



T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**AKNE TEDAVİSİ İÇİN İSOTRETİONİN TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA HASTA EĞİTİMİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

İSMİGÜL ÇAKMAK

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Barkın BERK

İSTANBUL 2019

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : İsmigül ÇAKMAK
Tez Başlığı : Akne Tedavisi İçin İsoetreionin Tedavisi Alan Hastalarda
Hasta Eğitimi ve İlaç Etkileşimleri
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 05 Ağustos 2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Prof.Dr. Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Çağlar MACİT

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun **08/08/2019** tarih ve **2019/.../25** - **03** sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neshin EMEKLİ


Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.



BEYAN

Bu yüksek lisans tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik çalıştığımı ve tezdeki tüm bilgileri akademik ve etik kurallara uygun şekilde elde ettiğimi, bu tezin yazımında faydalandığım tüm kaynakları kaynaklar listesine eklediğimi, tezin yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İSMİGÜL ÇAKMAK



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde fikirleri, bilgileri ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, her danıőtıđında zamanını ayırıp benimle ilgilenen değerli danıőtman hocam sayın Prof. Dr. Barkın BERK'e, ilgisi ve önerileriyle; konu, yöntem açısından bana her türlü desteği veren ve bu alıőtmayı hazırlamamda yardımcı olan sayın Dr. Öğretim Üyesi ağlar MACİT'e sonsuz teőtekkür ve saygılarımı sunarım.

alıőtmam boyunca yardımını hiç esirgemeyen, her zor durumumda bana yardım eden ve gelecekte mesleki hayatlarında çok baőtariılı olacağına inandığım sevgili oğlum Ahmet Mert ÇAKMAK ve eőt Rumeysa ÇAKMAK'a, ve bu alıőtma süresince ve hayatın her alanında tüm zorluklarda yanımda olan sevgili eőtım Yusuf ÇAKMAK'a sonsuz teőtekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4.GENEL BİLGİLER.....	4
4.1 Akne vulgarisin Tanımı.....	4
4.2 Epidemiyoloji.....	4
4.3 Etyopatogenez.....	4
4.3.2 Anormal folliküler keratinizasyon.....	5
4.3.3 Folliküldeki propionibacterium acnes kolonizasyonu.....	6
4.3.4 İnflamasyon.....	6
4.4 Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler.....	7
4.4.1 Genetik faktörler.....	7
4.4.2 Diyet.....	7
4.4.3 Premenstrüel alevlenme.....	7
4.4.4 Hiperhidroz.....	8
4.4.5 Stres.....	8
4.4.6 İlaçlar.....	8
4.4.7 Sigara.....	8
4.5 Klinik Özellikler.....	9
4.6 Diğer Akne Tipleri.....	9
4.6.1 Akne konglobata.....	9
4.6.2 Akne fulminans.....	10
4.6.3 Neonatal ve infantil akne.....	10
4.6.4 Akne tropikalis.....	11

4.7 Ayırıcı Tanı.....	11
4.8 Laboratuvar Bulguları	11
4.9 Tedavi.....	12
4.9.1. Topikal tedavi.....	12
4.9.1.1. Temizleyiciler	13
4.9.1.2 Sülfür, sodyum sülfasetamid, rezorsinol ve salisilik asit	13
4.9.1.3 Azelaik asit	13
4.9.1.4 Benzoil peroksit.....	14
4.9.1.5 Topikal antibiyotikler.....	14
4.9.1.6 Topikal retinoidler	15
4.9.2 Sistemik tedavi	16
4.9.2.2 Makrolidler	18
4.9.2.3 Trimetoprim-Sulfometoksazol.....	18
4.9.2.4 Klindamisin	18
4.9.2.5 Dapson	18
4.9.2.6 Hormonal tedavi	19
4.9.2.6.1 Oral kontraseptifler	19
4.9.2.6.2 Glukokortikoidler	19
4.9.2.6.3 Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRH).....	20
4.9.2.6.4 Androjen reseptör blokörleri.....	20
4.9.2.7 İsoetretinoin	20
5.GEREÇ VE YÖNTEM	23
6. BULGULAR	26
7.TARTIŞMA	34
8. SONUÇ	38
9.KAYNAKLAR.....	39
10 ETİK KURUL ONAYI	42
11. ÖZGEÇMİŞ.....	45

KISALTMALAR LİSTESİ

DHEAS: Dehidroepiandrosteron

CRH: Corticotropin-Releasing Hormone / Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

RAR- γ : Retinoik Asit Reseptör Gama

OKS: Oral kontraseptif

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

GnRH: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 6. 1: İzotiretinoin İle Etkileşimi Olan Veya Kontrendike İlaçların Listesi.....	32
Tablo 6. 2: Hasta eğitiminde tespit edilen durumlar	33



1.ÖZET

AKNE TEDAVİSİ İÇİN İSOTRETİNONİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA HASTA EĞİTİMİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Günümüzde akne vulgaris tanısı alan hastalar arasında isotretinoin kullanımı gittikçe artış göstermektedir. Bu çalışmaya isotretinoin tedavisi alan akne vulgaris tanılı eczaneye ilaçlarını temin etmeye gelmiş hastalar arasından seçilen 194 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma ile isotretinoin tedavisi alan hastaların klinik eczacı tarafından eğitimi ve hasta takibi ile hastaların tedavilerinin doğru planlanması amaçlanmıştır. Oral isotretinoin tedavisi gören 194 hastanın 52'sinde ilaç etkileşimi ve 2'sinde kontrendike durum tespit edilmiş ve eczacı tarafından hastaların doktorları ile birlikte gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Bu gibi istenmeyen durumların, ilaç etkileşimleri ve ilacın doğru kullanımı gibi bilgilerin klinik eczacı tarafından farkedilerek hasta eğitiminin sağlanmasının ve doktoru bilgilendirmesinin hastanın tedavi uyuncuna etkisinin büyük olduğu görüldü. Yine hasta eğitimi kapsamında tedavinin belirli bir süreç olması sebebiyle hastaların bu süreci eczacıların danışmanlığıyla en uyumlu şekilde geçirebileceği bilgileri verildi. Eczacılarından yeterli bilgi ve eğitim alan, tedavi süresince eczacılarına danışan hastaların tedavi başarı oranında artış görülerek klinik eczacıların isotretinoin tedavisi alan hastalarda önemli bir rolü olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda tedavide hastanın öncelikle doktoru sonrasında eczacı tarafından eğitiminin yapılmasının tedavinin doğru yapılması ve hastanın uyuncunun sağlanmasında büyük öneme sahip olduğu görülmüştür. Hasta eğitimi ve takibinde multidisipliner ekibin içerisinde klinik eczacının bulunmasının etkili ve değerli olduğu anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: İzotretinoin, Akne vulgaris, Hasta eğitimi, Klinik eczacı

