



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PAPÜLOPÜSTÜLER AKNELİ HASTALARDA
MALASSEZIA FOLİKÜLİTİNİN SIKLIĞI VE
TEDAVİYE YANITININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda PÜRNAK

Ankara, 2013



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PAPÜLOPÜSTÜLER AKNELİ HASTALARDA
MALASSEZIA FOLİKÜLİNİN SIKLIĞI VE
TEDAVİYE YANITININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda PÜRNAK

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Murat DURDU**

Ankara, 2013

TEŞEKKÜR

Meslek hayatım boyunca bana her zaman örnek olacak sayın hocalarım Prof. Dr. Deniz Seçkin, Prof. Dr. Tülin Güleç, Prof. Dr. Mete Baba, Doç. Dr. Murat Durdu, Doç. Dr. Simin Ada, Yrd. Doç. Dr. Deren zcan'a ve birlikte zevkle çalıŐtıĐım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tezin hazırlanmasında sağladığı destekten dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat Durdu'ya ayrıca teŐekkürlerimi sunarım.

Ailem, eŐim ve canım oğluma...

Dr. Seda PÜRNAK

ÖZET

Papülopüstüler Akneli Hastalarda *Malassezia* Folikülitinin Sıklığı ve Tedaviye Yanıtının Belirlenmesi

Akne vulgaris patogeneğinde *Propionibacterium acnes* gibi çeşitli bakterilerin rol oynaması nedeniyle tedavisinde sıklıkla antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak, bazen tedaviye rağmen lezyonların artış göstermesi patogeneğinde farklı mikroorganizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Akne patogeneğinde rol oynayan sebum üretiminde artış *Malassezia* cinsi mantarlar için uygun çoğalma ortamı sağlamaktadır. *Malassezia* foliküliti ve akne vulgaris klinikleri benzerdir ancak tedavileri farklı olan bu iki hastalığın yanlış tanısı, klinikte tedavi direnci olarak yorumlanmaktadır. Bu çalışmada kliniğimize başvurup papülopüstüler aknesi olduğu düşünülen hastalarda *Malassezia* foliküliti sıklığını saptamak ve lezyonların antifungal tedaviye yanıtını belirlemek amaçlanmıştır.

Yaz ve kış aylarında kliniğimize başvurup papülopüstüler aknesi olduğu düşünülen tüm hastalar çalışmaya alındı ve sitolojik inceleme yapıldı. Hastaların lezyonlarından ve normal derilerinden alınan örnekler Tzanck yayma testi ve potasyum hidroksit inceleme ile basil, kok ve spor varlığı açısından değerlendirildi. *Malassezia* foliküliti tanısı konulan hastalara 1 aylık süre boyunca oral itrakonazol ve ketokonazol krem tedavisi önerildi. Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastaların akne şiddeti lezyon sayma yöntemi ve Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme sistemi ile hesaplandı ve tedaviye klinik yanıtları belirlendi.

Bu çalışmaya kliniğimize başvurup papülopüstüler akne olduğu düşünülen kış döneminde 112, yaz döneminde ise 105 olmak üzere toplam 217 hasta dahil edildi. Bu hastaların 55 (%25.3)'ünde *Malassezia* foliküliti saptandı. *Malassezia* foliküliti tanısı alan hastaların 38'i antifungal tedaviyi tamamladı. Antifungal tedavinin genel olarak açık komedon ve püstüllere etkisiz, kapalı komedon/komedon benzeri papül ve inflamatuvar papüllere etkili olduğu gösterildi. Lezyonlarına açık komedon ve püstül eşlik eden, şikayetleri uzun süreli olan ve Tzanck yayma incelemesinde sporun yanı sıra basil izlenen hastalarda antifungal etkinliğinin düşük olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: *Malassezia*, folikülit, akne vulgaris, sitoloji, Tzanck yayma

İNGİLİZCE ÖZET

The Frequency of *Malassezia* Folliculitis in Patients with Papulopustular Acne and the Response to the Antifungal Treatment

In the treatment of acne vulgaris, antibiotics are frequently preferred as *Propionibacterium acnes* is one of the major pathogens of the disease. However in some cases, lesions may worsen during the course of treatment. For that reason, there may be another microorganism acting in the disease process. Increased sebum secretion, which has a great role in acne vulgaris pathogenesis, also serves as a suitable environment for the growth of *Malassezia* genus of fungi. *Malassezia* folliculitis shares similar clinical findings with acne vulgaris. Incorrect diagnosis of these two similar diseases may preclude patients from appropriate treatment. In this study, we aimed to determine the frequency of *Malassezia* folliculitis among the patients who admitted to our clinic with papulopustular acne and to evaluate the response of *Malassezia* folliculitis to the antifungal treatment.

All patients who applied to our clinic in winter and summer seasons and diagnosed as papulopustular acne were enrolled to this study. Samples obtained from lesional and nonlesional skin of the patients were scrutinized under light microscope for the presence of spores, bacilli and cocci using potassium hydroxide and Tzanck smear test. Patients who were diagnosed as *Malassezia* folliculitis were treated with oral itraconazole and topical ketokonazole for 1 month. The grading of acne lesions were determined using acne lesion counting method and The Leed's revised acne grading system.

A total of 217 patients who applied to our clinic with papulopustular acne were enrolled to this study. Fifty five (25.3%) patients were found to be having *Malassezia* folliculitis. 38 of them fully received the proposed antifungal treatment. It was shown that antifungal treatment was effective on closed comedones/comedo like papules and inflammatory papules while it was not effective on open comedones and pustules. The characteristic features including open comedones and pustules, a long history of lesions and the presence of bacilli along with spores in Tzanck smear were determined as having poor response to the antifungal treatment.

Keywords: *Malassezia*, folliculitis, acne vulgaris, cytology, Tzanck smear

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| ÖZET | ii |
| İNGİLİZCE ÖZET | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| RESİMLER DİZİNİ | ix |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Malassezia Cinsi Mantarlar | 3 |
| 2.1.1. Tanımlar | 3 |
| 2.1.2. Taksonomi | 3 |
| 2.1.3. Tarihçe | 4 |
| 2.1.4. Normal Deri ve Malassezia Türü Mantarlar | 6 |
| 2.1.5. Malassezia İle İlişkili Deri Hastalıkları | 7 |
| 2.1.6. Malassezia Foliküliti | 9 |
| 2.1.7. Malassezia Foliküliti Tanısı | 13 |
| 2.1.8. Malassezia Foliküliti Tedavisi | 15 |
| 2.2. Akne Vulgaris | 17 |
| 2.2.1. Tanımlar | 17 |
| 2.2.2. Akne Vulgaris Patogenezi | 17 |
| 2.2.3. Akne Vulgariste Klinik Bulgular | 21 |
| 2.2.4. Akne Vulgaris Histopatolojisi | 23 |
| 2.2.5. Akne Vulgaris Tedavisi | 23 |
| 2.3. Akneiform Erüpsiyonlar | 26 |
| 2.4. Tzanck Yayma Testi | 26 |
| 2.5. KOH İnceleme | 27 |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEM | 28 |
| 3.1. Araştırma Projesi | 28 |

| | |
|---|----|
| 3.2. Çalışma Dizaynı | 28 |
| 3.3. Araştırmacıların Görev ve Özellikleri | 28 |
| 3.4. Hastalar | 29 |
| 3.5. Lezyonların Fotoğraflanması | 29 |
| 3.6. Lezyonların Skorlanması | 29 |
| 3.7. Sitolojik Örneklerin Alınması, Boyanması ve Değerlendirilmesi | 31 |
| 3.8. İstatistiksel Değerlendirmeler | 32 |
| 4. BULGULAR | 33 |
| 4.1. Tanımlayıcı Analizler | 33 |
| 4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları | 37 |
| 4.2.1. Noninflamatuvar Lezyonlar | 37 |
| 4.2.2. İnflamatuvar Lezyonlar | 39 |
| 4.2.3. Lezyon Sayma Yöntemine Göre Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.... | 41 |
| 4.2.4. Leed'in Revize Edilmiş Akne Derecelendirme Sonuçları | 49 |
| 4.3. Mikrobiyolojik İncelemeler | 50 |
| 4.3.1. Tzanck Yayma Testi | 50 |
| 4.3.2. KOH İnceleme Testi | 53 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| 6. SONUÇLAR | 61 |
| 7. KAYNAKLAR | 62 |
| 8. EK | 73 |

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

| | |
|------------------------|---|
| AV | Akne vulgaris |
| CXCL | Kemokin (CXC motif) ligand |
| DHEAS | Dihidroepiandesteron sülfat |
| DHT | Dihidrotestosteron |
| FGFR-2b | Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2b |
| GM-CSF | Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör |
| HIV | İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü |
| Ig | İmmünglobulin |
| IGF-1 | İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 |
| IL | İnterlökin |
| KOH | Potasyum hidroksit |
| LRAD | Leed'in revize edilmiş akne derecelendirmesi |
| <i>M. caprae</i> | <i>Malassezia caprae</i> |
| <i>M. cuniculi</i> | <i>Malassezia cuniculi</i> |
| <i>M. dermatis</i> | <i>Malassezia dermatis</i> |
| <i>M. equina</i> | <i>Malassezia equina</i> |
| <i>M. furfur</i> | <i>Malassezia furfur</i> |
| <i>M. globosa</i> | <i>Malassezia globosa</i> |
| <i>M. nana</i> | <i>Malassezia nana</i> |
| <i>M. obtusa</i> | <i>Malassezia obtusa</i> |
| <i>M.pachydermatis</i> | <i>Malassezia pachydermatis</i> |
| <i>M. restricta</i> | <i>Malassezia restricta</i> |
| <i>M. slooffia</i> | <i>Malassezia slooffia</i> |
| <i>M. sympodialis</i> | <i>Malassezia sympodialis</i> |
| <i>M. yamatoensis</i> | <i>Malassezia yamatoensis</i> |
| MF | <i>Malassezia</i> foliküliti |
| <i>P. acnes</i> | <i>Propionibacterium acnes</i> |
| <i>P. canis</i> | <i>Pityrosporum canis</i> |
| <i>P. furfur</i> | <i>Pityrosporum furfur</i> |
| <i>P. orbiculare</i> | <i>Pityrosporum orbiculare</i> |
| <i>P. ovale</i> | <i>Pityrosporum ovale</i> |

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| <i>P.pachydermatis</i> | <i>Pityrosporum pachydermatis</i> |
| PAS | Periodik asit-Schiff |
| PCR | Polimeraz zincir reaksiyonu |
| TLR | Toll benzeri reseptör |
| TNF | Tümör nekroz faktörü |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Şekil 2.1. <i>Malassezia</i> cinsi mantarların taksonomisi | 4 |
| Şekil 2.2. <i>Malassezia</i> folikülünün patogenezi | 10 |
| Şekil 2.3. Akne vulgaris patogenezi..... | 18 |
| Şekil 3.1. Lezyon sayımı için yüz ve gövdenin bölgelere göre ayrımı A.Yüz ve gövdede anatomik bölgelerin lezyon sayımındaki dağılımı, B.Boyundaki bölgelerin lezyon sayımındaki dağılımı | 30 |
| Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların dağılımı | 34 |

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Resim 2.1. <i>Malassezia</i> folikülitli hastanın kol dış yüzünde ekskoriasyonları ve hiperpigmente makülleri..... | 11 |
| Resim 2.2. 10 yıldır aralıklı antibiyotik tedavisi alan <i>Malassezia</i> folikülitli hastanın çenede nodül, kist ve skarları | 11 |
| Resim 2.3. <i>Malassezia</i> folikülitli hastanın kol dış yüzde papülopüstüler lezyonlar ve parmak lateralinde yakacık skuam..... | 11 |
| Resim 2.4. <i>Malassezia</i> folikülitli hastanın alın (A), sol yanak laterali (B), göğüs ön yüz (C) ve boynunda (D) yerleşim gösteren yaygın komedon benzeri papüller, eritemli papül ve püstüller | 12 |
| Resim 2.5. Akne vulgariste lezyonlar | 22 |
| Resim 4.1. Antifungal tedaviye yanıt veren gruptan 16 no'lu hastanın tedaviden önce (A) ve sonraki (B) görünüşleri | 46 |
| Resim 4.2. Tedaviye yanıt vermeyen gruptan hasta resimleri | 46 |
| Resim 4.3. Tzanck yayma testinde kümeler oluşturan tomurcuklanan <i>Malassezia</i> sporları ve basiller (x400)..... | 51 |

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

| | | |
|--------------------|--|----|
| Tablo 2.1. | <i>Malassezia</i> türleri ve saptandığı yıllar | 6 |
| Tablo 3.1. | Santral ve periferik yüzü oluşturan bölgeler | 31 |
| Tablo 4.1. | Çalışmaya alınan 217 hastanın ve bu hastalardan MF saptananların mevsimsel dağılım oranları ve bu oranların karşılaştırılması | 33 |
| Tablo 4.2. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların demografik özellikleri, semptom ve klinik bulguları | 35 |
| Tablo 4.3. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler ve tedaviye yanıtları..... | 36 |
| Tablo 4.4. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda papülopüstüler lezyonları artıran faktörler..... | 36 |
| Tablo 4.5. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bölgelere göre noninflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 4.6. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yüzün santral ve periferinde yer alan noninflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 4.7. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bölgelere göre inflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 4.8. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yüzün santral ve periferinde yer alan inflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması | 41 |
| Tablo 4.9. | Toplam lezyon sayısındaki azalma oranlarının derecelendirilmesi | 41 |
| Tablo 4.10. | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalar, tedaviye yanıt veren (Grup A) ve yanıt vermeyen (Grup B) hastaların demografik özellikleri, semptom ve klinik bulgularının karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 4.11. | Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların bölgelere göre tedavi öncesi ve sonrası lezyon sayılarının gruplar arasında karşılaştırılması | 45 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4.12. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların bölgelere göre tedavi öncesi ve sonrası lezyon sayılarının gruplar içerisinde karşılaştırılması | 48 |
| Tablo 4.13. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların tedaviye yanıtlarına göre Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme sonuçları..... | 49 |
| Tablo 4.14. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Tzanck yayma testi sonuçlarının karşılaştırılması | 50 |
| Tablo 4.15. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Tzanck yayma testinde bakteri saptanan hasta sayıları ve oranlarının karşılaştırılması..... | 51 |
| Tablo 4.16. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda lezyonel ve normal deride Tzanck yayma testinde saptanan spor sayılarının karşılaştırılması | 52 |
| Tablo 4.17. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda lezyonel derinin Tzanck yayma testinde antifungal tedavi öncesi ve sonrası basil ve kok izlenen hasta sayılarının karşılaştırılması | 53 |
| Tablo 4.18. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyonel deride KOH incelemede spor saptanan hasta sayıları ve ortalama spor sayılarının karşılaştırılması | 54 |

1. GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), pilosebase ünitenin kronik bir hastalığıdır. Toplumda oldukça sık görülen bu hastalık dermatoloji polikliniğine yapılan başvuruların en sık nedenlerinden birini oluşturur. Hastalık klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül ve kistler ile seyreder ve uygun tedavi edilmediğinde kalıcı sikatrislere neden olabilir (1).

Hastalığın patogenezinde *Propionibacterium acnes* gibi çeşitli bakterilerin rol oynaması nedeniyle sıklıkla antibiyotikli kremler ve/veya oral antibiyotikler kullanılır. Buna karşın bazı hastalarda antibiyotiğe rağmen papülopüstüler lezyonların artış göstermesi patogeneizde rol oynayan farklı mikroorganizmaların olabileceğini düşündürmektedir (2).

AV etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen dört temel mekanizma; artmış sebum üretimi, anormal foliküler keratinizasyon, *P. acnes* kolonizasyonunda artma ve inflamasyondur. Akne patogenezinde rol oynayan bu basamaklar aynı zamanda *Malassezia* cinsi mantarların çoğalmasına da neden olmaktadır (2). Bu faktörlerden, sebase bezlerden lipitten zengin sebum üretiminde artış akne patogenezinde en temel rolü oynamaktadır (3). Sebum üretiminde artış *Malassezia* cinsi mantarlar için uygun çoğalma ortamı sağlamaktadır (4). Bu durum, akne de oluşan inflamatuvar yanıtın *Malassezia* cinsi mantarların trigliseridleri serbest yağ asitlerine çevirmesi ile ilgili olabileceği fikrini desteklemektedir (5).

Malassezia cinsi mantarlar başlıca folikülit, tinea versikolor ve seboreik dermatit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (6). Potter ve ark. tarafından 1973 yılında *Malassezia* folikülitinin (MF) AV'den ayrı bir antite olduğu gösterilmiştir (7). Bu hastalık seyrinde AV ile benzer şekilde kubbe şeklinde komedon benzeri papüller, inflamatuvar papül, püstül, nodül veya kistler görülebilir. MF, AV lezyonları ile benzer şekilde göğüs, sırt ve kolların dış yüzlerini tutarken yüz tutulumu akneye göre daha az gözlenir ancak kadın ve erkekler arasında bu dağılım değişmektedir (8, 9).

MF'nin tanısı kolay olmasına rağmen, AV'yi taklit edebilmesi ve her iki hastalığın bir arada olabilmesi nedeniyle genellikle gözden kaçmaktadır. Buna bağlı olarak, MF'li hastaların çoğu doğru tanı öncesi gereksiz akne tedavileri almaktadır (10). Literatürde MF

ve AV'nin klinik benzerliğini ortaya koyan sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (2, 9-12). Tedavileri birbirinden farklı olan bu iki hastalığın yanlış tanısı, klinikte karşımıza tedavi direnci olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen papülopüstüler AV'li hastalarda tedaviye rağmen hastalığın artışıını açıklayabilir.

Bu çalışmada dermatoloji kliniğimize başvuran ve yapılan muayenede papülopüstüler aknesi olduğu dűřünölen hastalarda MF sıklığını saptamak ve lezyonların antifungal tedaviye yanıtını belirlemek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Malassezia Cinsi Mantarlar

2.1.1. Tanımlar

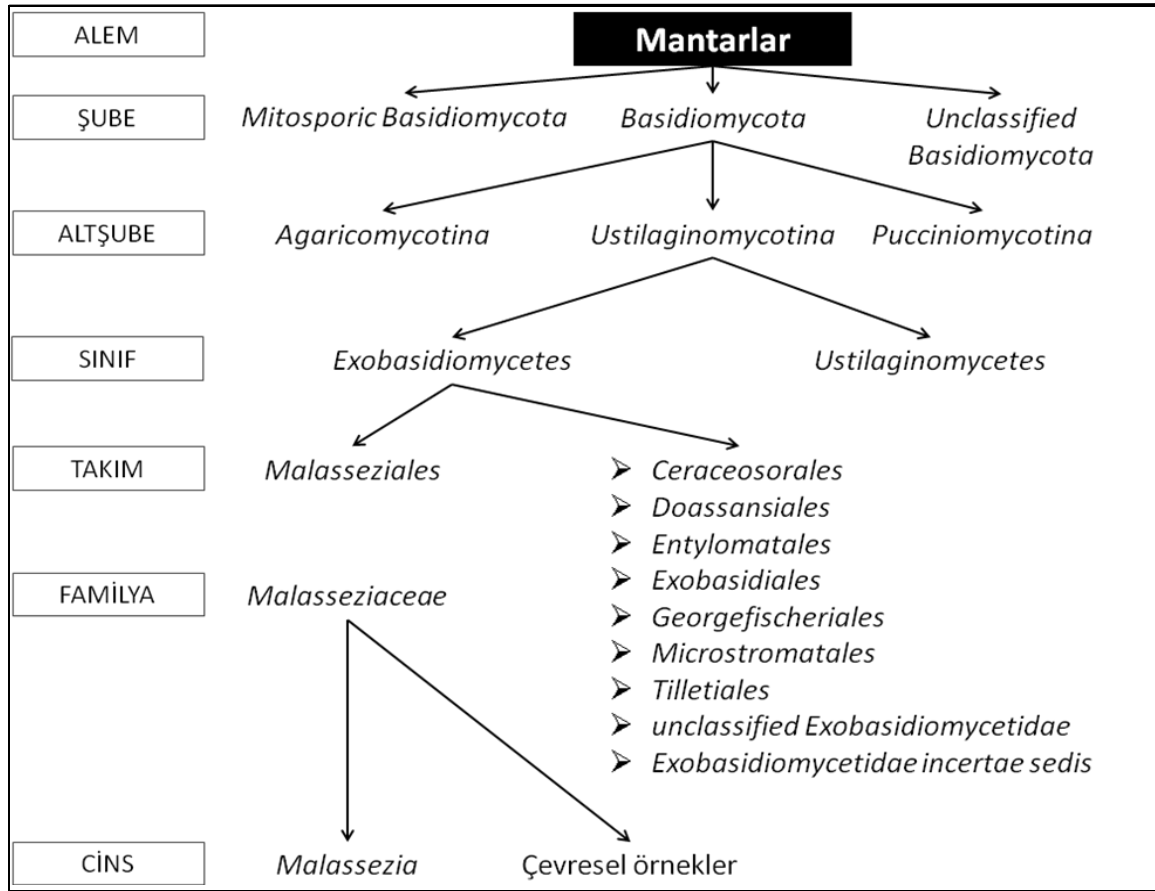
Malassezia mikroorganizmaları sağlıklı insanların %75-98'inde normal deri florasında yer alan dimorfik lipofilik mayalardır (6, 13-16). Doğumdan hemen sonra deride kolonize olmaya başlar ve ergenlik sonrası yoğun sebace bez aktivitesi ile *Malassezia* kolonizasyonu artar (17). Lipid bağımlı olmaları nedeniyle vücudun özellikle sebace bez aktivitesinin yüksek olduğu bölgelerinde yerleşirler ve uygun ortamlarda çeşitli deri hastalıklarına neden olurlar (18).

Malassezia cinsi mikroorganizmaların dimorfik olması nedeniyle hem maya hem de miselli formları bulunur. Yakın zamana kadar bu iki form ayrı cinsler olarak düşünülmüş ve bu konuda farklı görüşler ortaya konulmuştur. Bu nedenle, maya formuna *Pityrosporum*, hif formuna *Malassezia* adı verilmiştir (19).

2.1.2. Taksonomi

Malassezia cinsi mantarlar, taksonomik olarak *Basidiomycota* şubesinin, *Ustilaginomycotina* altşubesinin, *Exobasidiomycetes* sınıfının, *Malasseziales* takımı içerisinde bulunan *Malasseziaceae* familyasında yer almaktadır.

Laboratuvar ortamında kültürlerinin yapılması oldukça zor olduğundan tür tayini ve sınıflaması oldukça güç olmuştur. Günümüzde *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. yamatoensis*, *M. caprae*, *M. equina*, *M. cuniculi* olmak üzere 14 türü bulunan *Malassezia* cinsi mantarların biyolojik sınıflandırması Şekil 2.1'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. *Malassezia* cinsi mantarların taksonomisi

2.1.3. Tarihçe

Malassezia cinsi mantarların derinin normal florasında yer aldığı ve bazı hastalıkların patogenezinde rol oynadığı 150 yıla aşkın bir süredir bilinmektedir. İlk olarak, Eichstedt 1846 yılında pitriyazis versikolor lezyonlarının mantar ile ilişkili olduğunu öne sürmüştü ve 1853 yılında Robin tarafından bu mantarlara '*Microsporon furfur*' adı verilmiştir (20, 21). Baillon, 1889 yılında *Microsporum* cinsi ile pitriyazis versikolorun etyolojisindeki organizmaların birbirinden farklı olduğunu fark edip *Malassezia* adı altında yeni bir cins oluşturmuştur (22). Daha sonraki yıllar boyunca hif ve maya formları ayrı cinslere ait olduğu düşünülmüştür. İlk olarak 1904 yılında Sabouraud hif ve maya formunun aynı cinse ait olabileceğini bildirmiştir (23). Panja ise, 1927 yılında, *Malassezia* ve *Pityrosporum*'u aynı cins adı altına toplamıştır (24, 25).

İlk kez 1952 yılında tanımlanan *Pityrosporum* cinsi mantarların alt türleri *P. ovale* ve *P. pachydermatis*'dir (sinonim: *P. canis*) (26, 27). Daha sonraki yıllarda ise Gordon tarafından bu türlere morfolojik olarak yuvarlak şeklinden dolayı *P. orbiculare* (sinonim: *M. globosa*) eklenmiştir (28).

