önemlidir. Derinin daha derin tabakalarından difüze edilen su miktarı stratum korneumun nemini oluşturur. Bu nem, stratum korneumdaki proteinden zengin korneositlerde tutulur. Korneositler içindeki doğal nemlendirici faktör, stratum korneumun suyu tutma kabiliyetini artırır. Doğal nemlendirici faktör, stratum korneumun altında bulunan filaggrin proteinin hidrolize edilmesiyle ortaya çıkan serbest amino asitler, amino asit türevleri ve tuzlardan oluşan kompleks bir yapıdır ve stratum korneumun su içeriğinin büyük bölümünden sorumludur (45–47).

### *Deri elastikiyeti*

Derinin mekanik özellikleri dermisteki kollajen ve elastik liflere bağlı olarak değişmektedir. Kollajen liflerin iç yapısı, düzensiz şekilli elastik liflere göre şekil almaktadır. Deri elastikiyeti birçok faktörden etkilenmektedir. Kadın ve erkeklerde kollajen ve elastik liflerin farklılık göstermesi, deri elastikiyetinin de cinsiyete göre farklı olmasına neden olur. Yaşlanma ile derinin herhangi bir katmanındaki kollajen liflerin yapısında meydana gelen değişiklik, derinin elastikiyetini etkileyebilir. Ultraviyole maruziyeti de deri elastikiyetinde azalmaya neden olabilir. Ultraviyole, elastin liflerde pigment birikimine ve kollajen liflerde düzensizliğe yol açar. Kollajeni polimerize eden serbest oksijen radikallerini oluşturarak deri elastikiyetinde ve su tutma kabiliyetinde azalmaya neden olur (48–50).

## **2.6. Histopatoloji**

Aknenin erken lezyonlarının histopatolojik incelemesinde mikrokomedon ve dar bir foliküler açıklık ile dökülmüş keratinositlerden oluşan hafif genişlemiş bir folikül görülür. Bu dönemde granüler tabaka belirgindir. Kapalı komedonda foliküler distansiyon artar ve kist yapısı oluşur. Kist eozinofilik keratinöz yapı, kıl ve çeşitli bakterilerden oluşan bir içeriğe sahiptir. Açık komedon, geniş bir foliküler açıklığa sahiptir ve foliküler distansiyon daha fazladır. Sebace bezler atrofiktir veya yoktur. Genişlemiş folikül çevresinde hafif perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu bulunur. Kist içeriğinin dermise dökülmesiyle inflamasyon tetiklenir. İlk önce nötrofiller ortaya çıkar ve püstül oluşumuna neden olurlar. Lezyon

ilerledikçe, granulomatöz inflamasyon folikül epitelinin yerini alır ve son evrede sikatris gelişir (51).

## 2.7. Klinik özellikler

Akne, sebace bezlerin yoğun olduğu özellikle yüz ve üst gövdede ortaya çıkar. Akne lezyonları inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar şeklinde görülür.

İnflamatuvar olmayan lezyonlar açık ve kapalı komedonlar ile karakterizedir. Kapalı komedonlar genellikle küçük (yaklaşık 1 mm çapında), deri renginde papüllerdir. Foliküler açıklık ve eritem görülmez. Bu lezyonlar palpasyonla hissedilir ve ışıkla daha iyi görülür hale gelir. Açık komedonlar ise keratin tıkaçın bulunduğu bir foliküler açıklığa sahiptir. Melanin depolanması ve lipit oksidasyonu nedeniyle siyah renkte görülmektedir.

İnflamatuvar lezyonlar, papül, püstül ve değişken şiddette nodüller ile karakterizedir. Eritematöz papüller genellikle 1-5 mm çapındadır. Püstüller de benzer çapta olup, *P.acnes*'in de dahil olduğu normal flora ve beyaz, pürülan materyal ile doludur. Lezyonların şiddeti ilerledikçe nodüller oluşur ve lezyonlar daha indüre ve hassas hale gelir. Aknede görülen kistler gerçek kist yapısında değildir. Daha derin ve içi eksüda ve kan ile doludur. Nodülökistik lezyonlar birleşerek sinüs oluşumunun olduğu geniş ve inflame plaklar oluşturabilirler.

İnflamatuvar lezyonların gerilemesiyle geride eritem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon kalabilir. Pigmente değişiklikler zamanla solabilmekle birlikte kalıcı da olabilirler. Özellikle nodülökistik lezyonlar geriledikten sonra çukur şeklinde veya hipertrofik sikatrisler kalabilir (51). Akne sikatrisleri atrofik, hipertrofik ve keloidal olmak üzere üç farklı şekilde oluşur. Atrofik sikatrisler en sık görülen tiptir (52).

## 2.8. Tedavi

Aknede uygun ve etkili bir tedavi planı düzenleyebilmek için öncelikle kapsamlı bir anamnez alınmalı ve detaylı bir dermatolojik muayene yapılmalıdır. Hasta değerlendirilirken hastanın yaşı, lezyonların başlangıç zamanı, lezyonların lokalizasyonu ve tipi, aknenin şiddeti, postinflamatuar pigmentasyon gelişim riski açısından hastanın deri tipi, hastanın sikatris/keloid oluşumuna eğilimi ve psikososyal durumu göz önüne alınmalıdır. Hastanın akne veya diğer hastalıklar için kullandığı tüm ilaçlar sorgulanmalı, kullandığı kozmetik ürünler, güneş koruyucu ürünler, temizleyici ve nemlendiriciler gibi diğer topikal ürünler, deri bakım ve temizlik alışkanlıkları, daha önce akne tedavisi alıp almadığı öğrenilmelidir. Daha önce kullandığı akne ilaçlarına alınan yanıt ve tolerabilite sorgulanmalıdır. Kadın hastalarda menstrüel siklus düzeni, hirsütizm ve diğer hiperandrojenizm bulgularını, oral kontraseptif kullanım hikayesini sorgulamak, akne oluşumunda hormonal etkiler hakkında fikir sahibi olunabilmesi açısından önemlidir. Hastanın hikayesine göre hormonal tetkiklerin istenmesi önemlidir. Dermatolojik muayenede lezyon morfolojisine (komedon, inflamatuvar lezyon, nodül ve kist varlığı) dikkat edilmelidir (53).