2.ABSTRACT

PATIENT TRAINING AND DRUG INTERACTIONS IN ISOTRETINOIN TREATED PATIENTS FOR ACNE TREATMENT

Today, isotretinoin use is increasing among patients diagnosed with acne vulgaris. This study included 194 patients selected from patients who came to the pharmacy with the diagnosis of acne vulgaris on isotretinoin treatment. The aim of this study was to educate the patients who received isotretinoin treatment by clinical pharmacist and to plan the treatment of the patients with patient follow-up. Of the 194 patients receiving oral isotretinoin, 52 had drug interactions and 2 had contraindicated conditions, and the pharmacist made the necessary arrangements with the doctors of the patients. It was observed that such adverse events, drug interactions and correct use of the drug were recognized by the clinical pharmacist, and the provision of patient education and informing the doctor had a significant effect on the compliance of the patient. In the context of patient education, because the treatment was a specific process, the patients were informed that they could pass this process in the most compatible way with the pharmacist's counseling. The success rate of the patients who received adequate information and training from pharmacists and who consulted the pharmacists during the treatment was increased and clinical pharmacists played an important role in patients receiving isotretinoin treatment. At the end of the study, it was found that the training of the patient first by the doctor and then by the pharmacist makes great importance in ensuring the correct treatment and ensuring the compliance of the patient. It was understood that the presence of a clinical pharmacist in the multidisciplinary team was effective and valuable in patient education and follow-up.

Key words: isotretinoin, acne vulgaris, patient training, clinical pharmacist

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris pilosebace birimi tutan multifaktoriyel etiyolojiye sahip, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla yüze, daha az olarak da omuz, sırt ve göğüs bölgesine yerleşen, açık-kapalı komedon, papül, püstül, nodül ve kistler klinik tabloyu oluşturur. Oldukça sık görülen bir hastalık olup adolesan ve genç erişkinlerin (11 ve 30 yaş arası) yaklaşık %70-87'sini etkilemektedir (1).

Oral isotretinoin şiddetli akne tedavisinde 25 yıldan uzun süredir kullanılan en etkili akne tedavi ajanı olup akne patogenezinde yer alan tüm etiyolojik faktörlere etki etmektedir. Belirgin olarak sebace glandlardan sebum üretimini ve sebace bezlerin büyüklüğünü azaltır, foliküler keratinizasyonu normalize eder, mikrokomedon ve komedon gelişimini önler. Ayrıca sebum üretimindeki baskılanma foliküler mikroyüzeyde değişikliğe neden olarak *P.acnes* sayısında indirek azalmaya yol açmakta ve böylece antiinflamatuvar etki oluşmaktadır (2).

Akne tedavisinde tercih edilen diğer ilaçlardan daha etkin tedavi seçeneği sunmasına karşın isotretinoinin olası yan etkileri hekimlerin ilaca mesafeli durmasına neden olabilmektedir.

Şiddetli aknesi olan uygun hastalara isotretinoin tedavisi ilk seçenek olarak önerilmektedir. Buna ilave olarak diğer tedavilere cevap vermeyen orta derece şiddette aknesi olan hastalara da isotretinoin tedavisi önerilmektedir. Bu retrospektif araştırma çalışması ile isotretinoin kullanmış akne hastalarının demografik özelliklerinin saptanması, tedavi hakkında bilinçlendirilmeleri ve isotretinoin ile olan ilaç etkileşimlerinin açıklanması hedeflenmektedir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1 Akne vulgarisin Tanımı

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin, multifaktöriyel, inflamatuvar bir hastalığıdır. Sık rastlanması ve daha çok kozmetik şikayetlere neden olduğu düşünülmese de rağmen kişilerde psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalar yaratabilmektedir. Şiddetli akne kalıcı skarlarla neden olmasıyla özellikle erkeklerde intihar nedeni olarak belirlenmiştir. Bu derece şiddetli olmayan akne hastalarında bile yarattığı sorunlar nedeniyle, dermatolojik hastalıklar içerisinde en sık intiharla sonlanan ikinci hastalık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, akne hastalarının kendilerine güven duyguları daha az, sosyal ilişkileri kısıtlı, depresyon, anksiyete skorları ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu nedenle tedavi edilmesi gereken önemli bir sorundur (3).

4.2 Epidemiyoloji

Akne vulgaris özellikle puberte döneminde gözlenir ve çoğunlukla seks hormon üretim artışının ilk bulgusudur. Kızlarda 14–17 yaş arasında, erkeklerde 16–19 yaşlar arasında en yüksek sıklıkta görülür. Kadınlarda puberteye daha erken girmeleri nedeniyle erkeklerden daha erken gelişir. Akne sıklığı 20–25 yaş ve sonrasında giderek azalır. Hastaların sadece %8’inde lezyonların 25 yaş üzerinde devam ettiği bildirilmektedir. 40 yaşına gelindiğinde erkeklerin %1’inde kadınların %5’inde akne lezyonları saptanabilir (4).

4.3 Etyopatogenez

Akne vulgaris lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler dört grupta toplanabilir.

4.3.1 Sebum salınımında artış

Akneli hastalarda aknesi bulunmayanlara göre sebum kalitesi aynı olmasına rağmen sebum üretiminde artış söz konusudur ve daha büyük yağ bezlerine sahiptirler. Androjenik hormonlar sebosit proliferasyonu, farklılaşması ve lipogenezi sağlayarak sebum üretimini etkilemektedirler. Sebum, yağ bezleri ve kanalı içindeyken steril olup serbest yağ asitleri bulundurmaz. Ancak infundilumun mikroflorasında bulunan *Stafilokokus epidermidis* ve *P.acnes*in artmasıyla birlikte bu bakteriler tarafından üretilen ve salgılanan lipazlar trigliseritleri parçalayarak serbest yağ asitlerini meydana getirirler. Yağ asitleri infundibular keratinizasyonu değiştirerek komedojenik etki ortaya çıkarırlar. Folliküle doğru nötrofil hareketi, kemotaksis sonucu papül, püstül oluşumunu destekler. Serbest yağ asitlerinin neden olduğu follikül duvarı hasarı nodül, abse ve skarlar gelişimine katkıda bulunur (5).

4.3.2 Anormal folliküler keratinizasyon

Anormal folliküler keratinizasyon, *akne vulgaris*in temel lezyonu olan komedon oluşumuna sebep olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışı komedogenez sırasında görülen temel değişikliklerdir (4).