Üç farklı grup araştırmacı tarafından, 1977 yılında, in vitro ortamda maya hücrelerinden hifaların üretilmesi ile *Pityrosporum* ve *Malassezia* cinsi mantarların aynı cinse ait olduğu önerisi kanıtlanmıştır (29-31). Bu araştırma sonrası 1980'li yıllarda *Pityrosporum* adı yerine *Malassezia* adının kullanılması önerilmiştir. Böylece, daha önce kullanılmakta olan adlandırmalar yerine, 1986 yılında, *M. furfur* (*P. ovale*, *P. orbiculare*, *P. furfur*) ve *M. pachydermatis* (*P. pachydermatis*) adı altında türler tanımlanmıştır (32). Tanımlanan bu türlerden *M. restricta*, *P. ovale* ile morfolojik olarak benzerlik göstermektedir (33).

Moleküler tanı yöntemlerinin kullanımının artması ile 1990 yılında *M. sympodialis* türü tanımlanmıştır (34). Bu türün *M. furfur*'un nükleer DNA'sına göre daha düşük guanin+sitosin içeriği bulunmaktadır. İki yıl sonra ise yüzey antijenleri ve seroloji özelliklerindeki farklılıklara göre A, B ve C olarak 3 serovaryantı tanımlanmıştır (35). Böylece 1990'ların başında halen taksonomi ile ilgili karışıklık devam etmiştir. Bu konuda 1995 yılında yapılan yeni bir çalışmada sınıflandırma tekrar gözden geçirilerek eski 3 türe yeni 4 tür eklenerek *Malassezia* türleri; *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae* ve *M. pachydermatis* olmak üzere toplam 7 ayrı türde sınıflanmıştır (36). Atopik dermatitli hastalarda, 2002 yılında yapılan bir çalışmada, *M. dermatitis* türü tanımlanmıştır (37). Bir yıl sonra sağlıklı Japon bireylerde *M. japonica* türü saptanmıştır (38). Diğer iki yeni tür olan *M. nana* ve *M. yamatoensis* ise 2004 yılında sınıflamaya eklenmiştir (39, 40). Günümüzde, *Malassezia* cinsine ait 14 farklı tür bulunmaktadır (Tablo 1) (19). Ancak gelişen moleküler teknolojilerle birlikte daha önce sınıflanan türlerin yeni çalışmalarla değişmesi olasıdır (24).

Tablo 2.1. *Malassezia* türleri ve saptandığı yıllar

| | |
|------|-------------------------|
| 1889 | <i>M. furfur</i> |
| 1935 | <i>M. pachydermatis</i> |
| 1990 | <i>M. sympodialis</i> |
| 1996 | <i>M. globosa</i> |
| 1996 | <i>M. obtusa</i> |
| 1996 | <i>M. restricta</i> |
| 1996 | <i>M. slooffiae</i> |
| 2002 | <i>M. dermatis</i> |
| 2003 | <i>M. japonica</i> |
| 2004 | <i>M. nana</i> |
| 2004 | <i>M. yamatoensis</i> |
| 2007 | <i>M. caprae</i> |
| 2007 | <i>M. equina</i> |
| 2010 | <i>M. cuniculi</i> |

2.1.4. Normal Deri ve *Malassezia* Türü Mantarlar

İnsanların çoğunun normal deri florasında *Malassezia* türü mantarlar bulunur (16). Lipid bağımlı olmaları nedeniyle özellikle sebum aktivitesinin fazla olduğu yüz, sırt, göğüs ön yüz gibi bölgelere yerleşirler (4). Roberts ve ark. tarafından 1969 yılında yapılan bir çalışmada 100 sağlıklı hastanın sırt, göğüs ve saçlı deri bölgelerinden sırasıyla %100, %92 ve %74 oranlarında ve yüz ve ekstremitelerden ise daha az oranlarda *Malassezia* mayaları izole edilmiştir (16). Leeming ve ark., 20 farklı deri bölgesinden örnekleme yapmış ve tüm hastaların sırt ortası, çene, saçlı deri, dış kulak yolu ve üst iç uyluk bölgelerinde üreme rapor etmiş, en yüksek oranlar göğüs ön yüz, kulak, sırt üst kısım, alın ve yanaklarda gözlenmiştir (4). Farklı bir çalışmada, *Malassezia* türü mantarların yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bulunmuştur ve bu durum yaş ile derinin sebum aktivitesinin değişmesine bağlanmıştır (41). Sağlıklı bireylerde yapılan başka bir çalışmada, saçlı deride *M. restricta*, çene ve sırtta *M. globosa* üretilmiştir (42). Kanada'dan yapılan bir çalışmada sağlıklı bireyler ve *Malassezia* ile ilişkili hastalığı olan bireylerden *M. sympodialis* (%59), *M. globosa* (%25) ve *M. furfur* (%11) üretilirken, farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda *M. globosa* üremesi daha çok görülmüştür (43-45). Sağlıklı bireyler ve pitriyazis versikolorlu hastalardan alınan örnekler üzerinde yapılan 2004 tarihli bir çalışmada, her ikisinde de en

çok *M. globosa* ürettiği rapor edilmiştir (46). Ancak bu çalışmaların değeri moleküler teknikler ilerledikçe sorgulanmaya başlanmıştır. Çünkü her türün gereksinim duyduğu kültür malzemelerinin ve büyüme hızının farklı olması nedeniyle bu tekniklerin ön yargılı olabileceği öne sürülmüştür (6).

Çocuklardaki *Malassezia* varlığı ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Gupta ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 245 sağlıklı kişide çene, alın, saçlı deri ve göğüs bölgesinde *Malassezia* prevalansını araştırmış ve 14 yaş altındaki bireylerde mantar taşıyıcılığının daha sık olduğunu bildirmiştir. Bu genç hastalarda *M. globosa* daha sık, *M. sympodialis* ise daha az üretilmiştir (47). Farklı ülkelerde farklı oranlarda *Malassezia* üremeleri bildirilmiştir (48, 49). Bu durum örneklemede yapılan hataların yanı sıra farklı coğrafik bölgelerde taşıyıcılık oranlarının değişkenliği ile ilişkilendirilmiştir (50). Yapılan bir çalışmada 2 ay-14 yaş arası çocuklarda *Malassezia* üretilmemişken, diğer çalışmalarda saçlı deride %74, alında %87 ve sırtta %93 oranlarında *Malassezia* üremesi gözlenmiştir (24, 41, 51, 52). Yenidoğanlarda *Malassezia* kolonizasyonu iki farklı çalışmada %37 ve %100 oranlarında bulunmuştur (53, 54). Düşük doğum ağırlığı, uzun hastane yatış süresi kolonizasyonu artırıcı faktörler olarak bulunmuştur (53, 55). Puberte sonrası da sebace bez aktivitesine paralel olarak *Malassezia* kolonizasyonu artmaktadır (41).

2.1.5. *Malassezia* İle İlişkili Deri Hastalıkları

Seboreik dermatit: *Malassezia* mayaları ile en çok ilişkili hastalık olan seboreik dermatit, kaşlar, saçlı deri, kulaklar, nazolabial katlantılar, yanaklar ve interskapular bölgede tekrarlayan eritemli zeminde sarımsı skuamlarla karakterizedir (24). Seboreik dermatitin toplumda görülme sıklığı %3-5 olmasına karşın immün sistemi baskılanmış kişilerde bu oran %30-33'lere çıkmaktadır (6). Saçta kuru kepeklenmede birçok yazar tarafından seboreik dermatitin noninflamatuar formu olarak ele alınmakta ve *Malassezia*'ya bağlı hastalıkların spektrumu içerisinde değerlendirilmektedir (56-60). Her iki hastalığın da antifungal etkisi bilinen çinko pritiyon ve azol gurubu ilaçlardan fayda görmesi bu görüşün bir kanıtı olarak gösterilmektedir (6). Seboreik dermatitli hastalarda normal popülasyona göre *Malassezia* sayısının daha fazla olduğu ve klinik iyileşmeye paralel olarak saçlı derideki *Malassezia* seviyesinin azaldığı rapor edilmiştir (61). Seboreik dermatit gelişiminin sadece *Malassezia* artışı ile değil, *Malassezia* mayalarına karşı vücudun verdiği yanıtla da ilişkili olduğu tartışılmış fakat seboreik dermatitli hastalarda daha yüksek miktarda total antikor seviyeleri saptanmamıştır (62, 63). Ancak 2000 yılında yapılan bir

çalışmada, seboreik dermatitli hastaların %72,5'inde *Malassezia* cinsi mantarlara karşı antikör saptanmış ve bu oran kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (48). Ayrıca seboreik dermatitin *Malassezia* türü mantarların ürettiği lipaz aktivitesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (63). Sebum içerisinde yer alan trigliseritlerin *Malassezia* cinsi mantarlar tarafından üretilen lipaz enzimi vasıtasıyla parçalandığı ve ortama bazı iritan yağ asitlerinin salındığı bilinmektedir. Açığa çıkan bu yağ asitleri deride inflamasyon ve skuama yol açtığı düşünülmektedir (63). Seboreik dermatit ile ilişkili olduğu saptanan en sık *Malassezia* türleri *M. globosa* ve *M. restricta*'dır. Bununla beraber seboreik dermatit hastalarında *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa* ve *M. slooffiae* türleri de saptanmıştır (6).

Pitriyazis versikolor: Gövdenin üst kısımlarında yerleşimli ince skuamlı maküllerle karakterize olan pitriyazis versikolor, normalde maya halinde deride bulunan *Malassezia*'ların hif formuna geçmeleri sonucu ortaya çıkarmaktadır (6). Hastalığı artıran başlıca faktörler sıcak iklim, oral kontraseptif kullanımı, malnütrisyon, immün sistemi baskılayan ilaçlar ve hiperhidrozdur (64-67). Wood ışığında açık sarı ve altın sarısı renklerinin görülmesi ile veya lezyonel derinin kenarından alınan kazıntı örneğinin %10-15 potasyum hidroksit (KOH) veya Albert's solüsyonunda bekletilerek hazırlanan örneklerin mikroskopik incelemesinde hif ve sporların görülmesi ile kolaylıkla tanı konulabilmektedir (6). Wood ışığının refleksi olguların ancak üçte birinde izlenebilmektedir (68). Pitriyazis versikolorlu hastalarda en çok saptanan *Malassezia* türleri, *M. globosa*, *M. sympodialis* iken daha az sıklıkta *M. slooffiae* ve *M. furfur* rapor edilmiştir (6, 44, 45, 69).

Atopik dermatit: Atopik dermatit patogenezinde genetik faktörler çok önemli bir yer olsa da, özellikle baş ve boyuna lokalize lezyonları olan hastalarda *Malassezia* türlerinin hastalığı tetiklediği ileri sürülmüştür (8, 43, 70-77). *Malassezia* üremesi saptanan erişkin atopik dermatitli hastalara sistemik ketokonazol önerilmiş ve lezyonlarda düzelme gözlenmiştir (78). Atopik dermatitli hastalarda *Malassezia* türevlerine karşı pozitif yama testinin saptanması ve farklı çalışmalarda olguların %20-100'ünde *Malassezia* türlerine karşı yüksek spesifik IgE tespit edilmesi de bu durumun kolonizasyondan çok *Malassezia*'ya karşı allerjik bir yanıt olabileceğinin göstergesidir (76, 79-81). Ayrıca, atopik dermatitli hastalarda terlemenin kaşıntıyı tetiklediği de bilinmektedir. Terde yer alan hangi proteinin buna neden olduğu tam olarak bilinmiyordu. Yeni yapılan bir çalışmada *M. globosa* türü mantarlardan izole edilen bir antijenin (MGL_1304) majör rol oynadığı

bildirilmiştir (82). Atopik dermatitli hastalardan en çok izole edilen *Malassezia* türü *M. sympodialis*'tir (50). Japonya kaynaklı başka bir çalışmada ise *M. restricta* ve *M. globosa* daha yoğun olarak saptanmıştır (83). Sugita ve ark., 2002 yılında yaptıkları çalışmada, atopik dermatitli hastaların derisinden *M. dermatis* adlı yeni bir tür izole etmiştir (37).

Psöriyazis: Özellikle saçlı deri psöriyazisi olgularında *Malassezia* sayısında artış saptanması ve saçlı deride bulunan psöriyazis plaklarının ketokonazole yanıt vermesi nedeniyle psöriyazisin *Malassezia* ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (84). Ayrıca, lezyonel deriden izole edilen *Malassezia* türlerine karşı reaktif T hücreleri ve serumda mayalara karşı antikolar saptanmıştır (85). Psöriyazisli hastalardan en çok izole edilen *Malassezia* türü, *M. globosa*'dır (45).

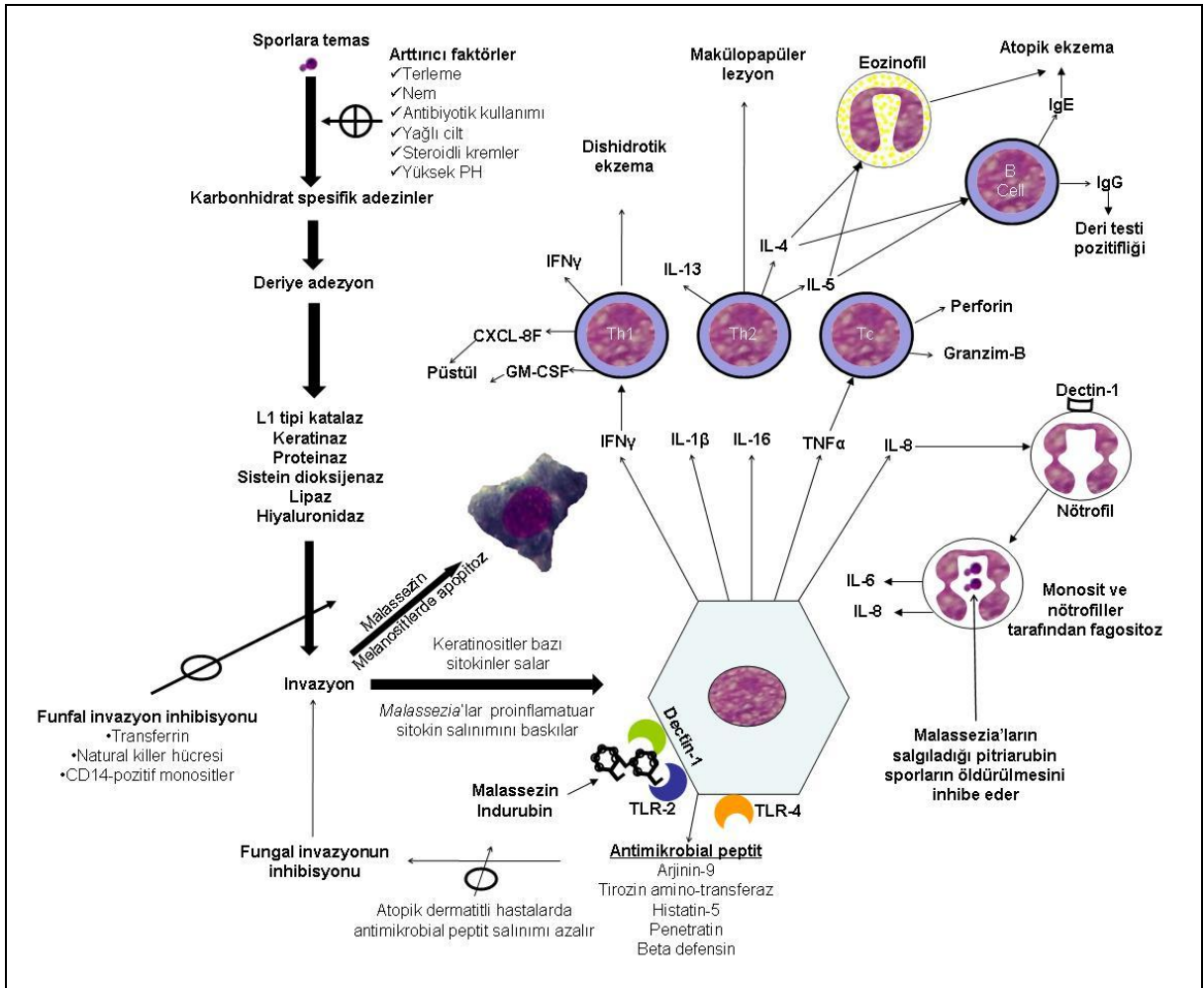
Malassezia ile ilişkili diğer hastalıklar: Steroid aknesi olan hastaların da %80'inden fazlasında *Malassezia* türü mantarlar saptanmıştır (12). Buna karşı, steroid aknesi ile MF'nin aynı antite olduğu tartışmalıdır (12). Konflüent ve retiküler papillomatozisli olguların bir kısmında *Malassezia* ile ilişki gösterilmiştir (6). Geçici akantolitik dermatozlu hastalarda selenyum sülfütlü şampuan tedavilerine verdiği cevaba dayanarak *Malassezia* ile ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (6). Onikomikozlu hastaların bir kısmından *Malassezia* mayaları izole edilmiştir (86).

2.1.6. *Malassezia* Foliküliti

Folikülit, kıl foliküllerinin yüzeysel inflamasyonudur. Folikülitler çok sayıda bakteriyel, viral, fungal, parazitik nedenlere bağlı gelişebileceği gibi bazı noninfeksiyöz sebeplere bağlı da ortaya çıkabilir. Fungal nedenli folikülitlerin en sık sebebi *Malassezia* cinsi mayalardır (87). *Malassezia* foliküliti tüm yaş ve ırklarda gözlenebilir (9). Her iki cinste de eşit sıklıkta gözlendiğini bildiren çalışmaların yanında erkeklerde veya kadınlarda daha sık olarak gözlenmiş çalışmalar da bulunmaktadır (10, 12, 88, 89). Hastalık ilk olarak Weary ve ark. tarafından, 1969 yılında tetrasiklin grubu antibiyotik kullanımı sonrası gelişen akneiform döküntü olarak tanımlanmış ve sonraki yıllarda en sık etkeni *M. restricta* ve *M. globosa* olarak bildirilmiştir (90-92).

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Foliküler oklüzyon sonrası yağdan zengin ortamda kolay üreyen mayaların artışına bağlı geliştiği düşünülmektedir (93). Akneye yatkın kişilerde artmış olan pilosebase ünitedeki lipid yoğunluğu bu

mikroorganizmadaki artışı açıklayabilmektedir. *Malassezia* cinsi mantarlar monositlerden ve keratinositlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılanmasını baskılar ve bu nedenle inflamatuvar nötrofil ve lenfosit kemotaksisini önler (19, 94-97). Bunun sonucunda, MF lezyonları akne lezyonlarına göre daha az inflamatuvar görünüm kazanır. Derideki keratinositler sadece bariyer görevi görmez. Bazı proinflamatuvar sitokinler ve antimikrobiyal peptitler salgılayarak fungal invazyonu önlemeye çalışır (94, 97). Atopik ekzemalı kişilerde antimikrobiyal peptitlerin az salgılanması da *Malassezia* enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır (Şekil 2.2) (19).



Şekil 2.2. *Malassezia* folikülitinin patogenezi

IgE, İmmunglobulin E; IgG, İmmunglobulin G; IL, İnterlökin; IFN γ , İnterferon γ ; TNF α , Tümör nekroz faktörü α ; CXCL-8F, Kemokin (CXC motif) ligand 1-8F; GM-CSF, Granüosit-makrofaq koloni stimule edici faktör; TLR, Toll benzeri reseptör.

Malassezia foliküliti lezyonları başlangıçta kıl çevresinde eritemli makül şeklinde başlayıp daha sonra 2-4 mm çaplarında şeffaf ve parlak görünümlü molluskoid, kubbe şekilli inflamatuvar papül veya püstüle dönüşür. Bazı olgularda nodül ve kistler de görülebilmektedir (Resim 2.1) (2). Lezyonlar genellikle kaşıntılı olmakla birlikte kaşıntının

şiddetli değişkenlik gösterir. Kaşıntı çok şiddetli olduğunda hastalarda ekskoriasyonlar ön planda olur ve hastalar uzun süre steroidli kremler ve kaşıntı ilaçları kullanırlar (Resim 2.2). Annam ve ark. tarafından yapılan çalışmada HIV hastalarında kaşıntılı folikülitlerin %9.8'ini MF'nin oluşturduğu rapor edilmiştir (98).



Resim 2.1. *Malassezia* folikülitli hastanın kol dış yüzünde ekskoriasyonları ve hiperpigmente makülleri



Resim 2.2. 10 yıldır aralıklı antibiyotik tedavisi alan *Malassezia* folikülitli hastanın çenede nodül, kist ve skarları



Resim 2.3. *Malassezia* folikülitli hastanın kol dış yüzünde papülopüstüler lezyonlar ve parmak lateralinde yakacık skuam

Malassezia foliküliti genellikle kolların üst kısımları, sırt, göğüs ön yüz, boyun ve yüzde yerleşim gösterir (Resim 2.3 ve 2.4) (9). Buna karşın skalp, skrotum ve vulva yerleşimli MF olguları rapor edilmiştir (99-102). MF'nin en sık tutulum yeri konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Jacinto-Jamora ve ark. kadınlarda yüz, erkeklerde ise gövdenin en sık etkilenen bölge olduğunu belirtirken, her iki cinsiyette de yüz veya gövde tutulumunu birinci sırada belirleyen yayınlar da mevcuttur (9, 11, 12). Lezyonlar AV'ye klinik olarak benzerlik gösterse de yüzdeki lezyonların dağılımı farklılık gösterir. Akne de yüzün santral kısımlarında lezyonlar yerleşim gösterirken, MF'de mandibula ve yanakların dış kısımlarında lezyonlar daha belirgindir (9).



Resim 2.4. *Malassezia* folikülitli hastanın alnı (A), sol yanak laterali (B), göğüs ön yüz (C) ve boynunda (D) yerleşim gösteren yaygın komedon benzeri papüller, eritemli papül ve püstüller

Hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır (9, 11, 88, 103). Yapılan çalışmaların bazılarında yaş ve cinsiyet farkı bildirilmezken diğerlerinde ise genç ve orta yaş erişkinlerde daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (9, 88, 103). Hastalık sıcak ve nemli

iklimlerde yaşayan insanlarda daha sık görülmekte ve terleme ile artış göstermektedir (104). Filipinler’de dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %16.5’inde, Çin’de ise %1-1.5 MF tespit edilmiştir (9, 104). HIV ile enfekte hastaların %9.8’inde kaşıntılı folikülit sebepten olduğu gösterilmiştir (98). Hastalığı artıran başlıca faktörler antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı, Down sendromu, diyabetes mellitus, organ transplantasyonu, kemoterapi, monoklonal antikorlar ve diğer immün sistemi baskılayan hastalıklardır (6, 99, 102, 105-111).

Malassezia foliküliti lezyonlarının seyri değişkenlik gösterir. Çoğunlukla 3-5 gün içerisinde iyileşse de 10 yıla kadar tanı almadan devamlılık gösteren olgular bildirilmiştir (11). Hastalarda diğer mantar enfeksiyonlarında görüldüğü gibi yaygın kaşıntılar ve parmaklarda dishidrotik ekzema gelişebilir (11).

Malassezia foliküliti klinik olarak bazı hastalıklar ile karışabilir. En sık karıştığı hastalık akne vulgaristir (12). Hastalık adolesanlarda sık görülmesi nedeniyle genellikle yanlışlıkla akne tanısı almaktadır (12, 88). *Malassezia* folikülitli hastalarının ciltlerinin yağlı olması nedeniyle akne lezyonlarını da bir arada bulunması beklenebilir (10). Bu nedenle, MF hastaların çoğu doğru tanı öncesi gereksiz akne tedavileri almaktadır. Akne vulgaris ile MF’nin ayırımında önemli bir klinik gösterge; akneli hastalarda komedon varlığıdır. Ancak bazen MF’de gözlenen papüller, komedonlar ile karışabilir veya iki hastalık bir arada bulunabilir. Papülopüstüler akne hastalarında kullanılan antibiyotikler MF’de artışa neden olmakta ve bu durum fark edilemezse klasik akne tedavisine direnç olarak kabul edilmektedir (2). Bunun dışında MF diğer folikülit yapan hastalıklar, yaygın kaşıntılar ve ekzema ile de karışabilmektedir (11, 103). Klinik uygulamada hem pratisyenler hem de dermatologlar tarafından genel olarak tüm folikülitlere bakteriyel folikülit tanısı ve tedavisi uygulanmaktadır (87). Yakın zamanlı bir derlemede fungal nedenli folikülitlerde tanısal gecikme 114 gün olarak bulunmuştur (87). Ayrıca, eritema anülare sentrifigum benzer anüler dizilim gösteren bir vaka da rapor edilmiştir (112).