### *Topikal Tedavi*

Aknenin topikal tedavisinde kullanılan ilaçlar benzoil peroksit, salisilik asit, antibiyotikler, benzoil peroksit-antibiyotik kombinasyonu, retinoidler, benzoil peroksit-retinoid kombinasyonu, antibiyotik-retinoid kombinasyonu, azelaik asit, sulfon/sulfonamidlerdir.

Benzoil peroksit, antibakteriyel etkisiyle folikül içindeki *P. acnes* miktarını azaltır ve komedolitik etkilidir. Direnç gelişimi bildirilmediği için kombinasyon tedavilerinde kullanılır ve direnç gelişimini azaltır. Köpük, krem ve jel şeklinde %2,5-10'luk formülasyonları vardır. Etkisi genellikle hızlıdır, 5 gün içerisinde ortaya çıkar. İritasyon, kontakt duyarlılık reaksiyonları gibi yan etkileri vardır ve beyazlatıcı etkiye sahip olduğu için giysilerin rengi açılır.

Topikal antibiyotikler folikülde birikerek antiinflamatuar ve antibakteriyel etki gösterirler. Benzoil peroksit ile kombine kullanıldığında etkinliği artar ve bakteriyel direnç gelişimi azalır. Antibiyotik direnci nedeniyle topikal antibiyotiklerin tek başına kullanımı önerilmez. Klindamisin %1 solüsyon veya jel, eritromisin %2 krem, jel veya losyon formülasyonları bulunur. Eritromisinin stafilokoklar ve *P.acnes*'e direnci nedeniyle klindamisine kıyasla etkinliği daha düşüktür.

Topikal retinoidler, akne tedavisinde kullanılan A vitamini derivelere aittir. Tretinoin, adapalen ve tazaroten olmak üzere üç ajan kullanılır. Her bir retinoid, farklı bir retinoik asit reseptörüne bağlanır (tretinoin  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ; tazaroten ve adapalen ise seçici olarak  $\beta$  ve  $\gamma$ ). Retinoidler komedolitik etkileriyle topikal tedavinin birinci basamağını oluştururlar. Yeni mikrokomedon oluşumunu önler ve antiinflamatuar etkileri bulunur. Retinoidler komedonal akne tedavisi için idealdir ancak diğer tedaviler ile kombine şekilde her tip akne için kullanılırlar. Kuruluk, eritem, irritasyon ve soyulma gibi yan etkileri vardır. Fotosensitivite riski nedeniyle, güneş koruyucu kremler ile beraber kullanılması önerilmektedir.

Azelaik asit, komedolitik, antibakteriyel ve antiinflamatuar etkili bir ajandır. Derisi hassas veya Fitzpatrick deri tipi 4 ve üzeri olan hastalarda hiperpigmentasyon üzerinde renk açıcı özelliği nedeniyle tercih edilir.

Topikal sulfonların etki mekanizması bilinmemekle birlikte antiinflamatuar etkisiyle akne vulgariste etkili olabileceği bilinmektedir. İnflamatuar lezyonların azaltılmasında ve komedonal akne için topikal retinoidler ile kombine şekilde kullanılabilir. %5'lik dapson jelin günde iki kez kullanımı önerilmektedir.

### *Sistemik Tedavi*

Sistemik antibiyotikler orta-şiddetli akne tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Topikal benzoil peroksit veya topikal retinoidlerle kombine şekilde kullanılabilir. Topikal tedaviye dirençli veya geniş bölgelerde tercih edilir. Sistemik antibiyotiklerin kullanım süresi, bakteriyel direnç gelişim riski nedeniyle kısa tutulmalıdır. Monoterapi önerilmez. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotikler tetrasiklin, doksisisiklin, eritromisin, azitromisin, amoksisilin ve sefaleksindir.

Tetrasiklin grubu antibiyotikler, bakteriyel ribozomun 30S subunitine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Ayrıca kemotaksis ve metalloproteinaz aktivitesini inhibe ederek antiinflamatuar etki gösterirler. Doksisisiklin 1.7-2.4 mg/kg doz aralığında etkilidir. Orta inflamatuar akne tedavisinde doksisisiklin, subantimikrobiyal dozda (40 mg/gün) verilebilir.

Eritromisin ve azitromisin, makrolid grubu antibiyotiklerdir. Bakteriyel ribozomun 50S subunitine bağlanarak etki ederler. Tam anlaşılabilen mekanizma ile antiinflamatuar etkileri de olduğu bilinmektedir. Tetrasiklinlerin kullanılmadığı durumlarda (gebelik, 8yaş altı) kullanılır. Bakteriyel direnci nedeniyle eritromisinin kullanımı kısıtlıdır (54).