Komedogenez, pilosebace kanalda korneositlerin birikimi ile oluşmaya başlamaktadır. Korneositlerin birikimi sonucunda duktal keratinositlerde hiperproliferasyon, kohezyonda artış olmakta ve bunun sonucunda folliküler ağızda tıkaç meydana gelmektedir. Bu tıkaç sebum, keratin ve bakterilerin follikül içerisinde birikimine sebep olmaktadır. Follikül içerisinde biriken katı madde daha sonra üst kıl follikülünde dilatasyona ve mikrokomedon oluşumunun görülmesine sebep vermektedir. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonunda görülen başlıca androjenler, lokal sitokin üretimi, sebace lipid kompozisyonunun bozulması ve *P. acnes* rol oynamaktadır (6).

4.3.3 Folliküldeki propionibacterium acnes kolonizasyonu

Gram pozitif, anaerob/mikroaerofil, hareketsiz bir bakteri olan *P.acnes* derinin kalıcı flora üyesidir ve sebace bezlerden zengin kısımlarda yoğun olarak gözlenir. Normal derinin *P.acnes* ile kolonizasyonu yaş ve vücut bölgesine göre değişiklik gösterir. Saçlı deri ve yüz gibi sebace bezlerin yoğun olduğu bölgelerde daha sık bulunur. *P.acnes* infantlarda bulunur, ancak prepubertal dönemdeki çocuklarda sık gözlenmez. Sebace bez fonksiyonlarının puberteyle maturasyonunu takiben deride gözlenmeye başlar. Sebum üretimiyle *P.acnes* seviyeleri arasında yüksek derecede korelasyon vardır. Bu bulgular sebumun *P.acnes* üremesi için bir substrat olduğu sonucunu ortaya çıkarır. Deri yüzeyinde bulunan *P.acnes* sayısı akneli hastalarda yapılan kontrollere göre fazla olmakla birlikte, akne şiddeti ile *P.acnes* sayısı arasında korelasyon bulunmamaktadır. *P.acnes* akne patogeneğinde hem komedogenezis hem de inflamasyon üzerinden etkili olmakla beraber akne de birincil etiyolojik bir faktör veya ikincil bir durum olup olmadığı halen şüphelidir (7).

4.3.4 İnflamasyon

Pilosebace ünite akne lezyonlarının olduğu bölgedir. Bir kıl follikülü ve ona açılan sebace bezden oluşur. Bu yapı çok katlı yassı epitel ile döşeli infundibulum adı verilen bölge ile deri yüzeyine açılır. Aynı epidermiste olduğu gibi follikülü oluşturan hücreler de yenilenip sebum ile birlikte atılır. Akneli hastalarda *pilosebace* ünite de görülen ilk değişiklik, folliküldeki keratinizasyonun farklı olmasıdır. Akne hastalarında duktusta hiperkornifikasyon (keratinize tabakanın kalınlaşması) ve follikül hücrelerinde hiperproliferasyon ve bu hücrelerin anormal yapışıklığı nedeniyle hipodeskuamasyon mevcuttur. Böylece yoğun keratinize materyal ve çoğalan keratinositler, komedonları (tıkaçları) oluşturur. Bunlar önceleri gözle görülmeyen mikrokomedonlar şeklinde iken, sonrasında klinikte fark edilebilen açık ve kapalı komedonlar haline gelirler. Komedon oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörler de mevcuttur (3).

4.4 Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler

4.4.1 Genetik faktörler

Aknenin bazı insanlarda görülüp bazılarında görülmemesi, bazılarında skar geliştirip bazılarında geliştirmemesi, bazı hastalarda da orta yaşlara kadar sürmesi *akne vulgarise* genetik bir predispozisyon olduğunu akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda akneye ailesel bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmektedir. Ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 69 kat arttığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasında yer almaktadır (8).

4.4.2 Diyet

Yapılan araştırmalarda beslenme alışkanlığı ile akne arasında bir ilişki saptanamamıştır (Wolf, Matz, & Orion, 2004). Yağlı veya karbonhidratlı yiyeceklerin sebum üretiminde veya akne oluşumunda etkisinin olmadığı ancak düşük kalorili beslenmenin DHEAS seviyesini azalttığı saptanmıştır (Wolf et al., 2004). Beslenme tarzları Avrupa ülkeleri ile belirgin farklılık gösteren Japonya, Nijerya gibi ülkelerde *akne vulgarisin* daha az görülmesinin sebebinin beslenme tarzıyla bir ilişkisi bulunmadığı, genetik faktörlerden ileri geldiği düşünülmektedir (4).

4.4.3 Premenstrüel alevlenme

Kadınların yaklaşık %70'i premenstrüel dönemde akne lezyonlarının arttığından şikayetçilerdir. Bu dönemde sebum üretiminde artış olmadığı gözlenmiştir. *Pilosebace* epitelin östrojen uyarımıyla su içeriğindeki artış sonucu follikülün tıkanması ve sebum salgımadaki düzensizliğin akne lezyonlarında alevlenmeye sebep verdiği tartışılmaktadır (9).

4.4.4 Hiperhidroz

Terleme, sıcak ve nemli bir ortam oluşturduğundan dolayı follikülerde tıkanmaya neden olmaktadır. *Akne vulgaris*li hastaların %15'i terleme sonrasında lezyonlarında alevlenme olduğundan dolayı şikayetçilerdir (10).

4.4.5 Stres

Stres, hipotalamustan kortikotropin salan hormon salınımında artışa neden olmaktadır; artan kortikotropin salan hormon seviyelerinin lipid sentezi, steroidogenez ve testosteron sentezinde uyarılmaya sebep vererek akne oluşumuna neden olduğu tartışılmaktadır. İn vitro koşullarda sebositlerin CRH reseptörlerine sahip olduğunun gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir (11).

4.4.6 İlaçlar

İlaç kullanımı nedeniyle oluşan folliküler epitel hasarı, sebore ve folliküler hiperkeratoz olmaksızın yalnız inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna sebep vermektedir. Bazı ilaçların kullanımı akneiform lezyonların oluşmasına sebep verebilmektedir (12).

4.4.7 Sigara

Klinik tecrübeler sigara içme ile aknenin gelişimi arasında bir ilişkinin varolabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada aknenin sigara kullananlarda beklenenden daha az olduğu saptanmış ve bu durum nikotinin antiinflamatuvar etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Sigara içeriğinde yüksek oranda araşidonik asit ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bulunmaktadır. Bu maddeler araşidonik asit sentezini stimüle eden fosfolipaz A2 inflamatuvar yolunu uyarır. Diğer yandan toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir çalışmada akne sıklığı ve şiddeti ile günlük içilen sigara sayısı arasında da doğrudan bir ilişki saptanmıştır (12).