2.1.7. Malassezia Foliküliti Tanısı

Sitolojik incelemeler: Tanıda ilk basamakta kullanılacak testler KOH incelemesi ve Tzanck yayma testidir. Bunlar ucuz ve kolay uygulanabilir yöntemlerdir. Jacinto-Jamora ve ark. tarafından yapılan çalışmada MF tanısı koyulabilmesi için KOH incelemede görülmesi gerekli spor sayısı belirlenmiştir (9). Bununla birlikte sadece KOH inceleme ile

yanlış negatif sonuçlar gösterilmiştir (11). KOH preparatın üzerine Parker mavi-siyah boya eklenmesi ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir (113). Yeni bulunan kontrastlı boyalar ile birlikte KOH incelemenin duyarlılığı %100'e ulaşmıştır. Bu yöntem ile hücre duvarı mavi ve sitoplazması mor renkte boyanmaktadır (113). Bazı temel dermatoloji kitaplarında sadece mikroskopik incelemenin MF tanısı için yeterli olduğunu belirtmektedir (27). Ayrıca, KOH incelemenin histopatolojik incelemeye göre daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir (12, 88, 103). Tzanck yayma testinde ise KOH incelemeye göre daha yüksek oranda pozitiflik elde edilmiş ayrıca ek patolojik bulguları göstermesi açısından da avantajlı bulunmuştur (11).

Histopatolojik inceleme: *Malassezia* folikülitine neden olan etkenler histopatolojik olarak da görülebilmektedir. Ancak, histopatolojik incelemenin pozitiflik oranı direkt mikroskopik incelemeden daha düşük bulunmuştur. Sitolojik inceleme ile MF saptanan hastalara histopatolojik inceleme uygulandığında sadece %52'sinde MF sonucu doğrulanabilmiştir (12, 88). Bu nedenle tanı için histopatolojik inceleme yapılması gereksizdir (9). Bununla birlikte, literatürde bildirilen MF olgularının %34'ünde sitolojik inceleme yapılmadan histopatolojik inceleme yapılmıştır (87). Yapılan histopatolojik incelemelerde rüptüre foliküler üniteler içerisinde keratin tıkaçları, hücrel artıklar içerisinde *Malassezia* sporları saptanabilir (27). Rutin hematoksilen-eozin boyamalar ile sporların görülmesi güç olabilir. Bu nedenle Periodik asit-Schiff (PAS) veya metenamin gümüş boyalarının yapılması tomurcuklanan mayaların görülmesini kolaylaştırır. PAS boyası pozitif, diastaz dirençli olan 2-5 µm boyutlarındaki oval veya yuvarlak şekilde gözlenen organizmalar genellikle infundibulum içerisinde ve foliküler lümenin dilate ağzında bulunur (27). Foliküler duvarlar rüptüre olduklarında, lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşan karışık infiltrat folikül çevresinde birikir. Püstüllerin mikroskopik incelemesinde tomurcuklanan mayalar ve sporlar izlenirken, hifler izlenmez (27). Yine bu folikülitte *Aktinomiçes* benzeri çevresinde fungal organizmalar amorf, eozinofilik, hiyalinize materyelden oluşan Splendore-Hoeppli fenomeni rapor edilmiştir (114). *Malassezia* türü mantarlar folikül epitelinde nekroza ve kristalleşmeye de neden olabilir ve bu tablo nekrotizan infundibular kristalin folikülit olarak adlandırılır (115). Ayrıca, aşırı sebum üretimi ve maya türü mantarların artışına sekonder kıl folikülerinde mün birikimi de bildirilmiştir (116).

Kültür: *Malassezia* cinsi mantarların üretilmesi için C12-C14 yağ asitlerinde zengin özel besiyerleri gerekir. Bu, besiyerlerine zeytinyağı eklenmesi ile mümkün olmaktadır. Bu

amaçla en sık kullanılan Leeming-Notman agarı veya modifiye Dixon agardır (6). Leeming-Notman agarı gliserol, gliserol monostearat, safra, Tween 60 ve tam yağlı inek sütünden oluşmaktadır. Bu agarda 32°C'de 7 günde üreme olmaktadır. Morfolojik özellikleri, katalaz reaksiyonları, Tween 20, 40, 60, 80 kullanımı, diazonyum mavisi B reaksiyonu ile *Malassezia* cinsi mantarlar tanımlanabilmektedirler (117, 118). Kültüre dayalı yöntemlerin doğruluğu türlerin farklı büyüme hızları ve farklı kültür ortamı ihtiyaçları nedeniyle düşüktür (6).

Moleküler incelemeler: Moleküler yöntemler genellikle araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Kültür yöntemlerine göre doğruluğu daha yüksektir. Kullanılan başlıca moleküler yöntemler arasında PCR restriksiyon endonükleaz analizi, dalgalı alan jel elektroforezi, rastgele artırılmış polimorfik DNA, DNA dizi analizi, ribozomal dizilerin PCR ampikonlarının restriksiyon analizi, amplifiye fragment uzunluğu polimorfizmi, denatüre edici gradient jel elektroforezi, restriksiyon fragment uzunluğu polimorfizmi ve terminal fragment uzunluğu polimorfizmi sayılabilir (119-121). Özellikle dalgalı alan jel elektroforezi ve denatüre edici gradient jel elektroforezi özel donanım ve eğitim gerektirmektedir (87).

Rutin uygulamada amplifiye fragment uzunluğu polimorfizmi ve restriksiyon fragment uzunluğu polimorfizmi başarı ile kullanılmaktadır (122, 123). Gemmer ve ark. tarafından sunulan duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir metotta küçük miktarda örneklerden, bütün *Malassezia* türleri kendine has terminal fragment uzunlukları ile ayırt edilebilmektedir (33, 87). Gelişen moleküler tekniklerle birlikte yeni *Malassezia* türleri tanımlanabilmektedir. Şu an, tanımlanmış 14 tür bulunmaktadır. Bu türlerden 13'ü lipid bağımlı iken sadece *M. pachydermatis* lipid bağımlı değildir (6, 19, 123, 124).

2.1.8. Malassezia Foliküliti Tedavisi

Malassezia foliküliti tedavisinde hem topikal hem de oral antifungal ajanlar etkili bulunmuştur. Bu yüzden her iki tedavi yöntemide hastalığın hem tedavisi ve hem de idamesinde genellikle bir arada kullanılır (27). Topikal tedavide günlük %2 ketokonazol şampuan, %2,5 selenyum sülfütlü losyon, %0,77 siklopiroksolamin krem kullanılmıştır (27). Bäck ve ark. çalışmalarında selenyum sülfüt içeren şampuanla ilk üç gün arka arkaya, daha sonra haftalık aralıklarla olmak üzere toplam 4 haftalık tedavi sonucunda 25 hastanın 20 (%80)'sinde tam iyileşme, 4 (%16)'ünde kısmen iyileşme rapor etmiştir. Ekonazol

krem ilk hafta günde bir kez daha sonra haftalık aralıklarla olmak üzere 4 hafta süre ile uygulanmış ve 10 hastanın 7 (%70)'sinde tam, 2 (%20)'sinde kısmi iyileşme bildirilmiştir (103).

Faergemann, derin yerleşimli mayalara etki edebilmeleri nedeniyle oral antifungallerin topikalere kıyasla daha etkili olacağını bildirilmiştir (43). Oral antifungal tedavide en sık kullanılan ilaçlar ketokonazol (200 mg/gün, 4 hafta), flukonazol (150 mg/hafta, 2-4 hafta) ve itrakonazoldür (200 mg/gün, 2-4 hafta) (2, 6, 103). İtrakonazolün sebum sekresyonunu azaltması ve sebum içerisinde sekrete edilmesi nedeniyle daha etkili olabileceği bildirilmiştir (107). Ayrıca relapsları engellediği de gösterilmiştir (6). Bu sebeplerle MF tedavisinde sistemik itrakonazol en iyi seçenek olarak görülmektedir. Oral terbinafin genellikle deri yüzeyine dağılımı yeterli olmadığı için *Malassezia* tedavinde genellikle önerilmemektedir (27).

MF'nin tedavisinde topikal antifungal tedaviler ile sistemik antifungal tedavilerin etkilerini karşılaştıran çalışmalar da yapılmıştır (9, 88). Karşılaştırmalı bir çalışmada oral ketokonazol (200 mg/gün) ve %2 ketokonazol şampuan ile tedavi edilen hastaların tümünde klinik düzelme gözlenirken günde iki kez %1'lik ekonazol nitrat solüsyon ve %2'lik mikonazol nitrat krem uygulanan hastaların ancak %9'unda klinik düzelme saptanmıştır. Sadece topikal tedavi ile klinik düzelme gözlenmeyen hastalara sistemik ketokonazol tedavisi eklenince tüm hastalarda klinik düzelme görülmüştür. Aynı çalışmada sadece sistemik ketokonazol ile tedavi edilen hastaların %75'inde klinik düzelme görülmesi nedeniyle sistemik ve topikal antifungal tedavilerin kombine kullanımı önerilmiştir (88). Ayers ve ark. da topikal ve sistemik (ketokonazol ya da flukonazol) antifungal tedaviyi birlikte alan tüm hastalarında tam iyileşme rapor etmiştir (10). Jacinto-Jamora ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sadece topikal tedavi (ekonazol, mikonazol, ketokonazol ve tretinoin) alan hastalarda %95'e varan oranlarda klinik düzelme saptanırken, oral ketokonazol ve topikal ekonazol kombinasyonu ile %100 tam iyileşme bildirilmiştir (9).

Malassezia foliküliti tedavisinde antifungal tedavi dışında da tedaviler uygulanmıştır. Hepatotoksisite veya gastrointestinal yan etkiler nedeniyle sistemik antifungal tedavi alamayan MF hastalarında fotodinamik tedavi kullanılmış ve etkili bulunmuştur (125). Lee ve ark. ise topikal ve sistemik antifungal tedaviye yanıt vermeyen bir MF olgusunda fotodinamik tedaviyi kullanmış ve belirgin klinik düzelme bildirmiştir (126). Sistemik

retinoik asit tedavisi ile düzelen vakalar bildirilmesine karşın bu tedaviye yanıt vermeyip antifungal tedavi ile hızla düzelen olgular da rapor edilmiştir (127, 128). Bu nedenle sistemik retinoik asitlere yanıt vermeyen olgularda MF dışlanmalıdır (128). MF hastalarının tedavisinde önemli olan diğer bir nokta ise daha önce kullanıldığı antibiyotiklerin kesilmesidir (10).

Malassezia follikülitinin tedavisi sonrasında sık nüks gözlenir. Bu amaçla ana tedavi sonrasında idame tedavide topikal veya sistemik antifungaller kullanılabilir. İdame tedavide kullanılan topikal tedaviler haftada bir %2,5 selenyum sülfid, haftada bir %2 ketokonazol krem veya haftada 2-3 kez %2 ketokonazol şampuandır. İdame sistemik tedavide ise ayda bir 400 mg oral itrakonazol veya ayda bir 200 mg oral flukonazol önerilmektedir (27).

2.2. Akne Vulgaris

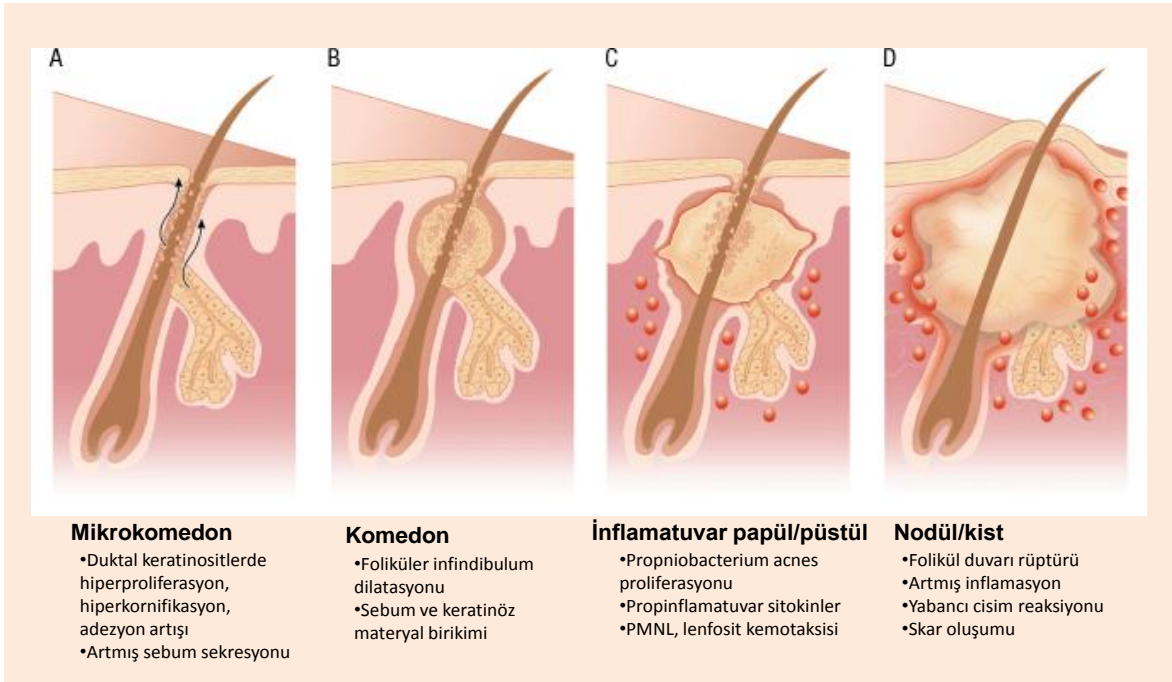
2.2.1. Tanımlar

Akne vulgaris pilosebase ünitenin kronik bir hastalığıdır. Hastalık klinik olarak noninflamatuvar açık ve kapalı komedonlar ve inflamatuvar olan papül, püstül, nodül ve kistler ile seyreder. Kendi kendini sınırlayabilen bir hastalık olsa da bazı olgularda kalıcı sikatrlere neden olabilmesi ve psikososyal bozukluklara yol açabilmesi nedeniyle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

Dermatoloji polikliniklerine yapılan başvuruların en sık nedenlerinden biri olan AV, genellikle sebace aktivitenin artışı ile birlikte puberte döneminde veya bir sene öncesinde başlar. Ergenlik dönemindeki bireylerin neredeyse hepsinde farklı şiddetlerde akne gözlenir ve bu bireylerin %15-20'sinde akne orta veya şiddetli düzeydedir (129). Puberte sonrası da devam edebilen bu hastalığın 26-44 yaş arası kadınlarda prevalansı %14'tür (1).

2.2.2. Akne Vulgaris Patogenezi

Akne multifaktöryel nedenlerle ortaya çıkan foliküler bir hastalıktır. AV'nin etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen dört temel mekanizma; anormal foliküler keratinizasyon, artmış sebum üretimi, mikrobiyal kolonizasyonda artış ve inflamasyondur (Şekil 2.3) (1).



Şekil 2.3. Akne vulgaris patogenezi **A.** Mikrokomedon oluşumu, **B.** Foliküler infundibulumda dilatasyon sonucu komedon oluşumu, **C.** İnflamasyon gelişimi, **D.** Foliküler duvar rüptürü sonucu yabancı cisim reaksiyonu (1)

PMNL, Polimorfonükleer lökosit.

Foliküler bir hastalık olan AV'nin primer lezyonu komedondur. İnfrainfundibular bölgede yer alan epitelin hiperproliferasyonu sonucu infundibulumun hemen altında keratinöz tıkaç gelişir. Tıkanıklık oluşan bölgede keratin, sebum ve bakteriler birikir. Kıl folikülünde genişleme oluşur ve mikrokomedon görünümü ortaya çıkar (1, 130).

Keratinositlerde oluşan hiperproliferasyonun nedeni tam olarak bilinmese de androjen uyarısı, azalmış linoleik asit, artmış interlökin (IL)-1 α aktivitesi ve *P. acnes*'e bağlı geliştiği düşünülmektedir (1). Foliküler keratinositler ve sebositler üzerinde bulunan androjen reseptörlerinin dihidrotestosteron ile uyarılması sonucu foliküler keratinosit ve sebum üretimi artar (131, 132). Akne hastalarında linoleik asit seviyesi düşük olarak bulunmuştur ancak bu durumun artmış sebum seviyesi nedeniyle dilüe olmasına bağlı geliştiği, aslında üretim seviyesinin normal olduğu da rapor edilmiştir (133). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 α 'nın da keratinositlerde hiperproliferasyon ve mikrokomedon oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir (134). Ayrıca fibroblast büyüme

faktörü reseptörü (FGFR)-2b yolağı da akne patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (135). Androjen bağımlı olan bu yolak sebese bez yapımında etkilidir (136).

Akne patogenezinde ikinci önemli nokta artmış sebum üretimidir. Androjenlerin etkisi ile sebum üretimi artar. Sebum içeriğinde yer alan trigliseridler *P. acnes* tarafından yağ asitlerine yıkılır. Yağ asitleri de *P. acnes* çoğalması için uygun ortam yaratır. Ayrıca, sebum içerisinde yer alan lipoperoksitler proinflamatuvar sitokinler ve sebumun üretimini artırır (1).

Aknede oluşan mikrokomedonlar zaman içerisinde daha da genişleyerek foliküler duvarın yırtılmasına neden olur. İçeriğinde yer alan keratin, sebum ve bakteriden zengin içerik folikül dışına sızar ve bununla birlikte yardımcı T lenfositler, nötrofiller ve yabancı cisim dev hücrelerinden oluşan inflamatuvar bir infiltrat gelişir (1). Daha önceleri inflamasyonun komedon oluşumu sonrası başladığı düşünülmekteyse de günümüze bu görüş değişmiş ve inflamasyonun aslında komedon oluşumu öncesinde başladığı kanıtlanmıştır (137). İnflamasyon sürecinde önemli bir etmen gram pozitif, anaerobik bir bakteri olan ve pilosebese ünitenin normal florasında da yer alan *P. acnes*'dir. Aknesi olan hastalarda *P. acnes* konsantrasyonu diğer bireylerden yüksek bulunmuştur (138). Bu yükseklik sebum miktarındaki artış ile paralellik göstermektedir (139). *P. acnes*'in hücre duvarında bulunan karbonhidrata karşı gelişen antikör seviyesi artıkça akne şiddetinin yükseldiği rapor edilmiştir (140). Ayrıca *P. acnes* lipaz ve hiyalüronidaz üreterek ve kemotaktik faktörleri artırarak inflamasyonu şiddetlendirir (1). Bu bakteriler, keratinositler, monositler ve nötrofiller üzerindeki yer alan Toll benzeri reseptör 2'ye bağlanarak IL-1 α , IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (141).

Folikül florası yerleşim bölgesine göre değişkenlik göstermektedir. Deri yüzeyinde *S. epidermidis*, infrainfundibulumda *P. acnes* ve akroinfundibulumda *Malassezia* türü mantarlar bulunur (142). Akneye benzer şekilde, MF mekanizması foliküler oklüzyon sonrasında sebumdan zengin ortamda mayaların çoğalması şeklindedir (88, 143). *Malassezia* mayaları da *P. acnes*'e benzer şekilde trigliseridleri serbest yağ asitlerine çevirir ve inflamatuvar yanıtı yol açar (5, 144).

Akne patogenezindeki yeri tam olarak bilinmese de *Malassezia* mayaları AV'li hastalarda hem komedon hem de folikül içerisinde gösterilmiştir. Leeming ve ark. akne komedonlarını histopatolojik olarak incelemiş ve açık komedonların %77.8'inde ve kapalı

komedonların %69.2'sinde *Malassezia* türü mantarlar saptamıştır (142). Daha sonraki yıllarda, Jacinto-Jamora ve ark. MF'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada bazı hastaları histopatolojik olarak incelemişler ve MF'nin primer lezyonlarının komedonal keratinöz plaklar şeklinde başladığını ve yüzü sık etkilediğini rapor etmişlerdir (9). *Malassezia* türü mantarlar *P. acnes* ile birlikte folikül epitelinde nekroz ve kristalleşmeye neden olarak nekrotizan kristalin folikülite ve komedon oluşumuna neden olur (115). Ayrıca MF'nin derin yerleşimli nodüllere neden olabileceği de rapor edilmiştir (145-147). Bu durum sıklıkla nodüler akne ile karışır ancak akne tedavisinde önerilen antibiyotikler *Malassezia* sayısını artırmaktadır (10). Antifungal tedavinin derin yerleşimli akne de fayda gösterdiği bildirilmiştir (145, 148, 149).

Song ve ark. yakın tarihli çalışmalarında, akne nedeniyle başvuran 11 ila 40 yaşları arasındaki 60 hasta ve benzer yaşta sağlıklı kontrol grubunda alın, yanak ve göğüs ön yüzlerinden örnekler almış ve Leeming-Notman besiyerinde üretilen, PCR ile tiplendirme yapmıştır (145). Ancak bu çalışmada beklenenin aksine *Malassezia* mayaları, akne ile başvuran grupta kontrole göre daha az oranda saptanmış ve bu durumu akne ile başvuran grupta *P. acnes*'in artmış olmasına bağlamışlardır. Birçok AV hastasında *P. acnes* ile birlikte *Malassezia* aynı bölgede birlikte bulunmaktadırlar. Kore'den yapılan iki çalışmada AV'li hastaların komedonlarından alınan örneklerde en sık *Malassezia* türü *M. restricta*'yken ikinci sırada *M. globosa* olarak rapor edilmiştir (145, 146).

Akne patogenezinde rol oynayan tüm basamaklar hormonal ve immün faktörler etkisi altındadır (1). Aknesi olan bireylerde serum androjen seviyeleri yüksektir (150). Androjenler akne gelişiminin en önemli basamaklarındadır (151). Akne prepubertal dönemden itibaren sebun sekresyonunun artışı ile başlar. Buna önemli bir örnek, prepubertal dönemde kastre edilen erkeklerde akne izlenmemesidir (152). Androjenik hormonların etkisi ile sebun üretimi ve foliküler keratinosit çoğalması artar (1, 153). Akne gelişimde androjenik hormonlardan özellikle dihidroepiandesteron sülfat (DHEAS) ve dihidrotestosteron (DHT) önemli rol oynar (154). Kortikotropin serbestleştirici hormon seviyeleri de AV'li hastalarda yüksek bulunmuştur (155). Akne gelişimi üzerinde östrojenin etkisi ise henüz tam olarak netleşmemiştir (1).

Akne şiddetini belirleyen faktörlerden biri de ailesel yatkınlıktır (156). Yapılan bir çalışmada akne şiddetinin %89 genetik faktörlerle, %19'unun ise çevresel faktörlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (157). Ailesel yatkınlığı olan hastalarda aknenin daha erken

yaşlarda başladığı görülmüştür (158). Diyet özellikle gündemde olan bir faktördür. Ancak diyetin akne üzerine olan etkisi ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır (129). Yüksek glisemik indeksli beslenme alışkanlığı, insülin benzeri büyüme faktörü-1'i (IGF-1) artırarak androjen aktivitesi ve akne oluşumunu tetikleyebileceği rapor edilmiştir (159).

2.2.3. Akne Vulgariste Klinik Bulgular

Noninflamatuvar lezyonlar: Aknede gözlenen noninflamatuvar lezyonlar açık veya kapalı komedonlardır. Kapalı komedonlar, 1-3 mm boyutlarında, deriden hafif kabarık, düz yüzeyle, sarımsı renkte, çevresinde eritem olmayan papüllerdir (Resim 2.5 A ve B). Açık komedonlar ise 1-2 mm çapında, ortası açık, içerisinde lipid ve keratin artıkları bulunan ve foliküler kanalın ucundaki melaninin okside olması nedeniyle siyah renkli görünen papüllerdir (Resim 2.5 A ve B) (1, 130). Nadiren 3-4 mm boyutlarına ulaşan makrokomedonlar gözlenebilir.

İnflamatuvar lezyonlar: Aknede en sık görülen inflamatuvar lezyonlar papül ve püstüllerdir. Papüller, 1-5 mm çapında, oval, sert, deriden kabarık eritemli lezyonlardır (Resim 2.5 B, C ve D). Püstüller ise 1-5 mm çapında sarımsı renkli püye içeren, deriden kabarık lezyonlardır (Resim 2.5 C ve D). İnflamatuvar lezyonlar zaman içerisinde ilerleyerek nodül veya sinüs traktlarına dönüşebilir. Büyük nodüller daha önceleri kist olarak adlandırılmaktaydı. Ancak akneli hastalarda gerçek kist oluşumu nadiren gözlenir ve bu nedenle nodülökistik akne tanımı yerine günümüzde şiddetli nodüler akne tanımlaması kullanılır (1).