Hiperandrojenizm, postadelosan akne, çene hattında görülen akne ve konvansiyonel tedavilere dirençli aknede hormonal tedavi kullanılabilir. Androjen sentezi inhibitörleri ve androjen reseptör antagonistleri olmak üzere iki gruptur. Birinci grupta kombine oral kontraseptifler bulunurken, ikinci grupta siproteron asetat, spironolakton ve flutamid bulunur (53).

Oral isotretinoin, nodülökistik akne ve konvansiyonel tedavilere dirençli akne hastalarında FDA tarafından 1982 yılından beri onaylı bir ajandır (55). Tretinoinden farklı olarak isotretinoin, hücrel retinol bağlayıcı proteinlere veya retinoik asit nükleer reseptörlerine (RAR ve RXR) bağlanma yeteneğine çok az sahiptir ancak bu reseptörlere bağlanan metabolitlerine dönüşen bir ön-ilaç görevi görür. İso-tretinoin, foliküler hiperkeratinizasyonu düzelterek komedon oluşumunu azaltır, indirekt olarak *Propionibacterium acnes* kolonizasyonunu azaltır ve antiinflatuar etkileri vardır. 6 hafta içerisinde sebum üretimini %90'a yakın azalttığı bildirilmiştir (56). Şiddetli aknede önerilen isotretinoin başlangıç dozu 0.5-1 mg/kg/gün'dür. Hastanın tolere edebilmesine göre doz 1 mg/kg/gün'e çıkarılabilir. Hedeflenen kümülatif doz 120-150 mg/kg olmalıdır. Düşük kümülatif doz ile relaps oranı ve tekrar tedavi gereksinimi daha yüksek olmaktadır. İso-tretinoinin yüksek lipofilik yapısı nedeniyle, yemeklerle birlikte alınması emilimini artırır. En sık gözlenen yan etkiler, A hipervitaminozu semptomlarına benzeyen mukokutanöz, iskelet ve oftalmik yan etkilerdir. Bu yan etkiler tedavinin kesilmesiyle geriler. Daha az sıklıkta gözlenen yan etkiler inflamatuvar bağırsak hastalıkları, depresyon, anksiyete gibi psikolojik değişiklikler, kardiyovasküler yan etkiler ve deride *S.aureus* kolonizasyonudur (9).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olgular

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine Haziran 2012-Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran, dermatolojik muayene ile akne vulgaris tanısı konularak sistemik isotretinoin tedavisi başlanmış olan ve 6 ay tedavisi tamamlanan 20 kadın, 15 erkek hasta alındı. 18 yaş üzeri, başka bir hastalık için ek ilaç kullanımı olmayan, gebelik, laktasyon ve emzirme döneminde olmayan, akne vulgaris için sistemik isotretinoin tedavisine ek olarak başka bir topikal veya sistemik ilaç tedavisi kullanmayan, adet düzensizliği olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yüzde başka bir dermatolojik hastalığı olanlar (herpes enfeksiyonu, impetigo, perioral dermatit, seboreik dermatit, lupus eritematosus gibi) hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.2. Derinin sebum, nem ve elastikiyet değerlerinin ölçümü

Derinin sebum, nem ve elastikiyet değerlerinin ölçümü non-invaziv bir yöntem olan “*Soft Plus Skin Analyses System*” isimli cihaz ile yapıldı. Ölçüm öncesi cihaz üzerinde hastanın yaşı ve cinsiyeti ve ortam ısısı bilgileri kaydedildi. Ölçülecek parametreye uygun prob ucu deri bölgesine temas ettirilerek ölçüm yapıldı. Sebum ölçümü hastanın alın ve yanak bölgesinden, nem ölçümü alın, her iki yanak ve çene olmak üzere dört farklı bölgeden, elastikiyet göz çevresinde tek noktadan deriye temas sağlanarak yapıldı. İlk ölçüm tedavi öncesinde ve sonraki ölçüm tedavi sonrasında 6. ayda yapıldı. Deri tipini belirleyen referans değerler hastaların yaşına ve cinsiyetine göre farklılık göstermesi nedeniyle cihazın belirlediği sebum, nem ve elastikiyet değerleri için ortalama bir referans değeri belirlenemedi.

#### 3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS20 programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenlerin tanımlanmasında aritmetik ortalama ve standart sapma, kategorik verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında unpaired t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kolmogorov-Smimov ve Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastalara ait bulgular

Çalışmada akne vulgaris tanısı almış ve oral isotretinoin başlanan 20 kadın, 15 erkek hastanın yaşları 16-32 arasında olup, yaş ortalaması  $21.2 \pm 3.6$  olarak saptandı. Kadın hastaların yaşları 18-32 arasında olup, yaş ortalaması  $22.5 \pm 3.8$  idi. Erkek hastaların yaşları 16-25 arasında olup, yaş ortalaması  $19.4 \pm 2.4$  olarak saptandı. Hastaların sebum, nem ve elastikiyet değerlerine göre deri tipleri Tablo 1’de sınıflandırıldı.

**Tablo 1. Hastaların sebum, nem ve elastikiyet değerlerine göre deri tipleri**

<b>Sebum</b>	<b>n (%)</b>
Yağlı	23 (66)
Karma	4 (11)
Normal	3 (9)
Kuru	5 (14)
<b>Nem</b>	
Aşırı dehidrate	28 (80)
Dehidrate	6 (17)
Normal	1 (3)
<b>Elastikiyet</b>	
Normal	22 (63)
Azalmış	12 (34)
Aşırı azalmış	1 (3)

#### 4.2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sebum değerlerine ait sonuçlar

Toplam hasta sayısı üzerinden bakıldığında her iki cinsiyet için tedavi öncesi sebum değerleri 5-100 arasında ölçülürken, ortalama  $75.8 \pm 28.0$  olarak saptandı. Tedavi sonrası ise sebum değerleri 1-98 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $48.4 \pm 31.8$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Kadın hastaların tedavi öncesi sebum değerleri 5-100 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $69.3 \pm 31.7$  idi. Tedavi sonrası sebum değerleri ise 1-98 arasında ölçülmüş olup  $50.9 \pm 33.3$  olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p = 0.048$ ) (Tablo 2).