4.5 Klinik Özellikler

Akne lezyonları sıklıkla yüzde, daha seyrek olarak sırt, omuzlar ve göğüs bölgesinde yer alır. Genç erkeklerde yüzde daha fazla bulunurken, ileri yaşlarda sırt bölgesinde daha fazla gözlenir. Sebore (yağlı cilt) akne hastalarında belirgin ve sıklıkla görülen bir bulgudur. Aknenin başlangıç safhasındaki lezyonu komedonlardır. Hastalık komedon, papül, püstül, nodül ve kistlerden oluşan değişik klinik belirtilerle ortaya çıkar. Hastaların durumu göz önünde bulundurulurken lezyonların dağılımı, morfolojisi ve şiddeti tespit edilir.

Akne lezyonları, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar diye iki kısma ayrılır. İnflamatuvar olmayan akne lezyonları kapalı ve açık komedonlar ve mikrokistlerdir. Aynı zamanda patognomonik olarak değerlendirilen komedonlar genç hastalarda daha sık gözlenir (4).

Kapalı komedonlar deriden hafif kabarık beyazımsı veya cilt renginde düzgün sınırlı 1–3 mm çapında papüllerdir. Açık komedonlar ise deri ile aynı seviyede veya hafif kabarık 1–2 mm çapında siyah noktacıklar şeklinde kendini belli eder. Siyah renginin sebebi foliküler kanalın distal ucundaki melanin olup albinolu hastalarda açık komedonlar beyaz renkli görünür. Mikrokistler özellikle süpüre ve nodülökistik akne sonrasında gelişirler. Derinin daha alt tabakalarındaki komedonal lezyonlar olup inspeksiyondan çok palpasyonla tespit edilirler. Çoğunlukla birden çok porları olan bu lezyonlar aknenin ikincil lezyonudurlar (8).

4.6 Diğer Akne Tipleri

4.6.1 Akne konglobata

13-19 yaş arası erkeklerde daha sık rastlanan, derin nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler, grup oluşturmuş komedonlar ve deprese veya keloidal skarlarla karakterize çok şiddetli bir akne türüdür. Çoğunlukla gövde tutulumu gözlenir. Bazı zamanlar foliküler oklüzyon tetradının bir bölümü olarak hidradenitis süpürativa, saçlı

derinin disekan selülit ve pilonoidal sinüsle beraber gözlenebilir. Sistemik bulgular yoktur. Seyri kronik olan bu akne formunun tedavisi de oldukça zordur. Tedavide oral isotretinoin birinci seçenektir, bununla beraber sistemik antibiyotikler ile akut alevlenmeyi önlemek için oral steroidler tercih edilebilir (7).

4.6.2 Akne fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da bilinen akne fulminans sistemik belirtilerin eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur. Çoğunlukla 13-16 yaş aralığında bulunan erkeklerde gözlenmektedir. Etyopatogenezi tam olarak tespit edilemese de, *P.acnes*'e karşı baş gösteren anormal immünolojik yanıt olabilir. Genelde sırt ve göğüste bulunan, ani başlangıçlı inflamatuvar, ağrılı, hemorajik kurutlu ve sızıntılı plaklar hızlı bir şekilde ülserleşir ve skar bırakarak iyileşir. Yüz çoğunlukla etkilenmez. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji, myalji, eritema nodosum ve hepatosplenomegali gibi durumlar baş gösterebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, anemi, proteinüri, radyolojik olarak osteolitik kemik lezyonları gözlenebilir. İzotretinoin tedavisi akne fulminansı tetikleyebilir. Tedavide hemen oral steroid 0,5-1 mg/kg/gün dozunda başlanmalı ve 6 haftada kesilmelidir. Oral isotretinoin 6 haftadan sonra tedaviye eklenmelidir (7).

4.6.3 Neonatal ve infantil akne

Neonatal akne yenidoğan ve erken infantil dönemde, kapalı komedonların ağırlıklı olarak bulunduğu akne formudur; bir-üç ay içinde kendiliğinden iyileşir. Maternal ve hiperaktif neonatal adrenal bez kaynaklı androjenlerin sebace bezleri indüklemesinin etyolojide rolü olduğu düşünülmektedir. İnfantil akne ise geç infantil dönemde ortaya çıkar. Lezyonlar sayıca fazla ve daha dirençlidir. İnfantil akneye, gonadlardan erken androjen salınımının yol açtığı ileri sürülmektedir (12).

4.6.4 Akne tropikalis

Genellikle erken yaşlarda *akne vulgarisi* bulunan kişilerin daha ileriki dönemlerinde gözlenen ciddi bir akne türüdür. Akneye yatkınlığı bulunan kişilerde çoğunlukla sıcak, nemli ve özellikle tropikal iklimlerde kötüleşir. Başlıca sırt, boyun ve kalçalarda derin, büyük inflamatuvar nodüller, ağrılı kistler, püstüller, çoklu drene olan sinüslerle karakterizedir. Akne konglobataya benzer. Sıklıkla yara bırakmaya eğilimlidir. Patogenezi henüz bilinmiyor, bununla beraber koagulaz pozitif stafilokoklar ile sekonder enfeksiyon söz konusudur. Bu nedenle sistemik antibiyotik gereklidir. Fakat normal hava ısısına dönülmedikçe tedavisi güçtür. Hastalar isotretinoin tedavisi görebilirler (10).

4.7 Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin tanısının teşhisi kolay tespit edilmesine rağmen mikrobiyal follikülitler, akne rozasea akneiform görünüm gösteren dermatozlar, fiziksel etkileşimlerle ortaya çıkan akneler ve şiddetli akne formlarından ayrılmalıdır. Ayırıcı tanısını yaparken klinik lezyonlar arasında komedonların varlığının veya yokluğunun belirlenmesi gerekir. Açık ve kapalı komedonlar yoksa *akne vulgaristen* başka bir tanı olduğu düşünülmelidir. Lupus miliaris disseminatus, akne sifilitika, perioral dermatit, psödofollikülitis barbae, verru plana, endokrin hastalıklarda ve dış etkenlere bağlı (katranlar, halojenler, klor hidrokarbonlar, naftalin) gelişen akneiform erüpsiyonlar da ayırıcı tanıda düşünülebilir (13).