AV'li hastalarda en sık tutulan bölge yüzdür. Yüzde özellikle yanaklar ve daha az oranlarda burun, alın ve çenede lezyonlar gözlenir. Yüz dışında etkilenen bölgeler boyun, omuz, sırt, göğüs ön yüz ve kulaklardır. Gövdedeki lezyonlar daha çok orta hatta yerleşim gösterir (130).



Resim 2.5. Akne vulgariste lezyonlar **A.** Alın bölgesinde açık ve kapalı komedonlar. **B.** Sağ temporal bölgede açık, kapalı komedonlar ve eritemli papüller. **C.** Sol yanakta yaygın eritemli papül, püstül ve nodüller. **D.** Sırt bölgesinde eritemli papül ve püstüller.

Skar: Hem noninflamatuvar hem de inflamatuvar akne lezyonları sonrasında skar oluşabilmektedir. AV hastalarında renk değişiklikleri gözlenebileceği gibi kabarık veya atrofik yara iyileşmesi de oluşabilir. Akne oluşurken sadece epidermis ve dermisin üst tabakası tutuluyor ise deride kızarıklık veya kahverengi renk değişikliği oluşur. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon olarak adlandırılan bu renk değişikliği özellikle koyu tenli bireylerde daha sık gözlenir. Güneşten kaçınılması ile 3-24 ay içerisinde bu renk değişikliği geriler.

Eğer akne lezyonları dermisin alt tabakalarını etkiliyor ve sivri uçlu ise “ice pick” skar oluşur. Oluşan dermal harabiyet geniş tabanlı ise “Rolling” veya “boxcar” skar meydana gelir. Rolling skarlar, derinin alt tabakalarının fibröz bağlarla yağ tabakasına bağlanması ile oluşan, 4-5 mm’den daha geniş olan, yüzeyinde normal deri yapısının izlendiği ve deri yüzeyinde çöküntüler şeklinde görülen skarlardır. Boxcar skarlar ise, suçiçeği izlerine

benzer, keskin sınırlı, yuvarlak ya da oval çöküntüler şeklindedir. Akneye bağlı gelişen bir diğer skar şekli, daha çok omuz çevresi ve sırtta gelişen, kabarık yara iyileşmesidir (1, 160).

2.2.4. Akne Vulgaris Histopatolojisi

Komedonlarda ince epitel ile örtülü dilate foliküler kanal içerisinde lamellar tarzda keratinöz materyal ve sebum izlenir. Püstüllerde, folikülosentrik abse çevresinde yoğun polimorfonükleer hücreler ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar infiltrat görülür. Nodüler lezyonlarda sıklıkla plazma hücreleri, yabancı cisim dev hücreleri ve fibroblastlarda proliferasyon bulunur (130).

2.2.5. Akne Vulgaris Tedavisi

Tedavi seçiminde birçok faktör, göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviye başlamadan önce, hastanın daha önce kullanmış olduğu reçetesiz ilaçlar dahil tüm tedaviler sorgulanmalı, tedavilerden elde edilen fayda ve yan etkiler belirlenmelidir. Kortikosteroid, anabolik steroidler, nöroleptikler, lityum ve siklosporin gibi AV'yi artıran ilaçların kullanımı, ailede şiddetli akne öyküsü ve skara yatkınlık sorgulanmalıdır. Kadınlarda adet düzeni, kadın tipi saç dökülmesi ve kıllanma artışına bakılmalı problem var ise hormonal bozukluk araştırılmalıdır. Hastanın kullandığı kozmetik ürünlerin öğrenilmesi tedavide yol göstericidir (130). Tedavi yanıtızlığın en önemli nedenlerinden biri de hastaların tedaviyi düzensiz kullanmalarıdır. Hastaların bu açıdan da bilgilendirilmesi gerekir (1).

Erken dönemde ve uygun tedavinin başlanması önemlidir. Kullanılacak tedavinin akne patogenezindeki dört basamağı hedeflemesi gerekir: Bozulmuş foliküler keratinazasyonun düzenlemeli, sebace bez aktivitesini azaltmalı, foliküllerdeki bakteriyel kolonizasyonu azaltmalı ve antiinflamatuvar etkili olmalıdır.

Akne Vulgariste Kullanılan Topikal tedaviler:

Akne tedavisinde lokal tedavilerin etkili olabilmesi için en az 6-8 hafta süre ile kullanılması gerekir. Sadece lezyon bölgesi değil, tüm alan tedavisine dikkat edilmelidir (161).

Topikal retinoidler: Foliküler epitelde deskuamasyonu normale döndürür ve foliküler tıkaç oluşumunu engeller. Ayrıca, retinoik asit içeren kremler proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek lökosit aktivitesini baskılar ve böylece antiinflamatuvar etki gösterirler (162). Tedavinin yanı sıra idamede de kullanılmaktadır. Belirgin irrite edici özelliği bulunan bu ilaçların fotolabil olmaları nedeniyle özellikle geceleri uygulanması ve hastaların tedavi süresince güneşten korunmaları gerekir.

Benzoil peroksit: Hem bakteri sayısını azaltarak hem de trigliseritleri hidrolize ederek güçlü antimikrobiyal etki gösterir. Komedolitik etkisi de bulunan bu ilaçların kurutucu ve irrite edici etkisi vardır (163). Benzoil peroksit karşı direnç gelişmemektedir, bu yüzden kombinasyon tedavilerinde tercih edilmektedir (164).

Sülfür, sodyum sülfasetamid: Sülfonamidlerin para-aminobenzoik asit inhibisyonu ile antibiyotik etkisi bulunmaktadır (165). Sülfürün ayrıca keratolitik etkisi olduğu düşünülmektedir. Serbest yağ asitlerinin oluşumunu engeller.

Salisilik asit: Komedolitik etkisi nedeniyle birçok reçeteli ve reçetesiz ilaç içerisinde bulunmaktadır. Stratum korneumda eksfoliasyona neden olarak komedon oluşumu engeller. Antiinflamatuvar ve sebumu azaltıcı etkisi bulunur.

Azeleik asit: Antimikrobiyal ve komedolitik etkisi bulunmaktadır. Tirozinaz inhibitörü etkisi ile postinflamatuvar hiperpigmentasyonu olan hastalarda özellikle önerilir.

Topikal antibiyotikler: Bu amaçla en sık topikal eritromisin ve klindamisin kullanılır. Direnç gelişimini önlemek amacıyla benzoil peroksit ile kombinasyon tedavileri önerilir (166). Topikal nadifloksasin son dönem düşük yan etkisi ve eritromisine eş değer etkinliği ile ön plana çıkmıştır (167). Yakın zamanda kullanımı onaylanan topikal dapsonun inflamatuvar lezyonlar üzerinde etkisi bulunmaktadır (1).

Akne Vulgariste Kullanılan Sistemik tedaviler

Tetrasiklinler: Tetrasiklinler akne tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler, serbest yağ asitlerinin miktarını azaltır. Bu durum *P. acnes*'in metabolik aktivitesinin azalmasına neden olur. Günlük 500- 100 mg/gün dozlarla kullanıldığında *P. acnes*'in sayısını azaltır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Belirgin gastrointestinal sistemi irrite edici etkisi vardır. Hızlı mineralize olan dokularda birikmesi nedeniyle gelişmekte

olan dişlerde kahverengi renk değişikliği yapabilir. Gebelerde ve 9 yaşından küçük çocuklarda kullanılması sakıncalıdır (1).

Doksisiklin ve minosiklin gibi sentetik tetrasiklinlerde kullanılmaktadır. Doksisiklin günde 2 kez 50-100 mg dozda önerilir. Fotosensitif etkileri olan bu ilaçlardan minosiklin Türkiye’de bulunmamaktadır ancak yurtdışında akne tedavisinde sık tercih edilmektedir. Günde iki kez 100-200 mg’lık dozlarda kullanılır. Minosiklinin en sık görülen yan etkileri deride mavi-siyah renk değişikliği, hepatit ve lupus benzeri reaksiyonlardır (1).

Makrolidler: Bu grupta yer alan oral eritromisine sık direnç gelişmesi nedeniyle sadece gebeler ve çocuklarda kullanılmaktadır. Kullanım kolaylığı nedeniyle, azitromisin haftada 3 gün 250-500 mg dozlarda önerilmektedir (1).

Diğer antibiyotikler: Akne tedavisinde kullanılan diğer antibiyotikler trimetoprim-sülfametaksazol, sefalosporinler (özellikle sefalekssin), klindamisin ve dapsondur.

Hormonal tedavi: Hiperandrojenizm bulguları olan kadınlarda mutlaka hormonal tetkikler yapılmalıdır. Hormonal tedavide kullanılan oral kontraseptifler, deksametazon ve spironolakton antiandrojen etki gösterirken, prednizon antinflatuvar etkisi ile şiddetli akne vulgariste kullanılabilir (1).

Sistemik izotretinoin: Uzun süreli remisyon etkisi nedeniyle şiddetli nodüler akne onaylanmış bir tedavidir (168). Ayrıca, en az 6 ay süre ile tedaviye %50’den fazla cevap vermeyen, sık tekrar eden, skar bırakan ve psikolojik stres yaratan akneli hastalarda önerilmektedir (1, 130). Günlük 0,5-1 mg/kg dozlarda kullanılmaktadır. Nükslerin önlenmesi için total dozun (120-150 mg/kg) yeterli olması önemlidir. Sistemik izotretinoin tedavisi alan hastaların %40-60’ında tam iyileşme gözlenir. Gebelik döneminde fetüs üzerindeki yan etkileri nedeniyle kullanımı sakıncalıdır. Sık görülen yan etkileri kserozis, depresyon, artralji, karaciğer enzim yüksekliği ve hipertrigliseridemi dir.

İntralezyonel kortikosteroidler: Derin nodüler lezyonlara 2.5-10 mg/mL dozda triamsinolon asetonid enjeksiyonu belirgin küçülme sağlayabilir.

Cerrahi tedaviler

En az iki ay topikal retinoid tedavisine cevap vermeyen komedonlara ekstirpasyon uygulanabilir. Atrofik skarların tedavisinde peeling, dermabrazyon, subsizyon, punch eksizyon, fokal triklorasetik asit uygulama, dolgu maddesi enjeksiyonu ve fraksiyonel lazer kullanılabilir. Hipertrofik skarların tedavisinde ise skar dokusu içerisine steroid, bleomisin ve 5-floraurasil enjeksiyonu uygulanabilir veya lazer yapılabilir (1, 160).

2.3. Akneiform Erüpsiyonlar

Akneiform erüpsiyonlar AV'nin bir veya daha fazla sayıda temel lezyonuna sahip olup akneyi taklit eden lezyonlardır (130). AV'den en önemli farkları lezyonların ani başlangıç göstermesi, monomorfik lezyon morfolojisine sahip olması, genellikle açık komedonun bu lezyonlara eşlik etmemesi ve atipik lokalizasyonlarda yerleşim göstermesidir. Birçok nedene bağlı olarak akneiform erüpsiyon ortaya çıkabilir. Fenitoin, lityum, izoniazid, yüksek doz B vitamini kompleksleri gibi ilaçlara bağlı olarak akneiform lezyonlar izlenebilir. Steroid aknesi, MF, gram-negatif folikülit, *Demodeks* folikülit, mesleki nedenlere bağlı akne, klorakne, radyasyon aknesi de klinik olarak AV ile sıkça karışmaktadır (1). Bu tür olgularda doğru tanı koyabilmek için dikkatli öykü alınması ve dermatolojik muayene yapılması gerekir.

2.4. Tzanck Yayma Testi

Sitoloji hücrelerin karakteristik özelliklerini incelemeye dayalı invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Dermatoloji pratiğinde en sık herpetik enfeksiyonlar, pemfigus ve kutanöz leishmaniasis tanısında kullanılmakla birlikte çok sayıda eroziv-vezikülobüllöz, granülomatöz ve tümöral hastalık tanısında uygulanabilmektedir (11).

Tzanck yayma testinin klinik uygulamada birçok avantajı bulunmaktadır. Kolay uygulanabilir, anestezi gerektirmez, ucuzdur ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Örneklerin alınması için gereken bistürü, lam, alkol, mikroskop ve sitolojik boyalar her dermatoloji kliniğinde kolayca bulunabilir. Alınan sitolojik örnekler bir dakikadan kısa sürede boyanabilir ve eroziv-vezikülobüllöz lezyonlardan alınan örneklerin mikroskopik değerlendirilmesi ortalama 9 dakika gibi bir kısa sürede yapılabilir (169). Tzanck yayma testinde x400 büyütmede 6'dan fazla sayıda tomurcuklanan spor görülmesi ile MF tanısı konulur (12).

2.5. KOH İnceleme

Rutin dermatoloji polikliniklerinde mantar arama amacıyla en sık kullanılan yöntem KOH incelemedir. Püstüler lezyonlarda steril bistüri (No: 15) ile püstül içeriği lam üzerine yayılır ve 1-2 damla %10 KOH çözeltisi ile 15-20 dakika bekletildikten sonra mikroskop altında incelenir. Ancak KOH incelemede püstüllerde pozitiflik oranı düşükken, komedon benzeri papüllerde pozitiflik daha yüksektir (2). Metodun doğruluğu son dönemde Parker-KOH boyası ile %100'e yükselmiştir (113). Mikroskopik incelemede x400 büyütme alanında 6'dan fazla sayıda spor saptanması MF için tanısal olarak kabul edilmektedir (12).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 18.06.2012 tarihinde onaylandı. Çalışmanın proje numarası KA11/245 olarak belirlendi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda 2 numaralı polikliniğe başvuran ve dermatolojik muayene sonucunda papülopüstüler aknesi olduğu düşünülen tüm hastalar alındı. Polikliniğe günlük başvuran hasta sayısı 15-20 arasında değişmiş olup, tüm hastalar aynı hekim tarafından muayene edilmekteydi. MF'nin yaz ve kış aylarındaki sıklıklarını karşılaştırmak amacıyla hastalar iki ayrı dönemde çalışmaya dahil edildi; Aralık 2012 - Şubat 2013 arasında polikliniğimize başvuran hastalar kış, Haziran - Ağustos 2012 arasında polikliniğimize başvuran hastalar ise yaz döneminde görülen hastalar olarak kaydedildi. Mevsimsel farkı ortaya koyabilmek amacıyla bahar aylarındaki hastalar çalışmaya alınmadı.

Her iki grupta yer alan tüm hastaların lezyonlarından ve normal derilerinden Tzanck yayma testi ve KOH inceleme amacıyla örnekler alındı. Alınan sitolojik örnekler basil, kok ve spor varlığı açısından değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı öyküleri alınıp, yakınmaların ortaya çıkış zamanı, artıran faktörler ve şimdiye kadar gördükleri tedavileri sorgulandı ve kaydedildi (Bkz. EK). Yapılan muayene ve laboratuvar incelemeler sonucu MF ile uyumlu olduğu düşünülen hastalara toplam 4 haftalık süre boyunca oral itrakonazol (günde iki kez, 100 mg kapsül) ve ketokonazol krem (günde 2 kez, haricen) tedavisi önerildi. Hastalarda tedavi süresi sonunda tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası tüm hastaların dijital fotoğraf makinesi yardımı ile fotoğrafları çekildi. Tüm hastaların akne şiddeti lezyon sayma yöntemi ve Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme (LRAD) sistemi ile belirlendi (170, 171). Tedavi sonunda elde edilen verilerle tedaviye klinik yanıt belirlendi.

3.3. Araştırmacıların Görev ve Özellikleri

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda 2 numaralı polikliniğe başvuran ve dermatolojik muayene sonucunda papülopüstüler aknesi

olduğu düşünölen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi ve araştırmacı dermatolog tarafından sitolojik örnekler alındı. Tzanck yayma testi ve/veya KOH inceleme sonucunda x400 büyütmede 6'dan fazla sayıda tomurcuklanan spor saptanan hastalara antifungal tedavi önerildi.

3.4. Hastalar

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda 2 numaralı polikliniğe başvuran ve dermatolojik muayene sonucunda papölopüstüler aknesi olduğu düşünölen tüm hastalar alındı. Gebeler, süt veren anneler ve karaciğer hastaları çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar veya 18 yaşından küçük hastaların yasal vasileri hasta onam formu ile bilgilendirildi ve onay imzaları alındı.

Hastalardan tedavi süresi boyunca farklı bir ilaç kullanmaları gerekirse araştırmacı doktoru bilgilendirmeleri istendi. Alkol ve itrakonazol ile etkileşebilecek ilaçların (fenitoin, karbamazepin, rifampisin, sülfanilüre grubu antidiyabetikler, terfenadin ve astemizol) kullanılmaması konusunda bilgilendirildi. Kadın hastalardan tedavi boyunca gebe kalmamaları istendi. Tedaviyi kullanmakta olan kadınlara iki farklı korunma yöntemini (prezervatif ve doğum kontrol hapı) bir arada kullanılmaları önerildi. İtrakonazol tedavisine bağlı gelişebilecek halsizlik, bulantı, karın ağrısı, kusma, baş ağrısı, mide, bağırsak rahatsızlıkları ve çok nadir olgularda aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ketokonazol tedavisine bağlı nadiren gelişebilen hafif yanma yan etkileri hakkında hastalar bilgilendirildi.

3.5. Lezyonların Fotoğraflanması

Lezyonların klinik fotoğrafları LRAD sistemine göre her iki yüz lateralinden, önden ve göğüs ve sırt bölgesini içerecek şekilde 2 adet karşıdan şekilde 5 fotoğraflama ile gerçekleştirildi. Fotoğraflama işleminin hastaların ilk ve son başvurularında olmak üzere 2 kez yapıldı.

3.6. Lezyonların Skorlanması

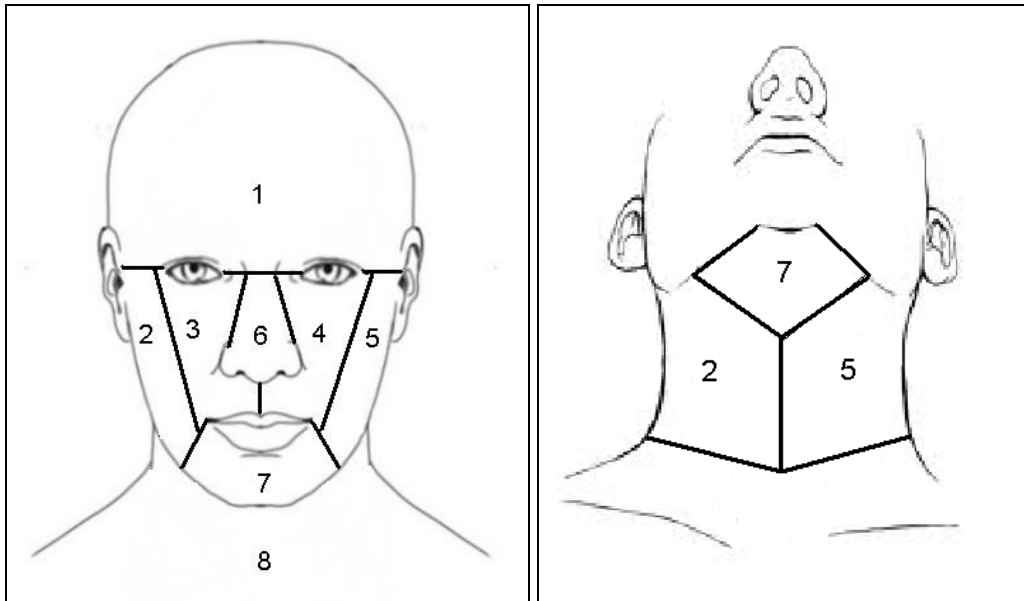
Lezyon sayma yöntemi

Akneli hastalarda ilaç etkinliği çalışmalarında sık kullanılan ve daha doğru kıyaslama yapma olanağı sağlayan lezyon sayma yöntemi tercih edildi (170). Bunun için, tedavi

öncesi ve sonrası yapılan dermatolojik muayenede noninflamatuvar (açık komedon ve kapalı komedon/komedon benzeri papül) ve inflamatuvar (inflamatuvar papül ve püstül) lezyonlar ayrı ayrı sayıldı. Alın, sağ yanak laterali, sağ yanak mediali, sol yanak laterali, sol yanak mediali, burun, çene ve gövde olmak üzere farklı anatomik bölgelerin skorları ayrı ayrı kayıt edildi (Şekil 3.1 A). Burun üzerinde yer alan açık komedonlar çalışmaya dahil edilmedi.

AV'den farklı olarak MF'nin yüzün lateral bölgelere yerleşim göstermesi nedeniyle Global Akne Derecelendirme Ölçeği modifiye edilerek kullanıldı (172). Bu amaçla, yanaklar lateral ve medial olmak üzere ikiye ayrıldı. Boyun bölgesi üçe ayrılarak değerlendirildi. Submental bölge çeneye dahil edildi. Bu alanın dışında kalan bölgenin sağ kısmı sağ yanak lateraline, sol kısmı ise sol yanak lateraline dahil edilerek değerlendirildi (Şekil 3.1 B).

Yüz lezyonlarının dağılımını daha net ortaya koyabilmek amacıyla santral ve periferik olarak ikiye ayrıldı. Santral yüze çene, burun, sağ ve sol yanak medialleri; periferik yüze alın, sağ ve sol yanak lateralleri, boyun sağ ve sol lateralleri dahil edildi (Şekil 3.1 ve Tablo 3.1).



Şekil 3.1. Lezyon sayımı için yüz ve gövdenin bölgelere göre ayrımı **A.** Yüz ve gövdede anatomik bölgelerin lezyon sayımındaki dağılımı, **B.** Boyundaki bölgelerin lezyon sayımındaki dağılımı

1, Alın; 2, Sağ yanak laterali+ Boyun sağ laterali; 3, Sağ yanak mediali; 4, Sol yanak mediali; 5, Sol yanak laterali + Boyun sol laterali; 6, Burun; 7, Çene (Submental bölge dahil); 8, Göğüs ön yüz + sırt + kol dış yüzleri.

Tablo 3.1. Santral ve periferik yüzü oluşturan bölgeler

| | |
|---------------|---------|
| Santral yüz | 3+4+6+7 |
| Periferik yüz | 1+2+5 |

Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme sistemi

Fotoğrafların derecelendirilmesinde akne tedavileri için yapılan klinik çalışmalarda sık tercih edilen basit, hızlı, tekrar edilebilen bir derecelendirme sistemi olan LRAD sistemi kullanıldı (171). Yüzdeki inflamatuvar lezyonlar hafiften şiddetliye 12, göğüs ön yüz ve sırt ise 8 dereceye ayrıldı. Bu çalışmada sırt ve göğüs ön yüz birlikte skorlandı ve bu değerlerden en yüksek olanı gövde adı altında çalışmaya dahil edildi.

3.7. Sitolojik Örneklerin Alınması, Boyanması ve Değerlendirilmesi

Dermatoloji polikliniğe başvuran ve dermatolojik muayene sonucunda papülopüstüler aknesi olduğu düşünülen tüm hastalardan sitolojik inceleme yapıldı. Sitolojik örnekler alınmadan önce lezyonlar alkollü spanç ile silindi ve 15 numaralı bistüri yardımı ile püstül tavanı açıldıktan sonra püstül içeriği ya da papül veya komedondan içeriğinden alınan dermal kazıntı örnekleri iki ayrı lam üzerine yayıldı. MF tanısı alan hastaların ayrıca normal görünümlü derilerinden de yüzeysel kazıntı örnekleri alındı. Lezyonel ve normal deriden alınan ikişer örnekten biri havada kurutulduktan sonra May-Grünwald Giemsa boyası ile boyandı. Bunun için lamlar May-Grünwald Giemsa boyasının üç ayrı solüsyonuna 5 kez batırılıp çıkarıldıktan sonra musluk suyu altında yıkandı. Yayımlar havada kurutulduktan sonra ışık mikroskobu altında incelendi. Mikroskobik incelemede spor, basil ve kok varlığı not edildi. Orta büyütmede (x400) 6'dan fazla spor görülen hastalar MF olarak değerlendirildi (12).

Lezyonel deriden alınan örnek üzerine 1-2 damla %10'luk KOH damlatıldı ve 15 dakika bekletildikten sonra mikroskop altında incelendi. Mikroskobik incelemede x400 büyütme alanında 6'dan fazla sayıda sporların saptanması pozitif olarak kabul edildi (12).