Erkek hastaların tedavi öncesi sebum değerleri 27-100 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $84.6 \pm 20.1$  idi. Tedavi sonrası sebum değerleri ise 1-98 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $45.1 \pm 30.6$  olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0.002$ ) (Tablo 2).

Tüm hastaların tedavi sonrası sebum değerlerinde %36 azalma saptandı (Tablo 3).

**Tablo 2. Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası sebum değerlerinin karşılaştırılması**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
<b>Kadın</b>	$69.3 \pm 31.7$	$50.9 \pm 33.3$	$p = 0.048$
<b>Erkek</b>	$84.6 \pm 20.1$	$45.1 \pm 30.6$	$p = 0.002$
<b>Toplam</b>	$75.8 \pm 28.0$	$48.4 \pm 31.8$	$p < 0.001$

**Tablo 3. Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama sebum değerleri**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Azalma oranı
<b>Ortalama sebum değerleri</b>	75.8	48.4	%36

### 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nem değerlerine ait sonuçlar

Toplam hasta sayısı üzerinden bakıldığında her iki cinsiyet için tedavi öncesi nem değerleri 9-77.5 arasında ölçülürken, ortalama  $34.6 \pm 14.6$  olarak saptandı. Tedavi sonrası nem değerleri ise 4.8-100 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $62.4 \pm 28.6$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Kadın hastaların tedavi öncesi nem değerleri 9-51.5 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $30.2 \pm 10.8$  idi. Tedavi sonrası nem değerleri ise 4.8-100 arasında ölçülmüş olup  $63.7 \pm 30.6$  olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p = 0.002$ ).

Erkek hastaların tedavi öncesi nem değerleri 15.2-77.5 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $40.4 \pm 17.2$  idi. Tedavi sonrası nem değerleri ise 27.8-100 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $60.7 \pm 26.7$  olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0.023$ ) (Tablo 4).

Tüm hastaların tedavi sonrası nem değerlerinde %79 artış gözlemlendi (Tablo 5).

**Tablo 4. Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nem değerlerinin karşılaştırılması**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
<b>Kadın</b>	$30.2 \pm 10.8$	$63.7 \pm 30.6$	$p = 0.002$
<b>Erkek</b>	$40.4 \pm 17.2$	$60.7 \pm 26.7$	$p = 0.023$
<b>Toplam</b>	$34.6 \pm 14.6$	$62.4 \pm 28.6$	$p < 0.001$

**Tablo 5. Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası nem değerleri**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Artış oranı
<b>Ortalama nem değerleri</b>	34.6	62.4	%79

#### 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası elastikiyet değerlerine ait sonuçlar

Toplam hastaların tedavi öncesi elastikiyet değerleri 28-50 arasında ölçülürken, ortalama  $40.4 \pm 5.5$  olarak saptandı. Tedavi sonrası ise elastikiyet değerleri 20-50 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $37.5 \pm 8.2$  olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.1$ ).

Kadın hastaların tedavi öncesi elastikiyet değerleri 34-50 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $41.4 \pm 4.1$  idi. Tedavi sonrası elastikiyet değerleri ise 20-49 arasında ölçülmüş olup  $37.1 \pm 9.0$  olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.067$ ).

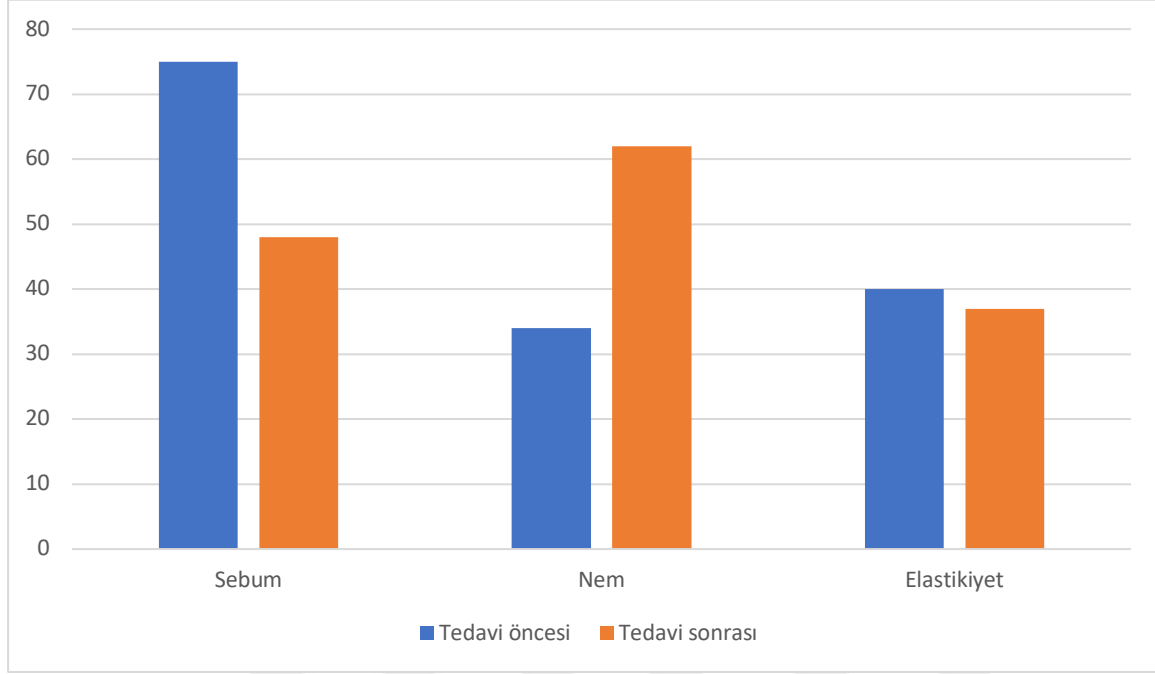
Erkek hastaların tedavi öncesi elastikiyet değerleri 28-49 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $39.2 \pm 6.9$  idi. Tedavi sonrası elastikiyet değerleri ise 26-50 arasında ölçülmüş olup, ortalama  $38.0 \pm 7.3$  olarak bulundu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0.63$ ) (Tablo 6).