4.8 Laboratuvar Bulguları

Akne vulgariste laboratuvar bulguları, hiperandrojenizm görülen olgular ve şiddetli akne formları dışında, önem teşkil etmemektedir. Şiddetli akne formlarında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, proteinüri, lökositoz, lösemik reaksiyon ve anemi gibi belirtiler görülür. Etkili tedavilere rağmen tekrarlayan *akne vulgarisi* olan bir kadın hastada, adet düzensizliği, hirsutismus, erkek tipi alopesi, akantozis nigrikans, trunkal obesite ve libido artışı da mevcutsa mutlaka over veya adrenal tümörleri,

polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksikliği araştırılmalıdır. Bunun yanı sıra hastanın ekzojen androjen, gonodotropin, glukokortikoid ve ACTH alıp almadığı sorulmalıdır (12).

4.9 Tedavi

*Akne vulgaris*li hastaların %15-30'unda hastalığın şiddetli ve dirençli olması sebebiyle tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. *Akne vulgaris* tedavisinde amaç lezyon oluşumunun şiddetini ve tekrarlamasını azaltmak, skar oluşumunun önüne geçmektir. Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene uygun ve etkin tedavi seçiminde anahtar rol oynamaktadır. Hastanın yaşı, lezyonların ilk oluşum zamanı, daha önce kullandığı tedaviler gibi etkenler ve bu tedavilere yanıtı, kullandığı temizleyiciler, kozmetikler, güneşten koruyucu ürünler ve kullandığı ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kadın hastalarda menstrüel siklus, hirsutismus ve hiperandrojenizmin diğer bulguları, hastanın oral kontraseptif kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede lezyonların yerleşimi, morfolojisi ve şiddeti; skar oluşumu ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon gibi sekonder değişiklikler değerlendirilmelidir. Hastanın deri rengi ve tipi de tedavi seçiminde önem teşkil eder (7).

Tedavide kullanılan ajanların (lokal veya sistemik) etkileri akneyi oluşturan mekanizmalara olan etkileri nedeniyle dört grupta toplanmaktadır:

1. Folliküler keratinizasyonu düzelten (komedoli- tik),
2. Sebace bez aktivitesini azaltan,
3. Folliküldeki bakteriyel popülasyonu, özellikle de *P. acnes*'i azaltan,
4. Antiinflamatuvar etki gösteren ilaçlar (3).

4.9.1. Topikal tedavi

Hafif ve orta şiddetteki aknede tek başına veya sistemik ajanlarla kombine şekilde uygulanmaktadır. Tedavi edici ajanların sadece lezyona değil, yeni lezyon oluşumunun önlenmesi açısından tüm alana uygulanması gerekmektedir (14).

4.9.1.1. Temizleyiciler

Deri yüzey bakteri veya sebum oranının akneyi çoğalttığına dair henüz kanıtlanmış bir veri olmamasına karşın günde iki kez hafif bir temizleyici ile yıkama yapan hastanın akne tedavisine uyumu artmaktadır. Özellikle benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal özellikteki temizleyiciler ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılabilir (9).

4.9.1.2 Sülfür, sodyum sülfasetamid, rezorsinol ve salisilik asit

Vücudun iyi tolere ettiği bir topikal antibiyotik olan sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimini kompetitif inhibisyona sebep vererek P. Acnes artışına engel olmaktadır. Sodyum sülfasetamidin mevcut %10'luk losyonunun tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile akne tedavisinde etki gösterdiği saptanmıştır. Komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkinliği bulunan salisilik asit, hafif kimyasal iritan etki göstererek de aktif akne lezyonunun gerilemesinde etkili olmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları bulunan bu ajanın yan etkileri arasında eritem ve deskuamasyon yer almaktadır (14).

4.9.1.3 Azelaik asit

Komedolitik ve antiinflamatuvar etkileri bulunan bir dikarboksilik asit türevidir. P. acnes ve Stafilokokus epidermidis gibi bakterilerin çoğalmasını inhibe ederek antimikrobiyal etki de göstermektedir. Aynı zamanda tirozinazı kompetitif olarak inhibe ettiğinden postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılabilir. Azelaik asit %20 krem ve %15 jel gebelikte dahil güvenle kullanılan, geçici yanma hissi haricinde iyi tolere edilen formlarıdır (9).

4.9.1.4 Benzoil peroksit

Güçlü antimikrobiyal, zayıf antiinflamatuvar ve antikomedojenik gibi etkilere sahiptir. Hafif ve orta dereceli aknesi olanlarda tercih edilir. Lokal irritasyon kullanımını kısıtlayan en önemli etkindir. Eritem, deskuamasyon ve kaşıntı ile karakterize iritan dermatit yapabilir. Bu durum genelde ilk günlerde gözlenir ve ilerleyen zamanlarda şiddetinde azalma görülür (8).

4.9.1.5 Topikal antibiyotikler

Akne lezyonlarının inflamasyonunda kullanılır. Oral antibiyotikler gibi deri yüzeyinde bulunan *P.acnes* populasyonunun azalmasını sağlayarak etki göstermekte ve lökosit kemotaksisini de suprese ederek antiinflamatuvar etkide bulunabilmektedirler. Eritromisin ve klindamisin akne tedavisinde en sık tercih edilen topikal antibiyotiklerdir. Bu iki ajanın benzoil peroksit ile kombine olması tedavi başarı oranını artırmakta ve uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile seyreden *P.acnes* direncini azaltmaktadır (9).

Topikal retinoidler ile olan kombinasyonlarda da tedavinin olumlu sonuçlanma şansı artmaktadır. Eritromisinin %1-4 oranlarında değişen jel, losyon ve pomad formları bulunur ve hamilelere güvenle uygulanabilmektedir. Klindamisinin ise %1 konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formları mevcuttur. Topikal tetrasiklinlerin %3 merhem formu bulunup akne tedavisinde daha seyrek kullanılmaktadır. Topikal kinolon türevleri de %0,25, %0,5 ve %1 konsantrasyonlarında akne tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal antibiyotik kullanımı esnasında eritem, deskuamasyon, kaşıntı, kuruluk ve yanma görülmesi muhtemel yan etkilerdendir. Topikal antibiyotikler ile 6-8 haftada olumlu netice görülmezse tedavinin kesilmesi ve başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir (15).

4.9.1.6 Topikal retinoidler

Topikal retinoidler, follikül obstrüksiyonunu azalttığından ötürü hem komedonal hem de inflamatuvar akne lezyonlarında tercih edilir. İdame tedavisinde tercih edilmelerinin nedeni komedolitik ve antiinflamatuvar özellikleri olmasıdır. Retinoidler etkilerini moleküler düzeyde nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptörlerine ve retinoid X reseptörüne bağlanarak göstermektedir. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunun aktivasyonuna neden olarak biyolojik yanıt oluşturmaktadır (16).