3.8. İstatistiksel Değerlendirmeler

Öncelikle sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verildi. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken (ortalama \pm standart sapma) ve medyan (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirildi. Veri analizi yapılırken iki grup olan değişkenler karşılaştırılırken bağımsız iki grup t testi (Student's t test) ya da önşartları sağlamıyorsa Mann Whitney-U istatistiği kullanıldı, değişkenler tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilirken bağımlı 2 grup t testi (Eş yapma t testi) ya da önşartları sağlamıyorsa Willcoxon test istatistiği kullanılarak değerlendirildi. Kategorik veriler değerlendirilirken Ki-Kare Testi ve Fisher's exact test kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak gösterildi. Veriler istatistik paket programında (SPSS, Chicago IL, Version 17) değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Analizler

Bu çalışmaya dermatoloji kliniğimize başvuran ve dermatolojik muayene sonucunda papülopüstüler aknesi olduğu düşünülen kış döneminde 112, yaz döneminde 105 olmak üzere toplam 217 hasta alındı. Bu hastalardan yapılan mikroskopik incelemeler sonucunda kış döneminde 21 (%18.7), yaz döneminde 34 (%32.3) hastada olmak üzere toplam 55 (%25.3) hastada MF saptandı. MF saptanan 55 hastanın 42'si (%76.3) kadın, 13'ü (%26.7) ise erkekti. İstatistiksel anlamlı olarak MF kadınlarda daha sık izlendi ($p=0.001$). Yaz mevsiminde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sıklıkta MF saptanırken, bu hastalarda yaz kış arasında cinsiyet dağılımında herhangi istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan 217 hastanın ve bu hastalardan MF saptananların mevsimsel dağılım oranları ve bu oranların karşılaştırılması

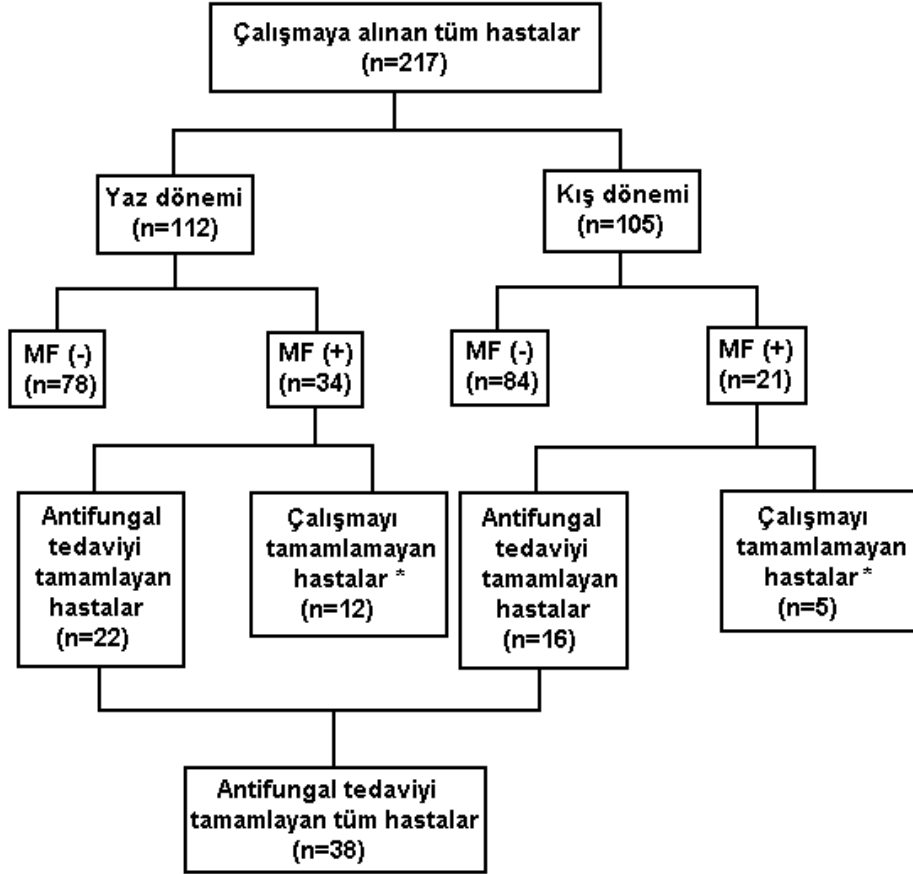
| | Çalışmaya alınan tüm hastaların sayısı n | MF saptanan hastaların sayısı ve mevsimsel oranları n (%) | MF saptanan hastaların cinsiyet dağılımı (n=55) | |
|-------------------|--|---|---|-----------------------|
| | | | Kadın n (%) | Erkek n (%) |
| Kış dönemi | 112 | 21 (18.7) | 16 (76) | 5 (24) |
| Yaz dönemi | 105 | 34 (32.3) | 26 (76) | 8 (24) |
| p | UD | 0.001* | - | - |
| Toplam | 217 | 55 (25.3) | 42 (76) | 13 (24) |

AV: Akne vulgaris, MF: *Malassezia* folikülit, UD: Uygulanabilir değil

* İstatistiksel olarak anlamlı

Kış döneminde MF saptanan ve antifungal tedavi önerilen 21 hastanın ikisi tedaviyi kabul etmediği için, ikisi tedaviyi eksik kullandığı için ve biri kontrole gelmediği için çalışmayı tamamlamadı ve böylece toplam 16 hasta çalışmayı tamamladı. Yaz döneminde ise, antifungal tedavi önerilen 34 hastadan üç hasta tedaviyi kabul etmediği için, beş hasta tedaviyi eksik kullandığı için ve dört hasta kontrole gelmediği için çalışmayı tamamlamadı ve böylece toplam 22 hasta çalışmayı tamamladı (Şekil 4.1).

Antifungal tedaviyi tamamlamayan hastalardan dördü yan etkiler nedeniyle ilacı eksik kullanmıştı. Hastalardan üçü bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle tedaviyi kendi istekleri ile keserken, diğer bir hasta da ketokonazol kremle belirgin yanma hissi gelişmesi nedeniyle kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Antifungal tedaviyi tamamlayan hastaların ise dördünde yüzde hafif yanma, altısında hafif bulantı ve karın ağrısı dışında yan etki saptanmadı.



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların dağılımı

MF: *Malassezia* folikülüti

* Hastalar önerilen antifungal tedaviyi kabul etmeme, tedavi süresince görülen yan etkiler, önerilen tedaviyi eksik kullanma ve kontrollere gelmemeleri nedeniyle çalışmayı tamamlamamışlardır.

Antifungal tedaviyi tamamlayan toplam 38 (33'ü [%86.8] kadın ve 5'i [%13.2] erkek) hastanın 22'si yaz, 16'sı kış döneminde görülen hastalardı. Kadınlarda MF istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı ($p=0.001$). Bu hastaların ortalama yaşları 23.9 iken, yaş aralığı 14 ile 44 arasında değişmekteydi (Tablo 4.2).

Hastaların şikayetlerinin ortalama süresi 20.1 ± 26.3 aydı ve bu süre 1 hafta ile 10 yıl arasında değişkenlik gösteriyordu. Hastaların 27'sinde (%71) lezyonlar kaşıntılı idi.

Hastaların LRAD skorlaması yüz ve sırt olarak iki grupta ayrı ayrı değerlendirildiğinde, yüz için ortalama skor 2.9 ± 1.7 iken gövde için ortalama skor 1.5 ± 1.1 olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların demografik özellikleri, semptom ve klinik bulguları

| | | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalar (n=38) |
|--|--------------|---|
| Yaş (yıl, ort ± SS) | | 23.9 ± 6.8 |
| Cinsiyet n (%) | Kadın | 33 (86.8) |
| | Erkek | 5 (13.2) |
| <i>p</i> | | 0.001* |
| Ortalama şikayet süresi (ay, ort.±SS) | | 20.1 ± 26.3 |
| Kaşıntı n (%) | | 27 (71) |
| LRAD skoru (yüz) (ort ± SS) | | 2.9 ± 1.7 |
| LRAD skoru (gövde) (ort ± SS) | | 1.5 ± 1.1 |

Ort ±SS: Ortalama±standart sapma

LRAD skoru: Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme skoru

* İstatistiksel olarak anlamlı

Antifungal tedaviyi tamamlayan hastaların 28 (%73.7)'i daha önce şikayetleri nedeniyle akne tedavisi görmüştü. Hastaların daha önce kullandıkları tedaviler gözden geçirildiğinde, en sık kullanılan topikal tedavi topikal retinoik asit (%18) ve benzoil peroksit/eritromisin (%18) kombinasyonları iken, en sık kullanılan sistemik tedavi ise tetrasiklini (%18) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler ve tedaviye yanıtları

| | Hasta sayısı (n=38) | Fayda var | Fayda yok |
|-------------------------------|------------------------|-----------|-----------|
| Tedavi kullanmamış | 10 | | |
| Topikal tedaviler | | | |
| Eritromisin | 3 | 1 | 2 |
| Tetrasiklin | 2 | 1 | 1 |
| Klindamisin | 1 | - | 1 |
| Retinoik asit | 5 | 3 | 2 |
| Sodyum sülfasetamid | 3 | 2 | 1 |
| Benzoil peroksit /eritromisin | 5 | 2 | 3 |
| Retinoik asit /eritromisin | 2 | 1 | 1 |
| Sistemik tedaviler | | | |
| Tetrasiklin | 5 | - | 5 |
| Doksisiklin | 3 | 1 | 2 |
| Azitromisin | 1 | 1 | - |
| İzotretinoin | 4 | 4 | - |

Hastaların şikayetlerini artıran faktörler sorgulandığında 17 (%44.7) hastada sıcak hava maruziyeti, 12 (%31.5) hastada antibiyotik kullanımı, 10 (%26.2) hastada ise egzersiz ile artış mevcuttu. Ayrıca hastaların 2 (%3.6)'sinde lezyonlar rinoplasti sonrası oluşurken 1 (%1.8) hastada lazer tedavisi sonrası şikayetler başlamıştı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda papülopüstüler lezyonları artıran faktörler

| ARTIRICI FAKTÖRLER | Hasta sayısı (n=38) | |
|-----------------------|---------------------|----------|
| | n | Oran (%) |
| Sıcak hava/terleme | 17 | 44.7 |
| Antibiyotik kullanımı | 12 | 31.5 |
| Egzersiz | 10 | 26.2 |
| Rinoplasti | 2 | 3.6 |
| Lazer tedavisi | 1 | 1.8 |

4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları

4.2.1. Noninflamatuvar Lezyonlar

Antifungal tedaviyi tamamlayan hastaların 1 aylık tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik incelemeleri, farklı bölgelere göre ayrılarak değerlendirildiğinde, hiçbir bölgede açık komedon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5). Ayrıca, santral yüz, periferik yüz ve gövde Şeklindeki ayrıma göre de lezyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.6). Bununla birlikte, kapalı komedon/komedon benzeri papül sayısında tedavi sonrasında, burun hariç tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.5). Santral yüz, periferik yüz ve gövde Şeklindeki ayrımda ise kapalı komedon/komedon benzeri papül sayısında yine tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.6). Toplam noninflamatuvar lezyon sayısı burun hariç diğer bölgeler için hesaplandı ve tüm bölgelerde tedavi sonunda lezyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.5). Santral yüz, periferik yüz ve gövde ayrımda ise yine tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde lezyon sayısında azalma saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Bu sonuçlara göre, antifungal tedavinin tüm bölgelerdeki açık komedonlara etkisiz ve burun hariç tüm bölgelerdeki kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkili olduğu belirlendi.

Tablo 4.5. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bölgelere göre noninflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması

| | Lezyon sayısı (n=38) | | p |
|---|----------------------|----------------|--------|
| | Ort.±SS | | |
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | |
| Açık komedon | | | |
| Alın | 2.3 ± 2.9 | 2.3 ± 2.9 | 0,902 |
| Sağ yanak laterali | 1.7 ± 2.9 | 1.7 ± 3.1 | 0,867 |
| Sağ yanak mediali | 0.4 ± 1.3 | 0.4 ± 1.9 | 0,902 |
| Sol yanak laterali | 1.1 ± 1.7 | 1.3 ± 2.3 | 0,337 |
| Sol yanak mediali | 0.3 ± 1 | 0.5 ± 1.5 | 0,361 |
| Çene | 1.4 ± 2.6 | 1.6 ± 2.2 | 0,442 |
| Gövde | 0.5 ± 1.6 | 0.5 ± 1.4 | 0,661 |
| Kapalı komedon/komedon benzeri papül | | | |
| Alın | 35.1 ± 21 | 7.7 ± 7 | 0,000* |
| Sağ yanak laterali | 11.1 ± 8.6 | 3.1 ± 3 | 0,000* |
| Sağ yanak mediali | 1.6 ± 2 | 0.6 ± 1.1 | 0,006* |
| Sol yanak laterali | 9.5 ± 9.4 | 3 ± 3 | 0,000* |
| Sol yanak mediali | 1.8 ± 2.1 | 0.7 ± 1 | 0,000* |
| Burun | 0.5 ± 2.2 | 0 ± 0 | 0,113 |
| Çene | 3.2 ± 3.3 | 1.71 ± 1.9 | 0,001* |
| Gövde | 12.6 ± 13.8 | 4.1 ± 7.3 | 0,000* |
| Tüm noninflamatuvar lezyonlar | | | |
| Alın | 37.5 ± 20.9 | 10.1 ± 8.7 | 0,000* |
| Sağ yanak laterali | 12.9 ± 9.7 | 4.8 ± 5.2 | 0,000* |
| Sağ yanak mediali | 2 ± 2.9 | 1.1 ± 2.3 | 0,002* |
| Sol yanak laterali | 10.7 ± 9.7 | 4.3 ± 4.4 | 0,000* |
| Sol yanak mediali | 2.1 ± 2.3 | 1.2 ± 2.0 | 0,014* |
| Çene | 4.7 ± 4.7 | 3.3 ± 3.7 | 0,003* |
| Gövde | 13.1 ± 14.6 | 4.6 ± 8.3 | 0,000* |

* İstatistiksel olarak anlamlı
 ort.: ortalama
 SS: Standart sapma

Tablo 4.6. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yüzün santral ve periferinde yer alan noninflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması

| | Lezyon sayısı (n=38) | | <i>p</i> |
|---|----------------------|----------------|----------|
| | Ort.±SS | | |
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | |
| Açık komedon | | | |
| Santral yüz | 2.2 ± 3.5 | 2.5 ± 4.4 | 0,523 |
| Periferik yüz | 5.3 ± 6.7 | 5.3 ± 7.3 | 0,864 |
| Kapalı komedon/komedon benzeri papül | | | |
| Santral yüz | 7.3 ± 5.5 | 3.1 ± 3.3 | 0,000* |
| Periferik yüz | 55.8 ± 31.3 | 13.9 ± 10.3 | 0,000* |
| Tüm noninflamatuvar lezyonlar | | | |
| Santral yüz | 9.5 ± 7.1 | 5.6 ± 6.3 | 0.000* |
| Periferik yüz | 61.1 ± 31.6 | 19.3 ± 14.8 | 0.000* |

* İstatistiksel olarak anlamlı
 ort.: ortalama
 SS: Standart sapma

4.2.2. İnflamatuvar Lezyonlar

Tüm hastaların 1 aylık antifungal tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik incelemeleri, farklı bölgelere göre ayrılarak değerlendirildiğinde, inflamatuvar papül sayısında tedavi sonrasında, sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.7). Santral yüz, periferik yüz ve gövde şeklindeki ayırımı da ise inflamatuvar papül sayısında yine tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.8). Ayrıca, gövdedeki püstül sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi. Diğer bölgelerde püstül sayısında tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7). Santral yüz, periferik yüz ve gövde şeklindeki ayırımı göre de püstül sayısında hiçbir bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmedi (Tablo 4.8). Bununla birlikte, toplam inflamatuvar lezyon sayısı sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ($p<0.05$) (Tablo 4.7).

Bu sonuçlara göre, antifungal tedavinin sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde yer alan inflamatuvar papüllere etkili ve gövde hariç tüm bölgelerdeki püstüllere etkisiz olduğu saptandı.

Tablo 4.7. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bölgelere göre inflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması

| | Lezyon sayısı (n=38) | | p |
|-----------------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | Ort.±SS | | |
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | |
| İnflamatuvar papül | | | |
| Alın | 4 ± 3 | 2.3 ± 3.6 | 0,000* |
| Sağ yanak laterali | 4.4 ± 4.1 | 3 ± 4.3 | 0,014* |
| Sağ yanak mediali | 2 ± 3.5 | 2.1 ± 4.1 | 0,915 |
| Sol yanak laterali | 4.8 ± 4.6 | 2.8 ± 4.5 | 0,000* |
| Sol yanak mediali | 2.1 ± 3 | 1.3 ± 2.6 | 0,001* |
| Burun | 1.1 ± 1.8 | 0.4 ± 0.6 | 0,014* |
| Çene | 3.1 ± 2.3 | 2 ± 2 | 0,004* |
| Gövde | 11 ± 10.1 | 5.3 ± 5.1 | 0,000* |
| Püstül | | | |
| Alın | 1.4 ± 2.8 | 0.9 ± 2.6 | 0,052 |
| Sağ yanak laterali | 1.3 ± 3.1 | 0.5 ± 1.7 | 0,102 |
| Sağ yanak mediali | 0.4 ± 0.2 | 0.3 ± 1.1 | 0,103 |
| Sol yanak laterali | 1.2 ± 2.6 | 0.8 ± 2.4 | 0,383 |
| Sol yanak mediali | 0.5 ± 1.4 | 0.3 ± 1.2 | 0,263 |
| Burun | 0.1 ± 0.5 | 0.05 ± 0.2 | 0,201 |
| Çene | 0.8 ± 1.8 | 0.5 ± 1 | 0,228 |
| Gövde | 3.1 ± 5.5 | 0.8 ± 2.2 | 0,001* |
| Tüm inflamatuvar lezyonlar | | | |
| Alın | 5.4 ± 5. | 3.3 ± 5.8 | 0.000* |
| Sağ yanak laterali | 5.7 ± 5.8 | 3.5 ± 5.7 | 0.006* |
| Sağ yanak mediali | 2.5 ± 4.5 | 2.4 ± 5 | 0.767 |
| Sol yanak laterali | 6 ± 6.1 | 3.6 ± 6.5 | 0.003* |
| Sol yanak mediali | 2.7 ± 4 | 1.7 ± 3.8 | 0.003* |
| Burun | 1.2 ± 1.9 | 0.4 ± 0.6 | 0.005* |
| Çene | 4 ± 3.2 | 2.5 ± 2.6 | 0.004* |
| Gövde | 14.1 ± 14.3 | 6.2 ± 6.5 | 0.000* |

* İstatistiksel olarak anlamlı.
ort.: ortalama
SS: Standart sapma

Tablo 4.8. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yüzün santral ve periferinde yer alan inflamatuvar lezyon sayılarının karşılaştırılması

| | Lezyon sayısı (n=38) | | p |
|----------------------------------|----------------------|----------------|--------|
| | Ort.±SS | | |
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | |
| İnflamatuvar papül | | | |
| Santral yüz | 8.5 ± 7.7 | 5.9 ± 7.7 | 0,000* |
| Periferik yüz | 13.2 ± 9.3 | 8.2 ± 11.3 | 0,000* |
| Püstül | | | |
| Santral yüz | 2.1 ± 3.9 | 1.2 ± 2.8 | 0,083 |
| Periferik yüz | 4 ± 7.4 | 2.2 ± 6.2 | 0,087 |
| Tüminflamatuvar lezyonlar | | | |
| Santral yüz | 10.6 ± 10.4 | 7.2 ± 10.2 | 0.000* |
| Periferik yüz | 17.2 ± 13.9 | 10.5 ± 16.9 | 0.000* |

* İstatistiksel olarak anlamlı
 ort.: ortalama
 SS: Standart sapma

4.2.3. Lezyon Sayma Yöntemine Göre Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tüm hasta grubunun antifungal tedaviden önceki ve sonraki toplam lezyon sayısı global derecelendirme ölçeğine göre değerlendirilerek, tedaviye yanıt veren (Grup A) ve vermeyen (Grup B) olarak ikiye ayrıldı (Tablo 4.9) (173, 174).

Tablo 4.9. Toplam lezyon sayısındaki azalma oranlarının derecelendirilmesi

| | | Lezyon sayısında azalma oranı (%) |
|------------------------------|--------|-----------------------------------|
| Belirgin klinik düzelme | Grup A | 75-100 |
| Orta derecede klinik düzelme | | 50-75 |
| Hafif klinik düzelme | Grup B | 25-50 |
| Düzelme yok | | 0-25 |

Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.

Bu ayrıma göre hastaların 26'sında belirgin ya da orta derecede klinik düzelme izlenirken, 12'sinde hafif düzelme vardı ya da düzelme yoktu. Grup A'daki hastaların 23'ü kadın (%88.5), 3'ü (%11.5) erkekti. Grup B'deki hastaların 10'u kadın (%16.7), 2'si (%83.3) erkekti. Grup A'nın ortalama yaşı, 24.96 ± 7.01 iken; Grup B'nin ortalama yaşı 21.58 ± 5.99 olarak saptandı. Her iki grup arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla: 0.139, 0.664) (Tablo 4.10).

Grup A'daki hastaların şikayetlerinin ortalama süresi 10.1 ± 14.1 iken Grup B'ki hastaların şikayetlerinin ortalama süresi 41.5 ± 33.7 idi. Grup A'daki hastaların şikayet süresi, Grup B'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p=0.000$) (Tablo 4.10). Grup A'daki hastaların 19'unda (%73), Grup B'deki hastaların ise 8'inde (%66) kaşıntı şikayeti mevcuttu. Her iki grup arasında kaşıntı şikayeti varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.772$). Grup A'daki hastaların yüz LRAD skorları ortalama 2.9 ± 1.6 iken, sırt LRAD skorları ise 1.4 ± 1 idi. Grup B'deki hastaların ise yüz LRAD skorları ortalama 2.6 ± 1.2 , gövde LRAD skorları ortalama 1.5 ± 1.1 olarak saptandı. Her iki grup arasında tedavi öncesi yüz ve gövde LRAD skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla: 0.184, 0.391) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalar, tedaviye yanıt veren (Grup A) ve yanıt vermeyen (Grup B) hastaların demografik özellikleri, semptom ve klinik bulgularının karşılaştırılması

| | | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalar (n=38) | Grup A (n=26) | Grup B (n=12) | <i>p</i> |
|--|--------------|--|-----------------|-----------------|----------|
| Yaş (yıl, ort.±SS) | | 23.8 ± 6.8 | 24.9 ± 7 | 21.5 ± 5.9 | 0.139 |
| Cinsiyet n (%) | Kadın | 33 (86.8) | 23 (88.5) | 10 (83.3) | 0.664 |
| | Erkek | 5 (13.2) | 3 (11.5) | 2 (16.7) | |
| Ortalama şikayet süresi (ay, ort.±SS) | | 20 ± 26.3 | 10.1 ± 14.1 | 41.5 ± 33.7 | 0.000* |
| Kaşıntı n (%) | | 27 (71.1) | 18 (69.2) | 9 (75) | 0.722 |
| LRAD (yüz) skoru (ort.±SS) | | 2.9 ± 1.6 | 2.6 ± 1.2 | 3.5 ± 2.2 | 0.184 |
| LRAD (gövde) skoru (ort.±SS) | | 1.4 ± 1 | 1.5 ± 1.1 | 1.2 ± 1 | 0.391 |

* İstatistiksel olarak anlamlı

Ort ±SS: Ortalama±standart sapma

LRAD: Leed'in revize edilmiş akne derecelendirmesi

Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.

Hastalar antifungal tedaviye yanıtlarına göre farklı iki grupta değerlendirildiğinde ilk başvuru anlarındaki lezyon tipi ve dağılımları iki grup arasında farklılık gösterdiği saptandı. Açık komedon sayısı, tedaviye yanıt vermeyen grupta daha yüksek sayıda gözlemlendi. Tedaviye yanıt veren grupta, özellikle alın, sağ yanak laterali, sağ yanak mediali ve sol yanak lateralinde fayda gören gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sayıda açık komedon mevcuttu (p değerleri sırasıyla: 0.001, 0.000, 0.043, 0.000) (Tablo 4.11). Kapalı komedon/komedon benzeri papül sayısındaki dağılım her iki grupta da genel olarak benzer dağılım göstermekle birlikte, alın bölgesinde istatistiksel anlamlı olarak tedaviye yanıt veren grupta daha yoğun sayıda kapalı komedon/komedon benzeri papül saptandı ($p=0.012$) (Tablo 4.11). İnflamatuvar papül sayısı sağ yanak mediali ve sol yanak medialinde tedaviye yanıt vermeyen grupta, yanıt veren gruba göre anlamlı olarak daha yüksek sayıda idi (p değerleri sırasıyla: 0.022,0.040) (Tablo 4.11). Püstül sayısı genel olarak her iki hasta popülasyonunda düşük olmakla birlikte, alın ve sağ yanak medialinde yanıt vermeyen grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek sayıda saptandı (p değerleri sırasıyla; 0.033 ve 0.006) (Tablo 4.11).