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası deri sebum, nem ve elastikiyet değerleri Şekil 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 6. Akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası elastikiyet değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kadın</b>	$41.4 \pm 4.1$	$37.1 \pm 9.0$	$p=0.067$
<b>Erkek</b>	$39.2 \pm 6.9$	$38.0 \pm 7.3$	$p=0.63$
<b>Toplam</b>	$40.4 \pm 5.5$	$37.5 \pm 8.2$	$p=0.1$

**Şekil 1. Akne vulgaris hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası deri sebum, nem ve elastikiyet değerleri**



## 5. TARTIŞMA

Akne vulgaris, ergen ve genç erişkinlerde görülen, dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %70-95'ini etkileyen bir hastalıktır. Yüz, sırt, göğüs ve omuz gibi pilosebace ünitenin yoğun olduğu bölgelerde görülmektedir. Sebum artışı, foliküler hiperkeratinizasyon, inflamasyon ve bakteriyel kolonizasyon hastalığın oluşumunda sorumludur (57,58). Bu çalışmada akne vulgarisli hastaların tedavi öncesi deri sebum, nem ve elastikiyet gibi parametrelerinin oral isotretinoin tedavisiyle olan değişiminin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 35 akne vulgaris tanılı hastanın tedavi öncesi ve 6 aylık kümülatif isotretinoin dozu sonrası deri parametreleri ölçülmüştür. Tedavi öncesi hastaların sebum değerlerine bakıldığında 35 hastanın 23 (%66)'ünün yağlı deri tipine sahip olduğu gözlenmiştir. Genç, erkek yaş grubunda akne vulgaris tanısı olan ve aknesi olmayan kontrol grubunun deri lipit içeriklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, akne vulgaris tanısı olan hastalarda sebum miktarı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (59). Adolesanlarda yapılan bir başka çalışmada akne vulgaris tanısı olan hastalarda, olmayan gruba göre özellikle yüzün yanak bölgesinde (U bölgesi) sebum miktarında anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (60). Çalışmamızda hastaların 6 ay oral isotretinoin kümülatif dozunu tamamladıktan sonra ölçülen sebum değerlerinde %36 azalma saptanmıştır. İsoetretinoinin sebum üretimini azalttığını ilk kez Orfonos ve Zouboulis belirtmişlerdir (61). İsoetretinoin, sebace bez boyutunda küçülmeye ve bazal yağ hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak sebum üretiminde azalmaya neden olur ve yağ hücrelerinin in vivo farklılaşmasını inhibe eder (62). Farklılaşmış yağ hücrelerinin farklılaşmamış yağ hücrelerine oranı isotretinoin tedavisi ile 2:1'den 1:7'ye değişmektedir. İsoetretinoin tedavisi ile yağ hücreleri üzerinde apoptoz tetiklenir. Bazal ve suprabazal sebositler üzerinde proapoptotik proteinler aktive olarak yağ hücrelerinde supresyon gözlenir (63–65). Geissler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada topikal tedaviye dirençli seboresi olan hastalara düşük doz oral isotretinoin tedavisi 6 ay süreyle verildikten sonra alınan biyopsi ile tespit edilen sebace bezlerde %51 küçülme ve sebum üretiminde %64 azalma gözlenmiştir (66). Bir başka çalışmada akne vulgaris tanılı 20 hastaya verilen 6 aylık oral isotretinoin tedavisi sonrası hastaların sebum sekresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır (67). Kmiec ve arkadaşları 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, akne vulgaris tanılı hastalara 4-7 ay süreyle oral isotretinoin tedavisi vererek, tedavi sonrası derinin biyofiziksel parametrelerinin ölçümlerinde sebum seviyelerinde anlamlı azalma gözlemlemişlerdir (68). İsoetretinoin akne vulgaris dışında diğer akneiform ve inflamatuvar hastalıklarda da kullanılmaktadır (69). Şiddetli seboresi ve seboreik dermatiti olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada düşük