Retinoidler, bu reseptörler haricinde IL-6'nın nükleer faktörü ve aktivatör protein 1 gibi diğer transkripsiyon etmenlerini azaltma yoluyla gen ekspresyonu üzerinden de etkisini gösterebilir. Günümüzde tercih edilen topikal retinoidler; tretinoin, adapalen, tazaroten, isotretinoin, retinaldehit ve retinol beta glukuroniddir (16).

Tretinoin, sıkça tercih edilen, formülasyonlarda farklı konsantrasyon miktarlarıyla bulunan topikal bir retinoiddir. Tüm retinoidler gibi tretinoin de kontakt iritan riski teşkil etmektedir. Alkol bazlı jel ve solüsyonlarda bu risk en yüksek seviyededir. Mikrosfer teknoloji kullanılarak üretilen yeni tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1 jel) ise bu risk en aza indirgenmiştir. Ayrıca iritasyon riskini en düşük seviyeye indirmek için tedavi başlangıcındaki birkaç hafta tretinoinin güneşli olarak düşük dozda kullanılması gerekmektedir. Tretinoin ve maruz kalınan güneş ile stratum korneum tabakasının incilmesi ve iritan reaksiyonların daha sık gözlenmesi nedeniyle hastalar güneşe fazla maruz kalmaktan uzak durmalı ve düzenli olarak bir güneşten koruyucu ajan kullanmaları gerekmektedir. Ayrıca tretinoin hem fotolabil olduğundan hem de benzoil peroksit ile aynı zamanda kullanımı ile inaktive olduğundan gece yatmadan önce kullanılması gerekmektedir (16).

Sentetik bir retinoid türevidir olan adapalen spesifik olarak RAR- γ reseptörüne bağlanır. Hem fotostabil olması hem de benzoil peroksit ile etkileşmeden

kullanılabilmesi açısından tretinoinden farklılık göstermektedir. %0,1 adapalen jel ve %0,025 tretinoin jel ile yapılan klinik araştırmalarda adapalenin eşit veya daha yüksek etkinlik gösterdiği ve vücudun daha iyi tolere ettiği gösterilmiştir. %0,1 konsantrasyonda jel ve krem formları bulunmaktadır.

Diğer bir sentetik türev olan tazaroten, metaboliti olan tazarotenik asite dönüşerek RAR- γ reseptörünün inhibisyonuna neden olmaktadır. Güçlü komedolitik etkisi bulunur. Tretinoin %0,025 jel ve tretinoin %0,1 mikrosfer jel ile karşılaştırıldığı araştırmalarda tazarotenin daha etkili olduğu saptanmıştır. %0,1 krem ve jel formları ile akne tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir. İrritan zellikleri azaltılması kısa periyodlu uygulama rejimleri ile düzenlenebilir (16).

İsotretinoinin %0,05 jel formu bulunur. Etkinliği tretinoin ile benzerlik gösterirken irritasyon riski daha azdır. Ancak topikal isotretinoin, oral formunda bulunan sebum üretimini azaltıcı etki göstermez. Retinol beta glukronidin %0,1 krem formu, inflamatuvar ve infalamatuvar olmayan akne lezyonlarında tretinoin kadar etkili bulunmuşken, irritasyon ve diğer yan etkiler çok daha seyrek gözlenmiştir (17).

4.9.2 Sistemik tedavi

4.9.2.1 Tetrasiklinler

Tetrasiklinler orta ve şiddetli inflamatuvar akne belirtilerinde, topikal tedavilere yanıt vermeyen veya topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skar bırakma eğilimi gösteren akne belirtilerinde ve topikal tedavilere kıyasla daha etkili olduğu sırt, omuz ve gövde lezyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır (14).

Akne tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler tetrasiklinlerdir. Oral kullanımı sonucu sebum üretiminde herhangi bir değişiklik yapmayan tetrasiklinler esterifiye yağ asidi konsantrasyonunda artışa ve bakteriyel lipazların inhibisyonuna neden olarak serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri sebum içerisindeki major irriteran olmasa da *P. acnes* ve onun salgıladığı

proinflamatuvar sitokinlerin metabolik aktivitesi belirleyici bir role sahiptir. Ayrıca *P.acnes* sayısının azalmasında tetrasiklinler direkt etkilidirler. Bunlara ek olarak tetrasiklinler nötrofil kemotaksisini inhibe ederek, makrofaj fonksiyonlarını etkileyerek ve matriks metalloproteinaz-9 üretimini azaltarak antiinflamatuvar etkilere neden olur (14).

Tetrasiklinlerin başlangıç dozları klinik pratikte 500-1000mg/gün arasında değişiklikler gösterebilir. Tetrasiklin dozu şiddetli akne belirtilerinde yakın karaciğer fonksiyon testleri takibiyle 3500mg/gün'e kadar artırılabilir. Tetrasiklinlerin absorpsiyonu yemeklerden etkilendiğinden dolayı, tetrasiklinler yemekten bir saat önce veya en az iki saat sonra alınmalıdır. İskelet sistemi üzerinde etkili olması ve dişlerde renk değişikliğine sebep olması nedeniyle gebelerde ve 10 yaş altında kullanımı kontrendikedir. Gastrointestinal irritabiliteye yol açabilmekte ve ayrıca vajinal florayı olumsuz etkileyerek vajinal kandidiyazis gelişimine sebep olabilmektedir (16).

Bakteriyel direnç gelişimine sebep olması nedeniyle tetrasiklinlerin en fazla dört ile altı ay süre boyunca kullanılmaları önerilmektedir. Ayrıca hafif şiddette seyreden *akne vulgaris*li hastalarda bakteriyel direnç gelişimini inhibe etmek amacıyla mümkün olduğu sürece sistemik antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiği ileri sürülmektedir. Tetrasiklin tedavisine başlayan hastalarda tedavinin üçüncü veya dördüncü ayında belirgin bir iyileşme görülmezse bakteriyel direnç geliştiği düşünülmelidir. Normal floradaki bakterilerin sebep olduğu gram negatif follikülit de tedaviye yanıt verilmemesinin nedenlerinden biridir (18).

Doksisiklin ve minosiklin gibi tetrasiklin türevleri de akne tedavisinde sıkça tercih edilmektedir. Emilimlerinin tetrasiklinlerin aksine yemeklerle bozulmaması en belirgin avantajlarıdır. Ayrıca doksisiklin tetrasikline göre daha lipofilik özelliktedir; bu nedenle *pilosebace* birime daha hızlı geçiş yapmakta ve daha hızlı etki göstermektedir. Doksisiklinin önerilen tedavi dozu 100-200mg/gün'dür. Fotoonikolizis gibi fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabildiğinden yaz aylarında başka bir antibiyotiğe geçiş yapılması önerilmektedir (18).