Bu sonuçlara göre, alın, sol yanak laterali, sağ yanak laterali ve medialinde yüksek sayıda açık komedon varlığı, sağ ve sol yanak mediallyerinde yüksek sayıda inflamatuvar papül varlığı ve alın ve sağ yanak medialinde yüksek sayıda püstül varlığının tedaviden fayda görmemeye işaret edebileceği gösterildi. Bununla birlikte alında çok sayıda kapalı komedon/komedon benzeri papül bulunan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirlendi.

Resim 4.1 A ve B’de, Grup A’ya dahil olan çok sayıda kapalı komedon/komedon benzeri papülleri olup tedaviye yanıt veren bir hastanın tedavi öncesi ve sonrası resimleri görülmektedir. Resim 4.2’de ise Grup B’ye dahil olan hastaların tedavi sonrası resimleri görülmektedir. Resim 4.2 A’da sol yanak medialinde çok sayıda inflamatuvar papül ve püstüller izlenmektedir. Resim 4.2 B’de alında çok sayıda püstüller ve Resim 4.2 C’de ise sağ yanak laterali ve medialinde çok sayıda açık komedonlar izlenmektedir.

Hastalar tedaviye yanıtlarına göre farklı iki grupta değerlendirildiğinde tedavi sonundaki lezyon tipi ve dağılımları iki grup arasında farklılık göstermekteydi. Açık komedon sayısı, tedaviye yanıt vermeyen grupta daha yüksek sayıda gözlemlendi. Tedaviye yanıt vermeyen grupta, özellikle alın, sağ yanak laterali ve sol yanak lateralinde yanıt veren gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sayıda açık komedon mevcuttu (p değerleri sırasıyla:

0.000, 0.003, 0.000) (Tablo 4.11). Kapalı komedon/komedon benzeri papül sağ yanak laterali ve medialinde istatistiksel anlamlı olarak tedaviye yanıt vermeyen grupta daha yüksek sayıda saptandı (p değerleri sırasıyla: 0.042 ve 0.015) (Tablo 4.11). İnflamatuvar papül sayısı alın, sağ yanak mediali, sağ yanak laterali, sol yanak mediali ve sol yanak lateralinde tedaviye yanıt vermeyen grupta, yanıt veren gruba göre anlamlı olarak daha yüksek sayıda görüldü (p değerleri sırasıyla: 0.003, 0.004, 0.019, 0.009, 0.007) (Tablo 4.11). Püstül sayısı tedaviye yanıt vermeyen grupta alın, sağ yanak mediali, sol yanak laterali ve sol yanak medialinde grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek sayıda saptandı (p değerleri sırasıyla; 0.022, 0.002, 0.005 ve 0.024) (Tablo 4.11).

Bu sonuçlara göre, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda özellikle alın, sağ yanak laterali ve sol yanak lateralinde açık komedonların, sağ yanak laterali ve medialinde kapalı komedon/komedon benzeri papüllerin, alın, sağ yanak mediali, sağ yanak laterali, sol yanak mediali ve sol yanak lateralinde inflamatuvar papüllerin ve alın, sağ yanak mediali, sol yanak laterali ve sol yanak medialinde püstüllerin sayıca azalmadığı belirlendi.

Tablo 4.11. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların bölgelere göre tedavi öncesi ve sonrası lezyon sayılarının gruplar arasında karşılaştırılması

| | Tedavi öncesi lezyon sayıları Ort. ± SS | | <i>p</i> | Tedavi sonrası lezyon sayıları Ort. ± SS | | <i>p</i> |
|---|---|------------------|----------|--|------------------|----------|
| | Grup A (n=26) | Grup B (n=12) | | Grup A (n=26) | Grup B (n=12) | |
| Açık komedon | | | | | | |
| Alın | 0.8 ± 1.2 | 2.9 ± 4.5 | 0.001* | 1.2±1.8 | 4.7±3.5 | 0.000* |
| Sağ yanak laterali | 0.5 ± 1 | 4.5 ± 3.7 | 0.000* | 0.7±2.7 | 3.9±3 | 0.003* |
| Sağ yanak mediali | 0.1 ± 0.6 | 1 ± 2.1 | 0.043* | 0±0.1 | 1±2.1 | 0.075 |
| Sol yanak laterali | 0.3 ± 0.7 | 2.8 ± 2 | 0.000* | 0.4±1.4 | 3.1±2.8 | 0.000* |
| Sol yanak mediali | 0.1 ± 0.5 | 0.5 ± 1.7 | 0.300 | 0.1±0.5 | 1.1±2.5 | 0.065 |
| Çene | 1.2 ± 2.8 | 1.9 ± 2 | 0.484 | 1.3±2.3 | 2.2±2 | 0.223 |
| Gövde | 0.2 ± 0.9 | 1.1 ± 2.4 | 0.099 | 0.2±1.1 | 1±1.9 | 0.161 |
| Kapalı komedon/komedon benzeri papül | | | | | | |
| Alın | 40.1 ± 22.1 | 24.4 ± 13.7 | 0.012* | 6.8±5.4 | 9.7±9.6 | 0.243 |
| Sağ yanak laterali | 11.5 ± 9.1 | 10.2 ± 7.8 | 0.660 | 2.4±2.4 | 4.5±3.7 | 0.042* |
| Sağ yanak mediali | 1.3 ± 1.8 | 2.1 ± 2.3 | 0.282 | 0.3±0.6 | 1.3±1.6 | 0.015* |
| Sol yanak laterali | 10.6 ± 10.5 | 7.1 ± 5.8 | 0.197 | 2.8±3.2 | 3.5±2.7 | 0.504 |
| Sol yanak mediali | 1.8 ± 2.1 | 1.8 ± 2 | 0.944 | 0.5±0.9 | 1±1.1 | 0.248 |
| Burun | 0.8 ± 2.6 | 0.08 ± 0.2 | 0.179 | 0±0 | 0±0 | - |
| Çene | 2.9 ± 2.6 | 3.8 ± 4.6 | 0.466 | 1.3±1.1 | 2.5±3 | 0.067 |
| Gövde | 12.3 ± 14.3 | 13.3 ± 13.2 | 0.837 | 3±3.3 | 6.5±12.1 | 0.175 |
| İnflamatuvar papül | | | | | | |
| Alın | 3.4 ± 2.4 | 5.1 ± 3.8 | 0.105 | 1.2±1.9 | 4.8±5.6 | 0.003* |
| Sağ yanak laterali | 3.6 ± 3.5 | 6 ± 4.9 | 0.094 | 1.7±2.4 | 6±6.1 | 0.004* |
| Sağ yanak mediali | 1.1 ± 1 | 4 ± 5.8 | 0.022* | 1±1.4 | 4.4±6.7 | 0.019* |
| Sol yanak laterali | 3.8 ± 3.5 | 6.8 ± 6.1 | 0.069 | 1.5±1.9 | 5.5±6.9 | 0.009* |
| Sol yanak mediali | 1.5 ± 1.3 | 3.6 ± 4.8 | 0.040* | 0.6±0.9 | 3±4.2 | 0.007* |
| Burun | 1.1 ± 2 | 0.9 ± 1.1 | 0.605 | 0.3±0.6 | 0.5±0.7 | 0.635 |
| Çene | 2.8 ± 2.2 | 3.7 ± 2.5 | 0.281 | 1.7±2 | 2.5±1.9 | 0.235 |
| Gövde | 11.5 ± 10.8 | 9.8 ± 8.6 | 0.599 | 4.3±3.7 | 7.6±6.9 | 0.143 |
| Püstül | | | | | | |
| Alın | 0.8 ± 1.2 | 2.9 ± 4.5 | 0.033* | 0.3±1 | 2.4±4.3 | 0.022* |
| Sağ yanak laterali | 1.3 ± 3.5 | 1.3 ± 2.2 | 0.979 | 0.1±0.4 | 1.2±2.8 | 0.064 |
| Sağ yanak mediali | 0.1 ± 0.3 | 1.2 ± 1.9 | 0.006* | 0±0 | 1.1±1.8 | 0.002* |
| Sol yanak laterali | 1 ± 2.8 | 1.5 ± 2.3 | 0.539 | 0±0.3 | 2.4±3.9 | 0.005* |
| Sol yanak mediali | 0.4 ± 1.2 | 0.8 ± 1.7 | 0.411 | 0±0.1 | 1±2 | 0.024* |
| Burun | 0.1 ± 0.5 | 0.1 ± 0.5 | 0.898 | 0±0.2 | 0±0 | 0.161 |
| Çene | 0.8 ± 2 | 1 ± 1.4 | 0.792 | 0.3±0.8 | 1±1.2 | 0.060 |
| Gövde | 2.8 ± 6.3 | 3.5 ± 3.2 | 0.655 | 0.8±2.4 | 1±1.7 | 0.693 |

* İstatistiksel olarak anlamlı

Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.

Ort ±SS: Ortalama±standart sapma



Resim 4.1. Antifungal tedaviye yanıt veren gruptan 16 no'lu hastanın tedaviden önce (A) ve sonraki (B) görünümüleri



Resim 4.2. Tedaviye yanıt vermeyen gruptan hasta resimleri **A.** Sol yanak medialinde çok sayıda inflamatuvar papül ve püstüller. **B.** Alında çok sayıda püstüller. **C.** Sağ yanak laterali ve medialinde çok sayıda açık komedonlar

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupları kendi içlerinde 1 aylık antifungal tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik bulguları, farklı bölgelere göre ayrılarak değerlendirildiğinde tedaviye yanıt veren grupta açık komedon sayısında istatistiksel anlamlı olarak bir fark saptanmazken, burun hariç tüm bölgelerde kapalı komedon/komedon benzeri papül sayısında istatistiksel anlamlı olarak düşüş izlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.12). İnflamatuvar papül sayısında sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde istatistiksel anlamlı olarak tedavi sonunda düşüş saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.12). Püstül sayısında ise gövde hariç hiçbir bölgede anlamlı bir düşüş izlenmedi (0.017) (Tablo 4.12).

Tedaviye yanıt vermeyen grup antifungal tedavi öncesi ve tedavi sonrası kıyaslandığında ise, açık komedon sayısında hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak bir fark saptanmadı. Alın, sağ yanak laterali, sol yanak laterali ve gövdede kapalı komedon/komedon benzeri papül sayısından istatistiksel anlamlı olarak düşüş izlendi (0.008, 0.006, 0.010 ve 0.002) (Tablo 4.12). İnflamatuvar papül sayısında hiçbir bölgede istatistiksel anlamlı olarak tedavi sonunda düşüş saptanmadı (Tablo 4.12). Püstül sayısında ise gövde hariç hiçbir bölgede anlamlı bir düşüş izlenmedi (0.006) (Tablo 4.12).

Bu sonuçlara göre, antifungal tedavinin, tedaviye yanıt veren grupta açık komedonlara etkisiz, burun hariç tüm bölgelerde kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkili, sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde inflamatuvar papüllere etkili ve gövde hariç tüm bölgelerde püstüllere etkisiz olduğu bulundu. Tedaviye yanıt vermeyen grupta ise antifungal tedavinin açık komedonlara tüm bölgelerde etkisiz, alın, sağ yanak laterali, sol yanak laterali ve gövdede kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkili, inflamatuvar papüllere tüm bölgelerde etkisiz ve gövde tüm bölgelerde püstüllere etkisiz olduğu belirlendi.

Tablo 4.12. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların bölgelere göre tedavi öncesi ve sonrası lezyon sayılarının gruplar içerisinde karşılaştırılması

| | Grup A (n=26) | | | Grup B (n=12) | | |
|---|--------------------------|----------------|--------|--------------------------|----------------|--------|
| | Lezyon sayısı Ort.±SS | | p | Lezyon sayısı Ort.±SS | | p |
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | |
| Açık komedon | | | | | | |
| Alın | 1.3±1.7 | 1.2±1.8 | 0.327 | 4.5±3.8 | 4.7±3.5 | 0.799 |
| Sağ yanak laterali | 0.5±1 | 0.7±2.7 | 0.570 | 4.5 ± 3.7 | 3.9±3 | 0.166 |
| Sağ yanak mediali | 0.1±0.6 | 0±0.1 | 0.376 | 1 ± 2.1 | 1±2.1 | 0.795 |
| Sol yanak laterali | 0.3±0.7 | 0.4±1.4 | 0.664 | 2.8 ± 2 | 3.1±2.8 | 0.368 |
| Sol yanak mediali | 0.1±0.5 | 0.1±0.5 | 1.000 | 0.5 ± 1.7 | 1.1±2.5 | 0.349 |
| Çene | 1.2±2.8 | 1.3±2.3 | 0.857 | 1.9 ± 2 | 2.2±2 | 0.266 |
| Gövde | 0.2±0.9 | 0.2±1.1 | 0.327 | 1.1 ± 2.4 | 1±1.9 | 0.339 |
| Kapalı komedon/komedon benzeri papül | | | | | | |
| Alın | 40.1±22.1 | 6.8±5.4 | 0.000* | 24.4 ± 13.7 | 9.7±9.6 | 0.008* |
| Sağ yanak laterali | 11.5±9.1 | 2.4±2.4 | 0.000* | 10.2 ± 7.8 | 4.5±3.7 | 0.006* |
| Sağ yanak mediali | 1.3±1.8 | 0.3±0.6 | 0.010* | 2.1 ± 2.3 | 1.3±1.6 | 0.248 |
| Sol yanak laterali | 10.6±10.5 | 2.8±3.2 | 0.000* | 7.1 ± 5.8 | 3.5±2.7 | 0.010* |
| Sol yanak mediali | 1.8±2.1 | 0.5±0.9 | 0.002* | 1.8 ± 2 | 1±1.1 | 0.064 |
| Burun | 0.8±2.6 | 0±0 | 0.131 | 0 ± 0.2 | 0±0 | 0.339 |
| Çene | 2.9±2.6 | 1.3±1.1 | 0.002* | 3.8 ± 4.6 | 2.5±3 | 0.146 |
| Gövde | 12.3±14.3 | 3±3.3 | 0.000* | 13.3 ± 13.2 | 6.5±12.1 | 0.002* |
| İnflamatuvar papül | | | | | | |
| Alın | 3.4±2.4 | 1.2±1.9 | 0.000* | 5.1 ± 3.8 | 4.8±5.6 | 0.551 |
| Sağ yanak laterali | 3.6±3.5 | 1.7±2.4 | 0.005* | 6 ± 4.9 | 6±6.1 | 0.922 |
| Sağ yanak mediali | 1.1±1 | 1±1.4 | 0.632 | 4 ± 5.8 | 4.4±6.7 | 0.269 |
| Sol yanak laterali | 3.8±3.5 | 1.5±1.9 | 0.000* | 6.8 ± 6.1 | 5.5±6.9 | 0.292 |
| Sol yanak mediali | 1.5±1.3 | 0.6±0.9 | 0.005* | 3.6 ± 4.8 | 3±4.2 | 0.131 |
| Burun | 1.1±2 | 0.3±0.6 | 0.042* | 0.9 ± 1.1 | 0.5±0.7 | 0.054 |
| Çene | 2.8±2.2 | 1.7±2 | 0.020* | 3.7 ± 2.5 | 2.5±1.9 | 0.116 |
| Gövde | 11.5±10.8 | 4.3±3.7 | 0.000* | 9.8 ± 8.6 | 7.6±6.9 | 0.133 |
| Püstül | | | | | | |
| Alın | 0.8±1.2 | 0.3±1 | 0.068 | 2.9 ± 4.5 | 2.4±4.3 | 0.400 |
| Sağ yanak laterali | 1.3±3.5 | 0.1±0.4 | 0.103 | 1.3 ± 2.2 | 1.2±2.8 | 0.845 |
| Sağ yanak mediali | 0.1±0.3 | 0±0 | 0.083 | 1.2 ± 1.9 | 1.1±1.8 | 0.586 |
| Sol yanak laterali | 1±2.8 | 0±0.3 | 0.104 | 1.5 ± 2.3 | 2.4±3.9 | 0.175 |
| Sol yanak mediali | 0.4±1.2 | 0±0.1 | 0.134 | 0.8 ± 1.7 | 1±2 | 0.438 |
| Burun | 0.1±0.5 | 0±0.2 | 0.376 | 0.1 ± 0.5 | 0±0 | 0.339 |
| Çene | 0.8±2 | 0.3±0.8 | 0.215 | 1 ± 1.4 | 1±1.2 | 1.000 |
| Gövde | 2.8±6.3 | 0.8±2.4 | 0.017* | 3.5 ± 3.2 | 1±1.7 | 0.006* |

* İstatistiksel olarak anlamlı
Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.
Ort ±SS: Ortalama±standart sapma

4.2.4. Leed'in Revize Edilmiş Akne Derecelendirme Sonuçları

Bir aylık antifungal tedavi sonrası LRAD sistemine göre yapılan skorlamalarda antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde hem yüz, hem de gövde skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p değerleri sırasıyla: 0.000, 0.000) (Tablo 4.13). Sadece tedaviye yanıt veren grup (Grup A) değerlendirildiğinde, yine lezyon sayma yöntemine benzer şekilde bu yöntemle de hem yüz, hem de gövde skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (p değerleri sırasıyla: 0.000, 0.000) (Tablo 4.13). Tedaviye yanıt vermeyen grupta (Grup B) yer alan hastaların hem yüz hem de gövde skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmedi (p değerleri sırasıyla: 0.269, 0.586) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların tedaviye yanıtlarına göre Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme sonuçları

| | LRAD skoru | |
|----------------|--|-----------|
| | Ort.±SS | |
| | Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalar (n=38) | |
| | Yüz | Gövde |
| Tedavi öncesi | 2.9 ± 1.6 | 1.4 ± 1 |
| Tedavi sonrası | 1.7 ± 1.9 | 0.8 ± 0.8 |
| p | 0.000* | 0.000* |
| | Grup A (n=26) | |
| Tedavi öncesi | 2.6 ± 1.2 | 1.5 ± 1.1 |
| Tedavi sonrası | 1 ± 0.7 | 0.6 ± 0.6 |
| p | 0.000* | 0.000* |
| | Grup B (n=12) | |
| Tedavi öncesi | 3.5 ± 2.2 | 1.2 ± 1 |
| Tedavi sonrası | 3.1 ± 2.9 | 1 ± 0.9 |
| p | 0.269 | 0.586 |

* İstatistiksel olarak anlamlı

LRAD skoru: Leed'in revize edilmiş akne derecelendirme skoru

Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.

4.3. Mikrobiyolojik İncelemeler

4.3.1. Tzanck Yayma Testi

Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların lezyonel derilerinden alınan Tzanck yayma testi örneklerinin mikroskopik incelemesinde görülen ortalama *Malassezia* sporu sayısı 34.1 ± 33.7 iken tedavi sonrası görülen spor sayısının ortalama 1.3 ± 1.1 'e düştüğü belirlendi. Nonlezyonel deriden alınan Tzanck yayma testi örneklerinin incelemesinde görülen ortalama *Malassezia* sporu sayısı 3.4 ± 4.9 iken tedavi sonrası görülen spor sayısının ortalama 0.7 ± 1.4 'e düştüğü saptandı. Antifungal tedavi sonrası, spor sayısında hem lezyonel, hem de nonlezyonel deride istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p değerleri sırasıyla: 0.000, 0.002) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Tzanck yayma testi sonuçlarının karşılaştırılması

| | Spor sayısı (n=38) | |
|----------------|--------------------|---------------|
| | Ort.±SS | |
| | Lezyonel deri | Normal deri |
| Tedavi öncesi | 34.1 ± 33.7 | 3.4 ± 4.9 |
| Tedavi sonrası | 1.3 ± 1.1 | 0.7 ± 1.4 |
| <i>p</i> | 0.000* | 0.002* |

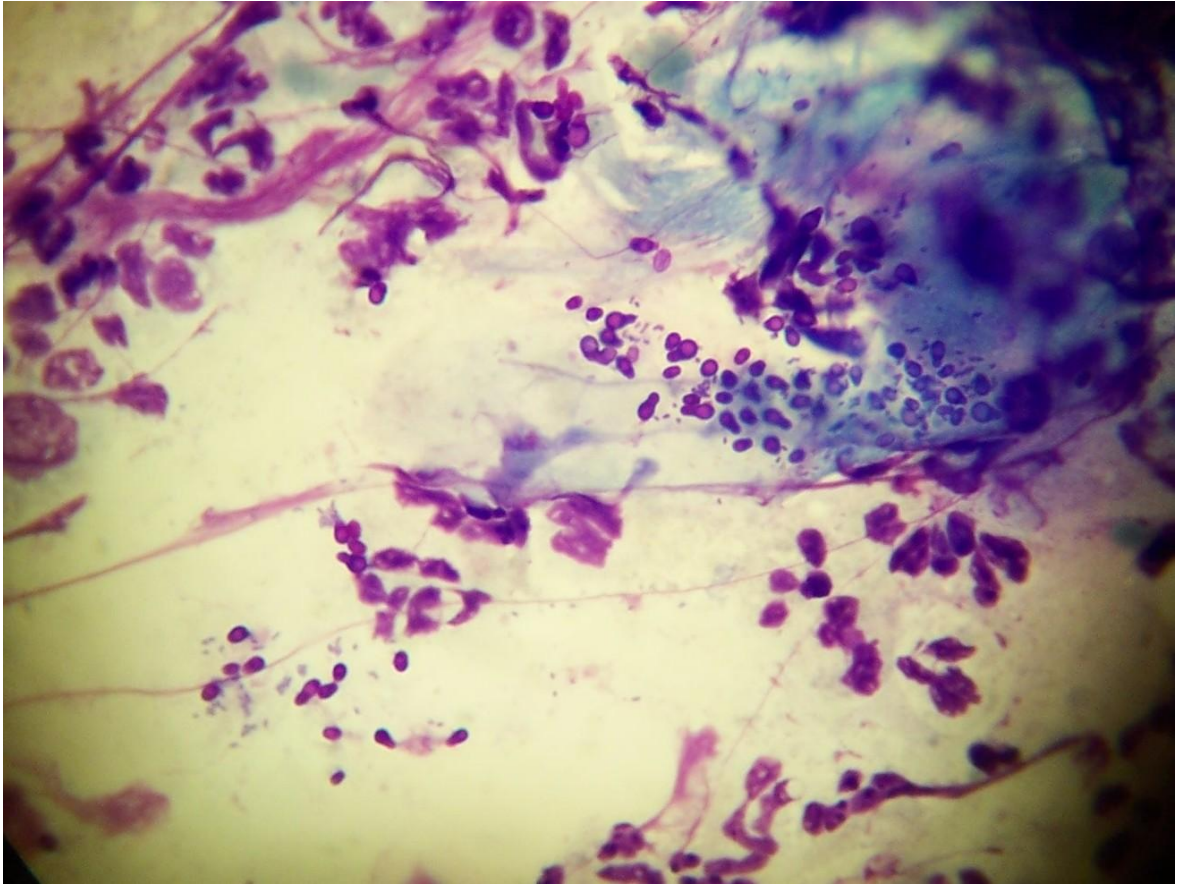
* İstatistiksel olarak anlamlı.
ort.: ortalama
SS: Standart sapma

Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların Tzanck yayma testlerinin mikroskopik incelemeleri sonucunda hastaların 26 (%68.4)'sında kok ve 16 (%42.1)'sında basil görüldü. Antifungal tedavi sonrası, hem kok hem de basil izlenen hasta sayısında artış gözlemlendi ve hastaların 28 (%73.7)'inde kok ve 19 (%50)'unda basil saptandı. Ancak tedavi öncesi ve sonrası kok ve basil izlenen hasta oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p değerleri sırasıyla:0.083, 0.422) (Tablo 4.15). Resim 4.3'te Tzanck yayma testinde görülen kümeler halinde *Malassezia* sporları ve basiller görülmektedir.

Tablo 4.15. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Tzanck yayma testinde bakteri saptanan hasta sayıları ve oranlarının karşılaştırılması

| | Kok saptanan hasta sayısı (n=38) n (%) | Basil saptanan hasta sayısı (n=38) n (%) |
|-----------------------|---|---|
| Tedavi öncesi | 26 (68.4) | 16 (42.1) |
| Tedavi sonrası | 28 (73.7) | 19 (50) |
| p | 0.083 | 0.422 |

* İstatistiksel olarak anlamlı.