doz oral isotretinoin verilen grup ile sadece topikal tedavi verilen grup karşılaştırılmış ve isotretinoin verilen grupta topikal tedavi verilen gruba göre sebum değerlerinde belirgin azalma gözlenmiştir (70). Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yirmi beş akne rozase tanısı olan hastaya 20 mg/gün oral isotretinoin tedavisi 4 ay süreyle verilip, doz azaltılarak 6 aya tamamlanmış ve tedavi sonrası Sebumeter ile ölçülen sebum değerlerinde benzer şekilde anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır (71). Sebum, deri yüzeyinde içerdiği antioksidan ve antimikrobiyal lipitler ile epidermal bariyer geçirgenliğini artırır. Akneli hastalarda sebumun fazla salgılanmasıyla artan lipit oranı hidrolipit bariyerde bozulmaya sebep olarak transepidermal su kaybını artırır. Melo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 hasta normal/kuru ve yağlı deri tipine göre iki gruba ayrılarak biyofiziksel parametrelerine bakıldığında, yağlı deri tipinde transepidermal su kaybı daha yüksek olarak bulunmuştur (72). Stratum korneum, transepidermal su kaybını önleyen bir fiziksel bariyer görevi görmektedir. Stratum korneumun nem seviyesi, amino asitler, amonyak, üre ve doğal nemlendirici faktör olarak bilinen piridolin karboksilik asit gibi maddelerin içeriğine bağlıdır. Sağlam bir epidermal bariyer derinin hidrasyonunu sağlamada çok önemlidir. Sebum yoğunluğu, derinin nemi ve deri pH ile epidermal bariyer geçirgenliği deri homeostazını sağlayan en önemli parametrelerdir (72–76). Kadın ve erkeklerin deri fizyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada 300 sağlıklı bireyin deri biyofiziksel parametreleri ölçülmüş ve genç hastalarda transepidermal su kaybının erkek bireylerde, kadınlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Nem değerlerine bakıldığında ise erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek hidrasyon değerleri saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda hastaların kümülatif doz isotretinoin tedavisi sonrası ortalama nem değerinin, tedavi öncesi ölçülen ortalama nem değerine kıyasla %79 oranda daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuç, akne vulgaris tanılı hastalarda bozulmuş epidermal bariyerin düşük deri nemine neden olduğunu desteklemektedir. Tedaviyle düzelen epidermal bariyer geçirgenliği, hidrasyon oranında artış sağlamıştır. Bizim çalışmamızın aksine Kmiec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada isotretinoin tedavisi sonrası hastalarda transepidermal su kaybı artmış olarak bulunurken hidrasyonun azaldığı gözlenmiştir (68).

Derinin elastikiyet yapısını elastin ve kollajen lifler oluşturur. Elastik yapı bu protein yapıların kalitesinden etkilenecek, yaşlanmayla birlikte bozulabilir (78). Birçok çalışmada yaşlanmayla birlikte deri elastikiyetinin azaldığı gösterilmiştir (79–82). Bazı çalışmalarda kadın- erkek arasında deri elastikiyeti açısından bir ilişki saptanmazken (83), Firooz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın olgularda deri elastikiyetinin erkek olgulara göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (84).

Bailey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kadın olguların karın bölgesinde deri elastikiyetinin, erkeklere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (85). Yaşlanmayla deri elastikiyeti arasında yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen, akneli hastalarda deri elastikiyetinin araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Kim ve arkadaşlarının 30 kadın ve 30 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada erkek olgularda yüz bölgesinde gözenek sayısı ile deri elastikiyeti arasında negatif bir ilişki ortaya çıkmıştır. Gözenek sayısında artış gözlenirken, deri elastikiyetinde azalma gözlenmiştir (86). Sebum ve elastikiyetin araştırıldığı bir başka çalışmada yaşla birlikte deri elastikiyetinin azaldığı ve gözenek sayısı ve boyutunun artış gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışma ile deri sebumu ile deri elastikiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Topikal olarak yaşlanma karşıtı ürünlerin kullanılmasıyla gözenek sayısı ve boyutunun azaltılması sonucu deri elastikiyetinin arttırılabileceği bildirilmiştir (50). Literatürde sistemik isotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda elastikiyet değerlerinin kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda hastaların sistemik isotretinoin tedavisi öncesi ve tedavi sonrası deri elastikiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma hastaları 16-32 yaş grubu genç popülasyonundan oluştuğu için, yaş artışı ile elastikiyet değerleri arasında kıyaslama yapılamadı.



## 6. SONUÇ

Bu çalışma akne vulgaris tanısı almış ve oral isotretinoin tedavisi başlanan 20 kadın, 15 erkek hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 16-32 arasında olup, yaş ortalaması  $21.2 \pm 3.6$  olarak bulundu. Hastaların tedavi öncesi ve kümülatif doz oral isotretinoin tedavisi sonrası deri sebum, nem ve elastikiyet değerleri ölçüldü.

Tedavi öncesi ölçülen değerler ile hastaların deri tiplerine bakıldığında %66'sı yağlı, %11'i karma, %9'u normal ve %14'ü kuru olarak bulundu. Nem oranlarına bakıldığında hastaların %80'inin derisi aşırı dehidrate, %17'si dehidrate, %3'ü ise normal olarak saptandı. Elastikiyet oranları ise hastaların %63'ünde normal, %34'ünde azalmış ve %3'ünde aşırı azalmış şekilde bulundu. Tedavi sonrası hastaların sebum değerlerinde %36 azalma gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nem değerlerine bakıldığında hastaların tedavi sonrası nem değerinde %79 artış gözlemlendi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası elastikiyet değerleri arasında ise istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Bu bulgular ışığında akne vulgaris tedavisinde kullanılan oral isotretinoinin hastaların sebum düzeylerinde anlamlı bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda epidermal bariyerde düzelme sağlayarak nemi artırdığı ancak çalışmanın benzer yaş grubunda yapılmış olması nedeniyle elastikiyet değerlerinde fark gözlenmediği ayrıca sebum ve nem değişikliğinin elastikiyeti etkilemediğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363–370.
2. Qidwai A, Pandey M, Pathak S, Kumar R, Dikshit A. The emerging principles for acne biogenesis: A dermatological problem of puberty. *Hum Microbiome J*. 2017;4:7–13.
3. Kim BR, Chun MY, Kim SA, Youn SW. Sebum Secretion of the Trunk and the Development of Truncal Acne in Women: Do Truncal Acne and Sebum Affect Each Other? *Dermatology*. 2015;231(1):87–93.
4. Kim M-K, Choi S-Y, Byun H-J, Huh C-H, Park K-C, Patel RA, et al. Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne. *Arch Dermatol Res*. 2006 20;298(3):113–119.
5. Hachem J-P, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345–353.
6. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):335-344.
7. Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345-365.
8. Hauk L. Practice Guidelines Acne Vulgaris : Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):740–741.
9. Marson JW, Baldwin HE. An Overview of Acne Therapy, Part 2: Hormonal Therapy and Isotretinoin. *Dermatol Clin*. 2019;37(2):195–203.
10. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinoti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(9813):15029.