4.9.2.2 Makrolidler

Önceleri eritromisin, tetrasiklin alımı sonucu gastrointestinal yan etkiler görülen hastalardaki akne lezyonlarının tedavisinde tercih edilirken, eritromisine dirençli *P.acnes* suşlarının prevalansının gittikçe artması nedeniyle kullanımı çocuklar ve gebelerle sınırlandırılmıştır. Günde iki kez kullanımı ile 1000 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (14).

Azitromisin, *akne vulgaris* tedavisinde tercih edilen bir diğer makroliddir. 250-500 mg/gün dozda, haftada üç gün, toplamda ise üç ay süreyle azitromisin kullanımının inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır. Karaciğerde metabolizasyona uğrayan azitromisinin en sık görülen yan etkileri ise bulantı ve diyaredir (16).

4.9.2.3 Trimetoprim-Sulfometoksazol

Akne tedavisinde etkili bir antibiyotik olmasına karşın yan etki profilinin geniş olması nedeniyle sadece diğer antibiyotik tedavilerine yanıt alınamayan şiddetli akne olgularında tercih edilebilmektedir. Gram-negatif follikülitte kullanılabilir. Önerilen doz 400-600 mg/gün'dür (7).

4.9.2.4 Klindamisin

Psödomembranöz enterokolit riski bulunması nedeniyle günümüzde akne tedavisinde genellikle kullanılmamaktadır.

4.9.2.5 Dapson

Şiddetli inflamatuvar ve diğer tedavilere direnç gösteren akneli hastalarda tercih edilmektedir. Önerilen kullanım şekli üç ay süreyle 50- 100mg/gün'dür. Hemolize

sebebiyet verebileceğinden tedavi öncesi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyleri kontrol edilmelidir (9).

4.9.2.6 Hormonal tedavi

Hormonal tedavi yapılmasının amacı androjenlerin sebace bezler üzerine yaptığı etkiyi engellemektir. Özellikle geç başlayan, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne kliniğine hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği kadın hastalarda hormonal tedavi seçeneği öne çıkmaktadır. Bu amaçla oral kontraseptifler, glukokortikoidler, androjen reseptör blokörleri ve enzim inhibitörleri tercih edilebilir. Enzim inhibitörleri, deride lokal androjen üretimine katkıda bulunan enzimlerden 5 α -redüktazın inhibe edilmesiyle akne kliniğinde gerileme görülmesi beklenmektedir (19).

4.9.2.6.1 Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler artmış androjen üretimini suprese ederler. Sebum üretimi supresyonu için gerekli olan östrojen miktarı ovulasyon supresyonu için gerekli miktardan daha fazladır. Oral kontraseptiflerin östrojen ve düşük androjenik aktiviteye sahip olan progestinlerle kombine formlarının kullanılması önerilmektedir. Östrojen tedavisinin uygulandığı hastalara pap smear ve meme muayenesi yapılmalı, tromboemboli ve hipertansiyon riski açısından hastanın durumu değerlendirilmelidir. Östrojenler gonadotropin salınımında azalmaya sebebiyet vererek ve karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globulin sentezinin indüksiyonuna neden olarak androjen düzeyini azaltırlar. Siproteron asetat progestin aktivitesi olan kuvvetli bir androjen reseptör blokeridir. Yan etkileri arasında menstrüel düzensizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı görülebilir (8).

4.9.2.6.2 Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin kullanımı antiinflamatuvar etkilerinin bulunması dolayısıyladır. Şiddetli akne belirtilerinde isotretinoin tedavisi başlangıç aşamasında

lezyonlardaki ısı artışını kontrol altına almak amacıyla tercih edilmektedir. Tedavi sonrası yeniden ortaya çıkma durumu görülebilir. Uzun süreli kullanımı steroid akne oluşumuna neden olabilmektedir (20).

4.9.2.6.3 Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRH)

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistlerinin ovaryen hiperandrojenizm tedavisinde tercih edilir. Hipofiz bezine etki eden löprolid gibi GnRH agonistleri gonadotropinlerin siklik salınımını bozmaktadır. Endokrinolojik bozukluk görülen veya görülmeyen bayan hastalarda akne ve hirsutismus tedavisinde etkili oldukları saptanmıştır. Nazal sprey ve enjektabl formları bulunur. Yan etkileri arasında menopozal semptomlar ve kemik kaybı gösterilebilir (20).

4.9.2.6.4 Androjen reseptör blokörleri

Spironolakton, androjen reseptör blokajının yanı sıra 5 α -redüktaz enziminin de inhibitörüdür. 50-100 mg dozda günde iki kez kullanımı ile sebum üretimini azalttığı ve akne lezyonlarında düzelmeye sağladığı gözlenmiştir. Yan etkileri arasında hiperkalemi, menstrüel düzensizlik, halsizlik, baş ağrısı ve memede hassasiyet gösterilebilir. Androjen reseptörlerini bloke eden progestasyonel bir androjen agonisti olan siproteron asetatın etinil östradiol ile kombine OKS formu mevcuttur. Flutamid, kadınlarda akne ve hirsutismus tedavisinde OKS ile kombine edilmiş şekilde 250mg, günde iki defa kullanılan bir androjen reseptör blokörüdür. Fatal hepatit riski bulundurduğundan hasta karaciğer fonksiyon testlerine tabi tutulmalıdır. Gebelikte kullanımı kontrendikedir (20).

4.9.2.7 İsoetretinoin

İsoetretinoin (13-cis retinoik asit), A vitamininin metabolize olmasıyla oluşan, doğal, fizyolojik bir bileşiktir. 1982 yılında şiddetli, dirençli, nodüler akne tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Ayrıca oral antibiyotik dahil diğer tedavilere yanıt vermeyen orta ve inflamatuvar akne, kronik akne, şiddetli sebore, pyoderma fasiyale ve

gram (-) follikülit tedavisinde de tercih edilir. *Akne vulgaris* tedavisinde %70-89 gibi yüksek remisyon oranıyla günümüzde kullanılan en etkili tedavi ajanıdır. Akne lezyonlarının tedavisinde tam veya tama yakın iyileşme sağlamaktadır. Bu radikal iyileşme, akne patogenezinin sorumlu major dört basamağı da etkilemesinden ileri gelmektedir. İzotretinoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sebace bez aktivasyonunun inhibisyonuna neden olarak sebum üretiminde %90 ve üzerinde azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte *P.acnes* kolonizasyonunu da engellemektedir. Ayrıca folliküler keratinizasyonu normale döndürmekte ve antiinflamatuvar etki göstermektedir (9).