Resim 4.3. Tzanck yayma testinde kümeler oluşturan tomurcuklanan *Malassezia* sporları ve basiller (x400)

Hastalar antifungal tedaviye yanıt veren (Grup A) ve vermeyen (Grup B) olarak ikiye ayrıldığında, her iki grup arasında tedavi öncesi lezyonel ve nonlezyonel derideki spor sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla: 0.971 ve 0.616) (Tablo 4.16). Bununla birlikte, her iki grubun kendi içerisindeki değerlendirmede Grup B'nin normal deride spor sayısı hariç tedavi sonrası spor sayısında anlamlı düşüş izlendi (p değerleri, Grup A lezyonel deri, normal deri, Grup B lezyonel deri sırasıyla: 0.000, 0.006, 0.022) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda lezyonel ve normal deride Tzanck yayma testinde saptanan spor sayılarının karşılaştırılması

| | Lezyonel deride spor sayısı | | p |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------|--------|
| | Ort.±SS | | |
| | Grup A (n=26) | Grup B (n=12) | |
| Tedavi öncesi | 34.2 ± 29.8 | 33.8 ± 42.3 | 0.971 |
| Tedavi sonrası | 1 ± 0.7 | 1.8 ± 1.6 | 0.056 |
| p | 0.000* | 0.022* | |
| Normal deride spor sayısı | | | |
| Tedavi öncesi | 3.1 ± 4.9 | 4 ± 5.2 | 0.616 |
| Tedavi sonrası | 0.3 ± 0.5 | 1.5 ± 2.2 | 0.010* |
| p | 0.006* | 0.146 | |

* İstatistiksel olarak anlamlı
Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.

Tzanck yayma testinde, tedavi öncesi Grup A'daki hastaların 12 (%46.1)'sinde ve Grup B'deki hastaların 10 (%83.3)'ünde basil gözlemlendi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Tedavi sonrasında ise Grup A'daki hastaların 9 (%34.6)'unda ve Grup B'deki hastaların 10 (%83.3)'ünde basil tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.003$). Tedavi sonunda grup A'da basil izlenen hasta sayısı azalırken, Grup B'de sabit kaldı (Tablo 4.17).

Tzanck yayma testinde kok varlığı açısından yapılan değerlendirmelerde, antifungal tedavi öncesi Grup A'daki hastaların 16 (%61.5)'sında ve Grup B'deki hastaların 10

(%83.3)'unda kok saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.154$). Antifungal tedavi sonrasındaki değerlendirmelerde Grup A'daki hastaların 17 (%65.3)'sinde ve Grup B'deki hastaların 11 (%91.6)'inde kok tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.045$) (Tablo 4.17).

Bu sonuçlara göre, antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda antifungal tedavi öncesi ve sonrasında basil izlenen hasta oranının yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca antifungal tedavi sonrasında da kok izlenen hasta oranının yine antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yüksek olduğu bulundu.

Tablo 4.17. Antifungal tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda lezyonel derinin Tzanck yayma testinde antifungal tedavi öncesi ve sonrası basil ve kok izlenen hasta sayılarının karşılaştırılması

| | Grup A (n=26) | Grup B (n=12) | |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| | n | n | p |
| Basil varlığı | | | |
| Tedavi öncesi | 12 | 10 | 0.020* |
| Tedavi sonrası | 9 | 10 | 0.003* |
| p | 0.083 | - | |
| Kok varlığı | | | |
| Tedavi öncesi | 16 | 10 | 0.154 |
| Tedavi sonrası | 17 | 11 | 0.045* |
| p | 0.664 | 0.339 | |

* İstatistiksel olarak anlamlı
Grup A; Antifungal tedaviye yanıt var, Grup B; Antifungal tedaviye yanıt yok.

4.3.2. KOH İnceleme Testi

Tzanck yayma testi ile MF tanısı konulan hastaların ancak 27 (%71)'sinin KOH incelemesi MF ile uyumluydu. KOH inceleme ile MF tanısı konulup, Tzanck yayma testi ile MF tanısı almayan hasta izlenmedi. Tedavi sonrasında her iki yöntemle de hastaların hiçbirinde MF saptanmadı. Tzanck yayma testi ile KOH incelemeye göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sayıda hastada MF saptandığı belirlendi ($p=0.001$) (Tablo 4.18).

Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastaların lezyonel derisinden alınan KOH inceleme örneklerinin mikroskopik incelemesinde görülen ortalama *Malassezia* sporu sayısı 21.1 ± 18.5 iken tedavi sonrası görülen spor sayısının ortalama 1.3 ± 1.4 'e düştüğü izlendi. Antifungal tedavi sonrası, spor sayısında hem lezyonel deride istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.010$) (Tablo 4.18). KOH inceleme sonuçları ile Tzanck yayma testi sonuçları karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi incelemelerde Tzanck yayma testinde istatistiksel olarak anlamlı sayıda daha fazla kok izlendiği ortaya çıktı ($p=0.010$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Antifungal tedaviyi tamamlayan tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyonel deride KOH incelemede spor saptanan hasta sayıları ve ortalama spor sayılarının karşılaştırılması

| | MF saptanan hasta sayısı (n=38) | | | Lezyonel deride spor sayısı (n=38) | | |
|----------------|---------------------------------|--------------------|--------|------------------------------------|--------------------|--------|
| | n | | | Ort.±SS | | |
| | KOH inceleme | Tzanck yayma testi | p | KOH inceleme | Tzanck yayma testi | p |
| Tedavi öncesi | 27 | 38 | 0.001* | 21.1 ± 18.5 | 34.1 ± 33.7 | 0.010* |
| Tedavi sonrası | 0 | 0 | | 1.3 ± 1.4 | 1.3 ± 1.1 | 0.683 |
| p | UD | UD | | 0.010* | 0.000* | |

* İstatistiksel olarak anlamlı.
UD: Uygulanabilir değil

5. TARTIŞMA

Akne patogenezinin sorumlu olan sebace bez aktivitesindeki artış ve anormal foliküler keratinazyonun *P. acnes*'in yanı sıra *Malassezia* türlerinin de sayısında eş zamanlı artışa neden olabilmektedir (2). Hem folikül hem de komedon içerisinde *Malassezia* mayalarının varlığı gösterilmiş olsa da akne patogenezinde bu mayaların rolü kesin olarak belirlenmemiştir (4, 88, 112, 142, 143). Bu çalışmada AV'li hastalarda MF sıklığını belirledik ve lezyonların antifungal tedaviye yanıtını belirleyen klinik ve sitolojik özellikleri saptadık.

Çalışmamızda dermatoloji polikliniğine başvuru papülopüstüleri akne düşünülen hastaların %25.3'ünde MF tespit edildi. AV hastalarında saptadığımız MF sıklığı literatürde bildirilen oranlardan yüksek ancak steroid aknesindeki MF oranlarından düşük idi (9, 12). AV ve steroid aknesi olan hastalarda MF sıklığını araştıran bir çalışmada steroid aknesi olan 34 hastanın 26 (%76)'sında ve AV bulunan 20 hastanın 3 (%15)'ünde MF tespit edilmiştir. Yu ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada hastalar tüm yıl boyunca toplanmış mevsimsel değişim araştırılmamıştır (12). Bu çalışmada AV hastalarında MF sıklığını yaz döneminde %32.3, kış döneminde ise %18.7 olarak bulduk. Çalışmamızda yaz mevsimlerinde MF oranının hemen hemen iki kat yüksek olması MF'yi artıran en önemli faktörün nem ve aşırı sebum üretimi olması ile açıklanabilir (104). Diğer arttırıcı nedenler arasında saptadığımız egzersiz ve rinoplasti sonrası uygulanan sarguların oklüzif etkisi de benzer şekilde terleme ve nemli ortam oluşmasına neden olabilmektedir.

MF'nin özellikle akneye eğilimli yağlı ciltlerde daha sık görülmesi ve klinik olarak benzerlikler göstermesi nedeniyle hastalar uzun süre topikal veya sistemik antibiyotik tedavileri almaktadır (11). Çalışmamıza dahil edilen MF olgularının da %73'ü daha önce çeşitli akne tedavileri almıştı. Literatürde 10 yıl süre ile aralıklı antibiyotik kullanan bazı olgular bildirilmiştir (11). AV'li hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek amacıyla özellikle yaz aylarında MF'nin dışlanması gerekir. Bu amaçla ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir bir yöntem olan sitolojik incelemeler en çok önerilen tanı yöntemidir. MF'nin tanısında Wood ışığı da önerilmesine karşın tanısız doğruluğu sitolojiden düşük bulunmuştur (11).

Bu çalışmada, AV'li hastalarda MF sıklığı araştırıldığı için tüm MF hastaları çalışmaya alınmadı. Bu nedenle MF sıklığı ile ilgili veri saptanamadı. MF'nin sıklığı ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde Adana'dan yapılan bir çalışmada 4 aylık yaz döneminde yeni muayene edilen 1225 hastanın 264'ünde folikülit saptanmış ve bu folikülitlerin 49 (%18.5)'unda MF tespit edilmiştir. MF'nin dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (11). Bu oran nem ve sıcaklığın yüksek olduğu Filipinler'de %16.5 olarak bildirilirken sıcaklık ve nemin daha az olduğu Çin'de %1-1.5 olarak rapor edilmiştir (9, 104).

Çalışmamızda MF saptanan hastaların yaş ortalaması 24 olarak bulundu. Bu bulgu literatürde bildirilen yaş ortalamaları (21 ile 28) ile uyumlu idi (9, 11, 88, 89). MF'nin kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (9, 27). Buna karşın, farklı çalışmalarda erkek veya kadın hakimiyeti de rapor edilmiştir (10, 12, 88, 89). Çalışmamızda literatürden farklı olarak MF'li hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Hastalar antifungal tedaviye yanıtlarına göre değerlendirildiğinde tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı.

Malassezia foliküliti olgularında ortalama hastalık süresi 4 ay olup bu süre 1 hafta ile 10 yıl arasında değişmektedir (11, 87). Çalışmamızda ortalama hastalık süresi literatürde MF'li olgularda bildirilen bu oranlardan yüksek idi. Bu yüksekliğin hastalarda eşlik eden AV kliniğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda tedaviye yanıt vermeyen grupta yer alan hastalarda hastalık süresi yanıt verenlerden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Bu veriler hastalık süresinin uzun olmasının eşlik eden AV'nin göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

MF saptanan olgularımızda kaşıntı sık görülen bir semptom idi. Literatürde MF'li olguların %63-80'inde kaşıntı bulunduğu bildirilirken çalışmamıza dahil edilen hastaların %71'inde kaşıntı yakınması vardı (9). Antifungal tedaviye yanıt veren ve yanıt vermeyen gruplardaki kaşıntı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

MF'nin monomorfik papül püstüller ile seyrettiği bildirilmesine karşın çalışmamızda MF lezyonları polimorfik özellik göstermekteydi (10, 12). Çalışmamızda MF'li hastalarda inflamatuvar papül, püstül, komedon benzeri papüller saptandı. Antifungal tedaviyi

tamamlayan hastaların hiçbirinde nodüler lezyon saptanmazken literatürde MF'ne bağlı nodüler ve kistik lezyonlar bildirilmiştir (11, 146, 147).

Çalışmamızda MF'nin en sık tutulum bölgesinin alın olduğu saptandı. Bunu gövde ve yanak lateralleri izledi. Literatürde MF'nin en sık yerleşim yerleri ile ilgili farklı bilgiler rapor edilmiştir. En sık göğüs ön yüz, sırt, kol dış yüzlerinin tutulduğu çalışmaların yanı sıra yüz tutulumunun en sık gözlendiğini belirten çalışmalarda bildirilmiştir (11, 12, 88). Farklı bir çalışmada ise kadınlarda yüz, erkeklerde de sırtın en sık yerleşim yeri olduğu rapor edilmiştir (9).

Literatürde çalışmamızdakine benzer şekilde MF hastalarında antifungal tedavinin lezyon tiplerine ve lezyon lokalizasyonuna göre etkisini inceleyen çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda antifungal tedaviye yanıt, lezyon tipi ve lokalizasyona göre farklılık göstermekteydi. Antifungal tedavinin tüm bölgelerdeki açık komedonlara etkisiz, burun hariç tüm bölgelerdeki kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkili, sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde inflamatuvar papüllere etkili ve gövde hariç tüm bölgelerdeki püstüllere etkisiz olduğu belirlendi. Açık komedon sayısında azalma olmaması, açık komedonun MF'nin değil AV'nin primer lezyonu olması ve daha ziyade retinoik asit gibi komedolitik tedavilerle iyileşme göstermesi ile açıklanabilir. Tüm bölgelerdeki kapalı komedon/komedon benzeri papüller ve sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde inflamatuvar papüllerde azalma görülmesi ise bu lezyonların MF'nin primer lezyonu olup tedaviye yanıt vermesi ile açıklanabilirken, periferik bölgelerin yanı sıra santral bölgelerde bile fayda etmesi ise lezyonların bir kısmının beklenenin aksine santral yerleşim göstermesi ve antifungal tedavinin AV etyopatogenezindeki inflamasyonu azaltmasından kaynaklanabilir. Ancak sağ yanak medialinde inflamatuvar papüllerde görülen antifungal tedaviye direnç ise bu bölgenin uyku pozisyonu nedeniyle daha çok oklüzyon altında kalmasına bağlanabilir ancak hastalarımızda uyku pozisyonu sorgulanmamıştır (175). Antifungal tedavinin sadece gövdede yerleşen püstüllere etki etmesi ise MF'nin daha çok gövdede püstüllerle seyrettiği şeklinde yorumlanabilir.

Antifungal tedaviye yanıt vermeyen grupta tedavi öncesi, anlamlı olarak alın, sol yanak laterali, sağ yanak laterali ve medialinde yüksek sayıda açık komedon, sağ ve sol yanak mediallerinde yüksek sayıda inflamatuvar papül ve alın ve sağ yanak medialinde yüksek sayıda püstül saptandı. Bu kliniğe sahip olan hastaların antifungal tedaviye yanıtının az olacağı belirlendi. Bununla birlikte tedaviye yanıt veren grupta alında daha çok sayıda

kapalı komedon/komedon benzeri papül saptandı ve bu klinik bulgulara sahip hastalarda antifungal tedaviye yanıtın yüksek olacağı şeklinde yorumlandı. Tedaviye yanıt vermeyen gruptaki yüksek açık komedon sayısı, daha ziyade AV'nin klasik yerleşim bölgesi olan yanak mediallyerinde daha yüksek sayıda papül, püstül varlığı ve altında yerleşim gösteren püstüller bu hastalarda eşlik eden AV kliniğinin göstergesi olabilir. Sağ yanak mediallyerinde yerleşim gösteren püstüller yine sağ yanağın uyku pozisyonu ile daha çok oklüzyona maruz kalması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada, MF ile AV'nin farklı bölgelere yerleşim göstermesi nedeniyle yüz ve gövdenin farklı anatomik bölgelere göre ayrımı Global Akne Derecelendirme Ölçeği modifiye edilerek kullanıldı. Bu modifikasyon sayesinde yüzün medial bölgelerinin tedaviye düşük yanıtla ilişkili olduğu saptandı. Antifungal tedavi, tedaviye yanıt veren grupta burun hariç tüm bölgelerde kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkiliyken, tedaviye yanıt vermeyen grupta ise alın, sağ yanak laterali, sol yanak laterali ve gövdede kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkili olarak bulundu. Bu sonuçlar tedaviye yanıt veren grupta daha yaygın bir MF kliniği şeklinde yorumlanabilir. Tedaviye yanıt veren grupta sağ yanak mediallyerinde hariç tüm bölgelerde inflamatuvar papüllere etkili iken tedaviye yanıt vermeyen grupta ise tüm bölgelerdeki papüllere etkisiz olması bu hastalarda eşlik eden daha belirgin AV kliniği ve bu hastalarda bulunan MF'nin daha çok komedon benzeri lezyonlarla seyretmesi ile açıklanabilir. Her iki grupta gövdedeki püstüllerde anlamlı azalma saptanmış ve bu durum MF'nin gövdede daha çok püstüllerle seyretmesi şeklinde yorumlanmıştır.

Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda da MF olgularında Tzanck yayma testinde spor pozitifliği KOH incelemeden yüksek bulunmuştur (11). Çalışmamızda Tzanck yayma testi ile MF tanısı konulan hastaların ancak 27 (%71)'sinin KOH incelemesi MF ile uyumlu idi. Tzanck yayma testinin bir diğer üstünlüğü de basil, akantolitik hücre ve dev hücre gibi ek sitolojik özelliklerin görülebilmesidir (11). Çalışmamızda, antifungal tedaviyi tamamlayan hastaların Tzanck yayma testlerinin mikroskopik incelemelerinde hastaların 26 (%68.4)'sında kok ve 16 (%42.1)'sında basil görüldü. Tedavi öncesi ve sonrasında basil izlenmesinin ve/veya tedavi sonrasında kok tespit edilmesinin hastalarda antifungal tedaviye yanıtın az olacağını gösteren sitolojik belirtiler olduğu belirlendi. Bu sonuçlar MF tanısında Tzanck yayma testinin KOH incelemeden daha üstün olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada tek başına spor saptanan hastalar yanında sporla birlikte bakteri tespit edilen hastalarda da sadece antifungal tedavi uygulanmıştır. İtrakonazolün ve diğer bazı azol grubu antifungallerin düşük de olsa antibakteriyel etkilerinde olduğu bildirilmiştir (176). Ancak bu çalışmada tedavi ile kok ve basil izlenen hasta sayısında düşüş olmadı, tersine bakteri izlenen hasta sayısında artış saptandı. Bu bulgular MF'li hastalarda antifungal ve antibakteriyel tedavi kombinasyonlarının daha etkili olabileceği fikrini doğurmuştur. Literatürde, AV'li hastalarda kombine antifungal ve antibakteriyel tedaviyi araştıran kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır (177, 178). Bir yıl ara ile yapılan iki farklı çalışmada benzoil peroksit ve mikonazol kombinasyonu ile sadece benzoil peroksit tedavisi akne vulgarisli hastalarda kıyaslanmış ve her iki çalışmada da kombine tedavi alan grupta sadece benzoil peroksit göre daha belirgin iyileşme izlenmiştir (177, 178). Ancak kombine tedavilerin yapıldığı bu çalışmalarda sadece topikal antifungaller kullanılmıştır. Bu literatür verileri ve sitolojik veriler eşliğinde gelecekte özellikle *Malassezia* sporlarının ve basilerin birlikte izlendiği, lezyonları uzun süredir bulunan ve açık komedon ve püstül eşlik eden hastalarda kombine oral antifungal ve antibakteriyel tedavi seçeneklerini araştıran randomize çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu şekilde sadece antibakteriyel tedavinin neden olduğu *Malassezia* organizmalarındaki artışın da önüne geçilebileceği ve böylece klinikte tedavi direnci olarak yorumlanan durumların bir kısmını tedaviye antifungal ekleyerek önlenebilecektir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi Tzanck yayma testinde bakteri izlenen hastalardan bakteriyel kültür alınmamış olması nedeniyle bu hastalardaki olası bakteriyel folikülitlerin belirlenememesidir. Diğer bir kısıtlılık ise hasta sayısının az olması nedeniyle daha önce almış oldukları tedavilere göre bir analiz yapılmamış olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda sporlar yanında bakteri saptanan hastalarda antibakteriyel ve antifungalden oluşan bir kombine tedavi verilmedi. AV'li hastalarda antifungal ve antibakteriyel tedavi kombinasyonlarının içeren randomize bir çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür. Çalışmamızda histopatolojik inceleme yapılmadı çünkü daha önceki çalışmalarda direkt mikroskopik incelemenin histopatolojik incelemeye göre daha üstün olduğu, histopatolojik inceleme ile olguların ancak %52'sinde MF tanısı konulabildiği belirtilmiştir (9, 12). *Malassezia* mayalarının normal derinin florasında da bulunması nedeniyle kültür yöntemiyle sıklıkla yanlış pozitif sonuçlar bildirilmesi, Tzanck yayma testinin tanısal değerinin MF'de kültüre denk olduğu gösterilmesi ve laboratuvar güçlükler nedeniyle çalışmamızda fungal kültür ve tür tayini yapılmadı (11, 103).

Sonuç olarak, bu çalışmada geniş hasta sayısı ile papülopüstüler AV olduğu düşünölen hastalarda MF sıklığı ve tedaviye cevap veren hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri belirlenmiştir. Bu çalışma ile her papülopüstüler aknesi olduğu düşünölen hastanın sadece AV olmadığı büyük bir kısmının MF ya da AV-MF birlikteliği şeklinde olduğu görölmüştür. Bu yüzden bu hastalara doğru tanı koymak önemlidir. Dermatolojik muayene sonucunda papülopüstüler aknesi olduğu düşünölen hastalarda özellikle yazın, yoğun kapalı komedon/komedon benzeri papül kliniği, şikayetleri kısa süreli olan, şikayetlerine kaşıntı eşlik eden hastalarda Tzanck yayma testi ile *Malassezia* varlığı araştırılmasının ve uygun antifungal tedavinin belirgin klinik iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Açık komedon ve püstül sayısı fazla, şikayetleri uzun süreli olan ve Tzanck yayma incelemesinde sporun yanı sıra basil izlenen hastalarda AV ile MF birlikteliğinin sık olarak izlenmesi nedeniyle gelecekte yapılacak antifungal ve antibakteriyel kombine tedavileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Dermatoloji polikliniklerine başvuran ve papülopüstüler AV'si olduğu düşünülen hastaların yaz döneminde %32.3, kış döneminde %18.7'sinde MF saptandı.
2. Antifungal tedavinin tüm bölgelerdeki açık komedonlara etkisiz, burun hariç tüm bölgelerdeki kapalı komedon/komedon benzeri papüllere etkili, sağ yanak mediali hariç tüm bölgelerde inflamatuvar papüllere etkili ve gövde hariç tüm bölgelerdeki püstüllere etkisiz olduğu gösterildi.
3. Alın, sol yanak mediali, sağ yanak laterali ve medialinde yüksek sayıda açık komedon varlığı, sağ ve sol yanak mediallerinde yüksek sayıda inflamatuvar papül varlığı ve alın ve sağ yanak medialinde yüksek sayıda püstül varlığının antifungal tedaviden fayda görmemeye işaret ettiği gösterildi. Bununla birlikte alında çok sayıda kapalı komedon/komedon benzeri papül varlığının antifungal tedaviye yanıt vermeye işaret ettiği gösterildi.
4. Antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında Tzanck yayma testinde basil izlenen hasta oranının yüksek olduğu belirlendi ve basil varlığının tedaviye yanıt vermemeye işaret ettiği gösterildi.
5. Mikrobiyolojik incelemede MF saptanıp, lezyonlarına açık komedon ve püstül eşlik eden, şikayetleri uzun süreli olan ve Tzanck yayma incelemesinde sporun yanı sıra basil izlenen hastalarda antifungal ve antibakteriyel tedavi seçeneklerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilshrest BA, Paller AS, Leffell DJ). Seventh edition. New York, Mc Graw Hill, Vol. 1, 690-703, 2008.
2. Hu G, Wei YP, Feng J. Malassezia infection: is there any chance or necessity in refractory acne? Chin Med J (Engl) 123:628-32, 2010.
3. Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Saint-Leger D, Leveque JL, Kligman AM. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne. Dermatologica 183:120-2, 1991.
4. Leeming JP, Notman FH, Holland KT. The distribution and ecology of Malassezia furfur and cutaneous bacteria on human skin. J Appl Bacteriol 67:47-52, 1989.
5. Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M, Scott A, Westgate G. Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum (Malassezia) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. Br J Dermatol 144:549-56, 2001.
6. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL, Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. J Am Acad Dermatol 51:785-98, 2004.
7. Potter BS, Burgoon CF, Jr., Johnson WC. Pityrosporum folliculitis. Report of seven cases and review of the Pityrosporum organism relative to cutaneous disease. Arch Dermatol 107:388-91, 1973.
8. Faergemann J. Pityrosporum species as a cause of allergy and infection. Allergy 54:413-9, 1999.
9. Jacinto-Jamora S, Tamesis J, Katigbak ML. Pityrosporum folliculitis in the Philippines: diagnosis, prevalence, and management. J Am Acad Dermatol 24:693-6, 1991.
10. Ayers K, Sweeney SM, Wiss K. Pityrosporum folliculitis: diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. Arch Pediatr Adolesc Med 159:64-7, 2005.
11. Durdu M, Guran M, Ilkit M. Epidemiological characteristics of Malassezia folliculitis and use of the May-Grunwald-Giemsa stain to diagnose the infection. Diagn Microbiol Infect Dis 76:450-7, 2013.
12. Yu HJ, Lee SK, Son SJ, Kim YS, Yang HY, Kim JH. Steroid acne vs. Pityrosporum folliculitis: the incidence of Pityrosporum ovale and the effect of antifungal drugs in steroid acne. Int J Dermatol 37:772-7, 1998.
13. Imwidthaya S, Thianprasit M. Malassezia furfur in dermatological patients and clinically normal persons. J Med Assoc Thai 71:145-9, 1988.
14. Faergemann J, Maibach HI. The Pityrosporon yeasts. Their role as pathogens. Int J Dermatol 23:463-5, 1984.
15. Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. J Am Acad Dermatol 20:367-90, 1989.