11. Waisman M. Concepts of Acne of the British School of Dermatology Prior to 1860. *Int J Dermatol.* 1983;22(2):126–129.
12. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(S1):3–12.
13. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(2):298–306.
14. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):474–485.
15. 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 Dermatology Venereol.* 2011;25(9):1054–1060.
16. Callender VD. Acne in ethnic skin: Special considerations for therapy. *Dermatol Ther.* 2004;17(2):184–195.
17. 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 Dermatology Venereol.* 2018;32:5–14.
18. Cong T-X, Hao D, Wen X, Li X-H, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019;0(0):0.
19. Stephen Titus JH. Diagnosis and Treatment of Acne - American Family Physician. *Am Fam Physician.* 2012;86(8):734–740.
20. Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in Women: Androgen mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1497-1506.
21. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(4):316–323.

22. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen WC. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):130–137.
23. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):367–374.
24. He X, Mekasha S, Mavrogiorgos N, Fitzgerald KA, Lien E, Ingalls RR. Inflammation and fibrosis during *Chlamydia pneumoniae* infection is regulated by IL-1 and the NLRP3/ASC inflammasome. *J Immunol*. 2010;184(10):5743–5754.
25. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid Mediators in Acne. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1–6.
26. Niemann C. Differentiation of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(2):64–67.
27. Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S43-50.
28. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 5:1–7.
29. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? *Int J Cosmet Sci*. 2014;36(3):187–194.
30. Li Z, Summanen PH, Downes J, Corbett K, Komoriya T, Henning SM, et al. Antimicrobial Activity of Pomegranate and Green Tea Extract on *Propionibacterium Acnes*, *Propionibacterium Granulosum*, *Staphylococcus Aureus* and *Staphylococcus Epidermidis*. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(6):574–578.
31. Castillo DE, Nanda S, Keri JE. *Propionibacterium (Cutibacterium) acnes* Bacteriophage Therapy in Acne: Current Evidence and Future Perspectives. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):19–31.
32. Omer H, McDowell A, Alexeyev OA. Understanding the role of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):118–129.

33. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Research*. 2018;7.
34. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):163–167.
35. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):722–724.
36. Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, et al. *Propionibacterium acnes* activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 2011;131(1):59–66.
37. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121(1):20–27.
38. Contassot E, French LE. New Insights into Acne Pathogenesis: *Propionibacterium Acnes* Activates the Inflammasome. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):310–313.
39. Kelhämä H-L, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kallioinen M, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. Bobé P, editor. *PLoS One*. 2014;9(8):e105238.
40. Abdel Fattah NSA, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1086-1091.
41. Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol*. 2004;150(1):72–81.
42. Li X, He C, Chen Z, Zhou C, Gan Y, Jia Y. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(2):168–173.
43. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(5):527–532.

44. Tochio T, Tanaka H, Nakata S, Ikeno H. Accumulation of lipid peroxide in the content of comedones may be involved in the progression of comedogenesis and inflammatory changes in comedones. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8(2):152–158.
45. Arezki NR, Williams AC, Cobb AJA, Brown MB. Design, synthesis and characterization of linear unnatural amino acids for skin moisturization. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(1):72–82.
46. Jansen van Rensburg S, Franken A, Du Plessis JL. Measurement of transepidermal water loss, stratum corneum hydration and skin surface pH in occupational settings: A review. *Ski Res Technol*. 2019.
47. Duplan H, Nocera T. Skin hydration and hydrating products. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145(5):376–384.
48. Luo C-C, Qian L-X, Li G-Y, Jiang Y, Liang S, Cao Y. Determining the in vivo elastic properties of dermis layer of human skin using the supersonic shear imaging technique and inverse analysis. *Med Phys*. 2015;42(7):4106–4115.
49. Xiang X, Yan F, Yang Y, Tang Y, Wang L, Zeng J, et al. Quantitative Assessment of Healthy Skin Elasticity: Reliability and Feasibility of Shear Wave Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(2):445–452.
50. Hameed A, Akhtar N, Khan HMS, Arar M. Skin sebum and skin elasticity: Major influencing factors for facial pores. *J Cosmet Dermatol*. 2019.
51. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4th Elsevier 2018;588-603.
52. Clark AK, Saric S, Sivamani RK. Acne Scars: How Do We Grade Them? *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):139–144.
53. Kutlubay Z, Doğan B, Aydoğan K, İltar N, Bilaç C, Aksungur V ve ark. Türkiye Akne Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. *Dermatoz* 2018;9:1-74.
54. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.

55. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;11:CD009435.
56. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162–169.
57. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(S1):43–52.
58. Iftikhar U, Choudhry N. Serum levels of androgens in acne & their role in acne severity. *Pakistan J Med Sci.*2019;35(1).
59. Pappas A, Johnsen S, Liu J-C, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):157–161.
60. Okoro EO, Bulus NG, Zouboulis CC. Study of Facial Sebum Levels and Follicular Red Fluorescence in Patients with Acne Vulgaris in Nigeria. *Dermatology.* 2016;232(2):156–161.
61. Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral Retinoids in the Treatment of Seborrhoea and Acne. *Dermatology.* 1998;196(1):140–147.
62. Tagliolatto S, Santos O de O, Neto, Alchorne MM de A, Enokihara MY. Sebaceous hyperplasia: systemic treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2015;90(2):211.
63. Agamia NF, Hussein OM, Abdelmaksoud RE, Abdalla DM, Talaat IM, Zaki EI, et al. Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2018;27(12):1344–1351.
64. Nelson AM, Cong Z, Gilliland KL, Thiboutot DM. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):526–533.
65. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126(10):2178–2189.

66. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(12):952–958.
67. Beata Bergler-Czop LB-W. Assessment of the skin parameters moisture, melanin content, pH and production of sebum in patients treated with oral isotretinoin—preliminary report. *Postep Derm allergol.* 2010;27:83–89.
68. Kmiec ML, Pajor A, Broniarczyk-Dyla G. Evaluation of biophysical skin parameters and assessment of hair growth in patients with acne treated with isotretinoin. *Postep dermatologii i Alergol.* 2013;30(6):343–349.
69. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S150-157.
70. de Souza Leão Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol.* 2017;56(1):80–85.
71. Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):73–77.
72. Melo MO, Maia Campos PMBG. Characterization of oily mature skin by biophysical and skin imaging techniques. *Ski Res Technol.* 2018;24(3):386–395.
73. Ogawa-Fuse C, Morisaki N, Shima K, Hotta M, Sugata K, Ichihashi T, et al. Impact of water exposure on skin barrier permeability and ultrastructure. *Contact Dermatitis.* 2019;80(4):228–233.
74. Mercurio DG, Segura JH, Demets MBA, Maia Campos PMBG. Clinical scoring and instrumental analysis to evaluate skin types. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(3):302–309.
75. Lim S, Shin J, Cho Y, Kim K-P. Dietary Patterns Associated with Sebum Content, Skin Hydration and pH, and Their Sex-Dependent Differences in Healthy Korean Adults. *Nutrients.* 2019;11(3).
76. Machková L, Švadlák D, Dolečková I. A comprehensive in vivo study of Caucasian facial skin parameters on 442 women. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(9):691–699.



77. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Skin physiology in men and women: *in vivo* evaluation of 300 people including TEWL, SC hydration, sebum content and skin surface pH. *Int J Cosmet Sci.* 2013;35(5):477–483.
78. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies R-M. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(8):873–884.
79. Ahn S, Kim S, Lee H, Moon S, Chang I. Correlation between a Cutometer and quantitative evaluation using Moire topography in age-related skin elasticity. *Ski Res Technol.* 2007;13(3):280–284.
80. Kim MA, Kim EJ, Lee HK. Use of SkinFibrometer to measure skin elasticity and its correlation with Cutometer and DUB Skinscanner. *Ski Res Technol.* 2018;24(3):466–471.
81. Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Mechanical properties of human skin *in vivo*: a comparative evaluation in 300 men and women. *Ski Res Technol.* 2014;20(2):127–135.
82. Xin S, Man W, Fluhr JW, Song S, Elias PM, Man M-Q. Cutaneous resonance running time varies with age, body site and gender in a normal Chinese population. *Ski Res Technol.* 2010;16(4):413–421.
83. Ezure T, Yagi E, Kunizawa N, Hirao T, Amano S. Comparison of sagging at the cheek and lower eyelid between male and female faces. *Skin Res Technol.* 2011;17(4):510–515.
84. Firooz A, Sadr B, Babakoochi S, Sarraf-Yazdy M, Fanian F, Kazerouni-Timsar A, et al. Variation of Biophysical Parameters of the Skin with Age, Gender, and Body Region. *Sci World J.* 2012;2012:1–5.
85. Bailey SH, Oni G, Brown SA, Kashefi N, Cheriyan S, Maxted M, et al. The use of non-invasive instruments in characterizing human facial and abdominal skin. *Lasers Surg Med.* 2012;44(2):131–142.

86. Kim BY, Choi JW, Park KC, Youn SW. Sebum, acne, skin elasticity, and gender difference - which is the major influencing factor for facial pores? *Ski Res Technol.* 2013;19(1):45–53.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Güllü	<b>Soyadı</b>	Gencebay
<b>Doğum Yeri</b>	Bulgaristan	<b>Doğum Tarihi</b>	25.10.1989
<b>Email</b>	gullugencebay5@gmail.com	<b>Telefon</b>	5544340196

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Uzmanlık</b>	İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2019
<b>Lisans</b>	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	2014
<b>Lise</b>	Bursa Anadolu Lisesi	2008
<b>İlköğretim</b>	Lütfi Banuşoğlu İlköğretim Okulu	2004

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre</b>
Uzmanlık Öğrencisi Doktor	İ.Ü.C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.	2015-2019
Pratisyen Doktor	Orhaneli Devlet Hastanesi	2014

### Özel İlgi Alanları

1. Pemfigus, Psoriasis, Alopesi
2. Dermokozmetik Uygulamalar