16. Roberts SO. *Pityrosporum orbiculare*: incidence and distribution on clinically normal skin. *Br J Dermatol* 81:264-9, 1969.
17. Juncosa Morros T, Gonzalez-Cuevas A, Alayeto Ortega J, Munoz Almagro C, Moreno Hernando J, Gene Giralt A, Latorre Otin C. [Cutaneous colonization by *Malassezia* spp. in neonates]. *An Esp Pediatr* 57:452-6, 2002.
18. Kindo AJ, Sophia SK, Kalyani J, Anandan S. Identification of *Malassezia* species. *Indian J Med Microbiol* 22:179-81, 2004.
19. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* 25:106-41, 2012.
20. Eichstedt E. Pilzbildung in der Pityriasis versicolor. *Frorip Neue Notizen aus dem Gebeite der Naturkunde Heilkinde*. 39:270, 1846.
21. Robin C. *Histoire naturelle des vegetaux parasites*. J. B. Bailliere, Paris, France. 1853.
22. Baillon EH. *Traite de botanique médicale cryptogamique, suivi du tableau du droguier de la Faculté de médecine de Paris*. Paris, France. 1889.
23. Sabouraud R. *Maladies du cuir chevelu*. Masson et cie, Paris, France. 1904.
24. Ashbee HR, Evans EG. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol Rev* 15:21-57, 2002.
25. Panja G. *Malassezia* of the skin, their cultivation, morphology and species. *Trans. 7th Congr. Far East. Assoc. Trop. Med.* 2:442-456. 1927.
26. Lodder J, Kreger-Van Rij NJW. *Genus 3 Pityrosporum Sabouraud. The yeasts: a taxonomic study*. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, The Netherlands. 1952.
27. Janik MP, Hefferman MP. Yeast infections: Candidiasis, Tinea (Pityriasis) Versicolor, and *Malassezia* (Pityrosporum) Folliculitis: Introduction. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilshrest BA, Paller AS, Leffell DJ). Seventh edition. New York, Mc Graw Hill, Vol. 2, 1822-1830, 2008.
28. Gordon MA. Lipophilic yeastlike organisms associated with tinea versicolor. *J Invest Dermatol* 17:267-72, 1951.
29. Dorn M, Roehnert K. Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium. *J Invest Dermatol* 69:244-8, 1977.
30. Porro MN, Passi S, Caprilli F, Mercantini R. Induction of hyphae in cultures of *Pityrosporum* by cholesterol and cholesterol esters. *J Invest Dermatol* 69:531-4, 1977.
31. Salkin IF, Gordon MA. Polymorphism of *Malassezia furfur*. *Can J Microbiol* 23:471-5, 1977.
32. Cannon PF. International Commission on the Taxonomy of Fungi (ICTF): name changes in fungi of microbiological, industrial and medical importance. Part 2. *Microbiol Sci* 3:285-7, 1986.
33. Gemmer CM, DeAngelis YM, Theelen B, Boekhout T, Dawson Jr TL, Jr. Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *J Clin Microbiol* 40:3350-7, 2002.

34. Simmons RB, Gueho E. A new species of *Malassezia*. *Mycol Res*. 94:1146–1149, 1990.
35. Cunningham AC, Ingham E, Gowland G. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br J Dermatol* 127:476-81, 1992.
36. Guillot J, Gueho E. The diversity of *Malassezia* yeasts confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. *Antonie Van Leeuwenhoek* 67:297-314, 1995.
37. Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Nishikawa A. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 40:1363-7, 2002.
38. Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 41:4695-9, 2003.
39. Hirai A, Kano R, Makimura K, Duarte ER, Hamdan JS, Lachance MA, Yamaguchi H, Hasegawa A. *Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. *Int J Syst Evol Microbiol* 54:623-7, 2004.
40. Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol Immunol* 48:579-83, 2004.
41. Bergbrant IM, Faergemann J. Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Derm Venereol* 68:537-40, 1988.
42. Kim SC, Kim HU. The distribution of *Malassezia* species on the normal human skin according to body region. *Korean J Med Mycol* 5: 120-128, 2000.
43. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 15:545-63, 2002.
44. Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol* 39:199-206, 2001.
45. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 39:243-51, 2001.
46. Tarazooie B, Kordbacheh P, Zaini F, Zomorodian K, Saadat F, Zeraati H, Hallaji Z, Rezaie S. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran. *BMC Dermatol* 4:5, 2004.
47. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol* 42:35-42, 2004.
48. Midgley G. The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Med Mycol* 38 Suppl 1:9-16, 2000.
49. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Malassezia* türleri: Taksonomi, mikoloji, immunoloji, patogenezi, vücuttaki dağılımı ve ilişkili enfeksiyonlar, laboratuvar tanımı, antifungallere duyarlılığı. *Cerrahpaşa J Med* 36:134-154, 2005.

50. Sandstrom Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, Bartosik J, Back O, Sarnhult T, Wahlgren CF, Scheynius A, Faergemann J. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm Venereol* 85:17-23, 2005.
51. Abraham Z, Berderly A, Lefler E. *Pityrosporum orbiculare* in children. *Mykosen* 30:581-3, 1987.
52. Noble WC, Midgley G. Scalp carriage of *Pityrosporum* species: the effect of physiological maturity, sex and race. *Sabouraudia* 16:229-32, 1978.
53. Powell DA, Hayes J, Durrell DE, Miller M, Marcon MJ. *Malassezia furfur* skin colonization of infants hospitalized in intensive care units. *J Pediatr* 111:217-20, 1987.
54. Leeming JP, Sutton TM, Fleming PJ. Neonatal skin as a reservoir of *Malassezia* species. *Pediatr Infect Dis J* 14:719-21, 1995.
55. Ahtonen P, Lehtonen OP, Kero P, Tunnela E, Havu V. *Malassezia furfur* colonization of neonates in an intensive care unit. *Mycoses* 33:543-7, 1990.
56. Bulmer AC, Bulmer GS. The antifungal action of dandruff shampoos. *Mycopathologia* 147:63-5, 1999.
57. McGrath J, Murphy GM. The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. *Drugs* 41:178-84, 1991.
58. Pierard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Pierard GE. From axioms to new insights into dandruff. *Dermatology* 200:93-8, 2000.
59. Priestley GC, Savin JA. The microbiology of dandruff. *Br J Dermatol* 94:469-71, 1976.
60. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 29:1008-12, 1993.
61. Pierard GE, Arrese JE, Pierard-Franchimont C, P DED. Prolonged effects of antidandruff shampoos - time to recurrence of *Malassezia ovalis* colonization of skin. *Int J Cosmet Sci* 19:111-7, 1997.
62. Bergbrant IM, Faergemann J. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Derm Venereol* 69:332-5, 1989.
63. Parry ME, Sharpe GR. Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br J Dermatol* 139:254-63, 1998.
64. Stein DH. Superficial fungal infections. *Pediatr Clin North Am* 30:545-61, 1983.
65. Borelli D, Jacobs PH, Nall L. Tinea versicolor: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *J Am Acad Dermatol* 25:300-5, 1991.
66. Burke RC. Tinea versicolor: susceptibility factors and experimental infection in human beings. *J Invest Dermatol* 36:389-402, 1961.
67. Faergemann J, Bernander S. Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: a mycological investigation. *Sabouraudia* 17:171-9, 1979.
68. Savin R. Diagnosis and treatment of tinea versicolor. *J Fam Pract* 43:127-32, 1996.

69. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 38:337-41, 2000.
70. Broberg A, Faergemann J, Johansson S, Johansson SG, Strannegard IL, Svejgaard E. *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol* 72:187-92, 1992.
71. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 55:1056-8, 2000.
72. Jensen-Jarolim E, Poulsen LK, With H, Kieffer M, Ottevanger V, Stahl Skov P. Atopic dermatitis of the face, scalp, and neck: type I reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*? *J Allergy Clin Immunol* 89:44-51, 1992.
73. Johansson C, Sandstrom MH, Bartosik J, Sarnhult T, Christiansen J, Zargari A, Back O, Wahlgren CF, Faergemann J, Scheynius A, Tengvall Linder M. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 148:479-88, 2003.
74. Kroger S, Neuber K, Gruseck E, Ring J, Abeck D. *Pityrosporum ovale* extracts increase interleukin-4, interleukin-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 75:357-60, 1995.
75. Rokugo M, Tagami H, Usuba Y, Tomita Y. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 126:627-32, 1990.
76. Savolainen J, Lintu P, Kosonen J, Kortekangas-Savolainen O, Viander M, Pene J, Kalimo K, Terho EO, Bousquet J. *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 31:125-34, 2001.
77. Waersted A, Hjorth N. *Pityrosporum orbiculare*--a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 114:146-8, 1985.
78. Back, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15:34-8, 2001.
79. Kim TY, Jang IG, Park YM, Kim HO, Kim CW. Head and neck dermatitis: the role of *Malassezia furfur*, topical steroid use and environmental factors in its causation. *Clin Exp Dermatol* 24:226-31, 1999.
80. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 75:300-4, 1995.
81. Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 30:122-31, 2000.
82. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S, Yanase Y, Bartels J, Schroder JM, Hide M. Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2013.
83. Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, Nishikawa A. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 39:3486-90, 2001.

84. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol* 118:370-1, 1982.
85. Squiquera L, Galimberti R, Morelli L, Plotkin L, Milicich R, Kowalczuk A, Leoni J. Antibodies to proteins from *Pityrosporum ovale* in the sera from patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 19:289-93, 1994.
86. Silva V, Moreno GA, Zaror L, de-Oliveira E, Fischman O. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. *J Med Vet Mycol* 35:73-4, 1997.
87. Durdu M, Ilkit M. First step in the differential diagnosis of folliculitis: cytology. *Crit Rev Microbiol* 39:9-25, 2013.
88. Abdel-Razek M, Fadaly G, Abdel-Raheim M, al-Morsy F. *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis in Saudi Arabia--diagnosis and therapeutic trials. *Clin Exp Dermatol* 20:406-9, 1995.
89. Sharquie KE, Al-Hamdi KI, Al-Haroon SS, Al-Mohammadi A. *Malassezia* Folliculitis versus Truncal Acne Vulgaris (Clinical and Histopathological Study). *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2:277-282, 2012.
90. Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic Study of *Malassezia* Yeasts in Patients with *Malassezia* Folliculitis by 26S rDNA PCR-RFLP Analysis. *Ann Dermatol* 23:177-84, 2011.
91. Weary PE, Russell CM, Butler HK, Hsu YT. Acneform eruption resulting from antibiotic administration. *Arch Dermatol* 100:179-83, 1969.
92. Jang SJ, Choi YB, Ahn KJ. *Malassezia* species cultured from the lesions of *Malassezia* folliculitis. *Korean J Med Mycol* 8:55-62, 2003.
93. Hill MK, Goodfield MJ, Rodgers FG, Crowley JL, Saihan EM. Skin surface electron microscopy in *Pityrosporum* folliculitis. The role of follicular occlusion in disease and the response to oral ketoconazole. *Arch Dermatol* 126:1071-4, 1990.
94. Brand A. Hyphal growth in human fungal pathogens and its role in virulence. *Int J Microbiol* 2012:517529, 2012.
95. Gaitanis G, Velegaki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 31:455-63, 2013.
96. Faergemann J. The role of the *Malassezia* yeasts in skin diseases. *Mikol Lek* 2: 129-132, 2004.
97. Ashbee HR, Bond R. *Malassezia* species and immunity: Host pathogen interactions. *Malassezia and the skin* (Boekhout T, Gueho E, Mayser P, Velegaki A). First edition. Berlin, Springer. 139-175, 2010.
98. Annam V, Yelikar BR, Inamadar AC, Palit A, Arathi P. Clinicopathological study of itchy folliculitis in HIV-infected patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76:259-62, 2010.
99. Bufill JA, Lum LG, Caya JG, Chitambar CR, Ritch PS, Anderson T, Ash RC. *Pityrosporum* folliculitis after bone marrow transplantation. Clinical observations in five patients. *Ann Intern Med* 108:560-3, 1988.
100. Aytimur D, Sengoz V. *Malassezia* folliculitis on the scalp of a 12-year-old healthy child. *J Dermatol* 31:936-8, 2004.

101. Nyirjesy P, Nixon JM, Jordan CA, Buckley HR. *Malassezia furfur* folliculitis of the vulva: olive oil solves the mystery. *Obstet Gynecol* 84:710-1, 1994.
102. Morrison VA, Weisdorf DJ. The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplant* 26:645-8, 2000.
103. Back O, Faergemann J, Hornqvist R. *Pityrosporum* folliculitis: a common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol* 12:56-61, 1985.
104. Bulmer GS, Pu XM, Yi LX. *Malassezia* folliculitis in China. *Mycopathologia* 165:411-2, 2008.
105. Helm KF, Lookingbill DP. *Pityrosporum* folliculitis and severe pruritus in two patients with Hodgkin's disease. *Arch Dermatol* 129:380-1, 1993.
106. Cholongitas E, Pipili C, Ioannidou D. *Malassezia* folliculitis presented as acneiform eruption after cetuximab administration. *J Drugs Dermatol* 8:274-5, 2009.
107. Kavanagh GM, Leeming JP, Marshman GM, Reynolds NJ, Burton JL. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol* 129:696-9, 1993.
108. Sandin RL, Fang TT, Hiemenz JW, Greene JN, Card L, Kalik A, Szakacs JE. *Malassezia furfur* folliculitis in cancer patients. The need for interaction of microbiologist, surgical pathologist, and clinician in facilitating identification by the clinical microbiology laboratory. *Ann Clin Lab Sci* 23:377-84, 1993.
109. Archer-Dubon C, Icaza-Chivez ME, Orozco-Topete R, Reyes E, Baez-Martinez R, Ponce de Leon S. An epidemic outbreak of *Malassezia* folliculitis in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. *Int J Dermatol* 38:453-6, 1999.
110. Alves EV, Martins JE, Ribeiro EB, Sotto MN. *Pityrosporum* folliculitis: renal transplantation case report. *J Dermatol* 27:49-51, 2000.
111. Rhie S, Turcios R, Buckley H, Suh B. Clinical features and treatment of *Malassezia* folliculitis with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 19:215-9, 2000.
112. Hong JW, Jeon SY, Lee KY, Song KH, Kim KH. *Malassezia* folliculitis Resembling Erythema Annulare Centrifugum, *Kor J Dermatol* 49:452-456, 2011.
113. Lim SL, Lim CS. New contrast stain for the rapid diagnosis of pityriasis versicolor. *Arch Dermatol* 144:1058-9, 2008.
114. Clemmensen OJ, Hagdrup H. Splendore-Hoeppli phenomenon in *Pityrosporum* folliculitis (pseudoactinomycosis of the skin). *J Cutan Pathol* 18:293-7, 1991.
115. N, Hilty N, Pfaltz M, Kempf W. Necrotizing infundibular crystalline folliculitis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 66:823-6, 2012.
116. Sina B, Kauffman CL, Samorodin CS. Intrafollicular mucin deposits in *Pityrosporum* folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 32:807-9, 1995.
117. Gueho E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Van Leeuwenhoek* 69:337-55, 1996.
118. Guillot J, Gueho E, Lesourd M, Midgley G, Chevrier G, Dupont B. Identification of *Malassezia* species. *J Mycol Med* 6:103-110, 1996.

119. Theelen B, Silvestri M, Gueho E, van Belkum A, Boekhout T. Identification and typing of *Malassezia* yeasts using amplified fragment length polymorphism (AFLP), random amplified polymorphic DNA (RAPD) and denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *FEMS Yeast Res* 1:79-86, 2001.
120. Boekhout T, Kamp M, Gueho E. Molecular typing of *Malassezia* species with PFGE and RAPD. *Med Mycol* 36:365-72, 1998.
121. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *J Clin Microbiol* 38:1869-75, 2000.
122. Gaitanis G, Velegraki A, Frangoulis E, Mitroussia A, Tsigonia A, Tzimogianni A, Katsambas A, Legakis NJ. Identification of *Malassezia* species from patient skin scales by PCR-RFLP. *Clin Microbiol Infect* 8:162-73, 2002.
123. Batra R, Boekhout T, Gueho E, Cabanes FJ, Dawson TL, Jr., Gupta AK. *Malassezia* Baillon, emerging clinical yeasts. *FEMS Yeast Res* 5:1101-13, 2005.
124. Cafarchia C, Latrofa MS, Figueredo LA, da Silva Machado ML, Ferreiro L, Guillot J, Boekhout T, Otranto D. Physiological and molecular characterization of atypical lipid-dependent *Malassezia* yeasts from a dog with skin lesions: adaptation to a new host? *Med Mycol* 49:365-74, 2011.
125. Lee JW, Kim BJ, Kim MN. Photodynamic therapy: new treatment for recalcitrant *Malassezia* folliculitis. *Lasers Surg Med* 42:192-6, 2010.
126. Lee JW, Lee HI, Kim MN, Kim BJ, Chun YJ, Kim D. Topical photodynamic therapy with methyl aminolevulinate may be an alternative therapeutic option for the recalcitrant *Malassezia* folliculitis. *Int J Dermatol* 50:488-90, 2011.
127. Friedman SJ. *Pityrosporum* folliculitis: treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 16:632-3, 1987.
128. Goodfield MJ, Saihan EM. Failure of isotretinoin therapy in *Pityrosporum* folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 18:143-4, 1988
129. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 168:474-85, 2013.
130. James WD, Berger TG, Elston DM. Acne. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. Eleventh edition. International edition, Elsevier, 228-247, 2011.
131. Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 136:166-71, 1997.
132. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* 3:9-26, 2004.
133. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 14:221-5, 1986.
134. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 106:176-82, 1996.
135. Munro CS, Wilkie AO. Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet* 352:704-5, 1998.
136. Melnik BC. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 1:141-56, 2009.

137. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 121:20-7, 2003.
138. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 65:382-4, 1975.
139. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *J Invest Dermatol* 65:379-81, 1975.
140. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to Propionibacterium acnes cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. *J Invest Dermatol* 84:496-500, 1985.
141. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Brightbill HD, Holland D, Cunliffe WJ, Akira S, Sieling PA, Godowski PJ, Modlin RL. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 169:1535-41, 2002.
142. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 118:203-8, 1988.
143. Hill MK, Goodfield JD, Rodgers FG, Crowley JL, Saihan EM. Skin surface electron microscopy in Pityrosporum folliculitis. The role of follicular occlusion in disease and the response to oral ketoconazole. *Arch Dermatol* 126:181-4, 1990.
144. Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 287:448-51, 1995.
145. Song YC, Hahn HJ, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic Study of Malassezia Yeasts in Acne Patients by Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol* 23:321-8, 2011.
146. Kang SH, Kim HU. The isolation of *Malassezia* yeasts in the comedones of acne vulgaris. *Korean J Med Mycol* 4:33-39, 1999.
147. Seo YJ, Piao YJ, Suhr KB, Lee JH, Park JK. A comparative study on clinical and therapeutic features between Malassezia folliculitis and steroid acne. *Korean J Med Mycol* 6:160-166, 2001.
148. Youn NH, Cha SH, Park SD. Malassezia yeasts in acne vulgaris. *Korean J Dermatol* 40:1453-1460, 2002.
149. Yu HJ, Kim YS, Yang HY, Kim JH, Lee SK, Son SJ. The incidences of *Malassezia* in steroid acne and other acneiform eruptions. *Korean J Med Mycol* 3:24-32, 1998.
150. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 135:1041-5, 1999.
151. Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? *Br J Dermatol* 153:919-24, 2005.
152. Hamilton JB, Mestler GE. Effect of Orchiectomy and Oophorectomy Upon Existent and Potential Acne. *J Invest Dermatol* 41:249-53, 1963.
153. Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol* 52:32-6, 1969.

154. Chen W, Tsai SJ, Sheu HM, Tsai JC, Zouboulis CC. Testosterone synthesized in cultured human SZ95 sebocytes derives mainly from dehydroepiandrosterone. *Exp Dermatol* 19:470-2, 2010.
155. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 160:345-52, 2009.
156. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 129:2136-41, 2009.
157. 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* 119:1317-22, 2002.
158. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 21:323-33, 2011.
159. Hoyt G, Hickey MS, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br J Nutr* 93:175-7, 2005.
160. Micali G, Francesconi L, Nardone B, Lacarrubba F. Classification of acne scars: A review with clinical and ultrasound correlation. *Acne scars: Classification and Treatment* (Tosti A, De Padova M, Beer K). First edition. UK, Informa, 1-8, 2010.
161. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 49:S200-10, 2003.
162. Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J* 10:1002-13, 1996.
163. Sinclair W, Jordaan HF. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J* 95:881-92, 2005.
164. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 49:S1-37, 2003.
165. Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology* 206:68-73, 2003.
166. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol* 134:107-13, 1996.
167. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol* 49:1440-4, 2010.
168. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 56:651-63, 2007.
169. Durdu M, Baba M, Seckin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 59:958-64, 2008.
170. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 22:394-7, 2004.

171. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leed's revised acne grading system. *J Dermatol Treatment* 9:215-220, 1998.
172. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *International journal of dermatology*. 36(6):416-8, 1997.
173. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *The Cochrane database of systematic reviews*. 7:CD004425, 2012.
174. Mei X, Shi W, Piao Y. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light in Chinese acne vulgaris patients. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 29(2): 90-6, 2013.
175. Kotlus BS. Effect of sleep position on perceived facial aging. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 39(9):1360-2. 2013.
176. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Miconazole: a preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections. *Drugs*. 19(1):7-30, 1980.
177. Mesquita-Guimaraes J, Ramos S, Tavares MR, Carvalho MR. A double-blind clinical trial with a lotion containing 5% benzoyl peroxide and 2% miconazole in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 14(5):357-60, 1989
178. Fluckiger R, Furrer HJ, Ruffli T. Efficacy and tolerance of a miconazole-benzoyl peroxide cream combination versus a benzoyl peroxide gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatologica*. 177(2):109-14, 1988.

8. EK

Papülopüstüler Akneli Hastalarda Malassezia Folikülünün Sıklığı ve Tedaviye Yanıtının Belirlenmesi

Hasta Takip Formu

| |
|----------------------------|
| Ad-soyad: |
| Dosya no: |
| İlk başvuru tarihi: |
| Yaş: |
| Cinsiyet: |
| Telefon no: |
| Adres: |

| |
|--|
| Özgeçmiş: |
| Şikayetlerin ortaya çıkış zamanı: |
| Kaşıntı: |
| Arttırıcı faktörler: |

| Daha önceki tedaviler | Preparat ismi | Tedavi süresi | Tedavi cevabı |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Topikal | | | |
| Oral | | | |

| | Tzanck yayma testi | | KOH inceleme |
|--------------------|--------------------|---------------|---------------|
| | Normal deri | Lezyonlu deri | Lezyonlu deri |
| Tedavi öncesi | | | |
| Tedavi sonrası | | | |
| Kok, basil varlığı | | | |

| Hafta | Açık komedon | | | Kapalı komedon | | | Toplam Non inf lezyon | | | Papül | | | Püstül | | | Toplam inf lezyon | | | Skor | Foto |
|-------|--------------|---|---|----------------|---|---|-----------------------|---|---|-------|---|---|--------|---|---|-------------------|---|---|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | | |
| | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | | |
| | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | | |
| 4 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | | |
| | 4 | 5 | | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | 4 | 5 | 6 | | |
| | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | 7 | 8 | | | |

1) Alın 2) Sağ yanak laterali 3) Sağ yanak mediali 4) Sol yanak mediali 5) Sol yanak laterali
6)Burun 7) Çene 8) Göğüs ve üst sırt