Günümüzde tedavi deneyiminin artışıyla endikasyon alanları genişletilmiştir. Bunlar arasında geleneksel tedavilere yanıt vermeyen orta şiddetteki inflamatuvar akne, tekrar akne oluşumu gözlenen kronik akne hastaları, şiddetli hiperseboresi olan akne hastaları, yara oluşumuna yol açan aknesi olan hastalar, ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları, akne konglobata, akne fulminans ve gram (-) follikülittir (7).

İzotretinoin yağlı yemeklerle alındığında absorpsiyonu artan lipofilik bir bileşiktir. Günde iki doz halinde alınması önerilen isotretinoinin yarı ömrü 10-20 saattir. Önerilen isotretinoin dozu 0.5-1 mg/kg'dır. Uzun süreli remisyonun sağlanabilmesi için önerilen tedavi edici doz miktarı ise 120-150 mg/kg'dır. Bu dozun 20 hafta içinde tamamlanması önerilmektedir. Hastanın tedaviye ilk ay 0.5mg/kg/gün ile başlaması, birinci ayın sonunda hastanın tolere edebildiği kadarıyla 1mg/kg/güne kadar çıkılması tavsiye edilmektedir. Günlük düşük dozun tercih edildiği hastalar arasında yaşlı hastalar, yan etkileri tolere edemeyen hastalar, yüksek dozlarda akne alevlenme görülen hastalar bulunmaktadır. Bu hastalarda da tedavi edici doza ulaşmak hedeflenmeli ve tedaviye uzun süre devam edilmelidir. Bir kez tam doz tedavisi tamamlanan hastaların çoğunda sürekli bir remisyon sağlanırken bazı hastalarda ise ek tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir. Kümülatif doza ulaşılmayan hastalarda ise yapılan çalışmalar neticesinde daha sık relaps görüldüğü kanıtlanmıştır (7).

İzotretinoin tedavisine başlanılmadan önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve serum trigliserid düzeylerine bakılmalıdır. Özellikle serum

trigliserid düzeyleri tedavi süresince izlenmelidir. Tedavinin 6. veya 8. haftasında kontrol edilen trigliserid düzeyi normal seviyede ise devam eden tedavi süresince serum trigliserid izlemine ihtiyaç duyulmamaktadır. Eğer serum trigliserid düzeyleri 500mg/dl üzerinde ise hasta sık kontrole tabi tutulmalı, 700-800mg/dl üzerinde ise tedavi kesilmeli veya tedaviye ek olarak lipid düşürücü bir ajan eklenmelidir (9).

İsotretinoinin yan etkileri, vücudun neredeyse her yerinde retinoik asit reseptörü bulunduğundan çok fazladır. Sıkça görülen yan etkiler doza bağlıdır ve deride, müköz membranda görülür. Bu etkiler arasında keilit, oral ve nazal mukoza kuruluğu, yaygın kseroz bulunmaktadır. Göz kuruluğu sıktır ve kontakt lens intoleransına veya konjunktivite dönüşüm gözlenebilir. Yaygın görülmeyen yan etkiler arasında fotofobi, gece görüşünde azalma ve konjunktivit olasılığı sayılabilir. Gastrointestinal rahatsızlık, bulantı, kusma, anoreksi oluşabilir. Hepatit nadirdir. İsotretinoin kullanımında en sık görülen nöromusküler yan etki ise miyaljidir. Baş ağrısı ve bitkinlik görülebilir. İsotretinoinin tetrasiklinlerle beraber kullanımı benign intrakranial hipertansiyon riskini artırır. İsotretinoinin etkileştiği ilaçlar arasında fenitoin, vitamin A, progesteron minipill, etinil estradiol ve noretindron, bazı bitkisel kaynaklı bileşikler ve sistemik kortikosteroidler yer almaktadır (20).

İsotretinoin doğurganlık yaşında bulunan kadınlarda teratojenik etki ve organogenez üzerine olumsuz etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bu sebeple kadın hastalar tedavi öncesi gebelik testine tabi tutulmalıdır. Hastalara tedaviden 1 ay öncesinden ve tedavi bitiminden 1 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmelidir (20).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya isotretinoin tedavisi alan *akne vulgaris* tanılı 194 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastalar sahip ve mesul müdürü bulunduğum serbest eczaneme ilaçlarını temin etmeye gelmiş hastalar arasından seçilmiştir.

Özel bir üniversite hastanesi ve eğitim ve araştırma hastanesi yakınında bulunan eczanemize 2018 yılı Ocak ayından 2018 Mayıs ayı sonuna kadar başvuran ve isotretinoin reçetesi bulunan her hastaya bu çalışmaya dahil olması için sağlık danışmanlığı teklif edilmiştir. Eczanemize başvuran 215 hastadan 21'i çalışmaya dahil olmak istemediği için, söz konusu 21 hastanın verileri çalışmaya eklenmemiştir.

Çalışmaya dahil olmak isteyen her hastaya öncelikle çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Bu çalışmanın amacı isotretinoin tedavisi alan hastaların eğitimi ile ilaç kullanımı hakkında klinik eczacı tarafından bilgilendirilmesi ve hasta takibi ile olası ilaç etkileşimlerinin tesbit edilmesi ile hastaların tedavilerinin doğru planlanması amaçlanmıştır.

Hasta eğitimi kapsamında, aşağıdaki başlıklar ele alınmıştır;

- 1) İlaç dozunun doğru ayarlanması
- 2) İlacın doğru kullanımı
- 3) İlaç etkileşimlerinin tespiti
- 4) İlacı bağı yan etkiler
- 5) Kontrendike durumlar
- 6) Tedavi süresince kontrol edilmesi gereken testlerin yapılması
- 7) İlaç kullanımına bağlı beklenmeyen olaylara yaklaşım
- 8) İlaç kullanımı ile ilgili özel uyarılar
- 9) Kronik hastalık durumunda yapılması gerekenler

Çoğu hasta için doz günde 0,5-1,0 mg/kg arasında olduğu görüldü. Şiddetli aknesi bulunan hastalarda 2 mg/kg'a varan yüksek dozlar gerekebilir. Kapsüller yemeklerle birlikte alınabilmektedir.

Aktif cinsel hayatı bulunan kadın hastaların tedaviye başlamadan önce gebe olmadığını tespit edilip edilmediği kontrol edildi. İzotretinoin'in teratojenik etkisi nedeniyle kadın hastaların gebe kalmaması için gerekli kontraseptif önlemlerin alınması hakkında eğitim verildi.

İzotretinoin kullanımına bağlı olarak burun mukozası, ağız çevresi, el, sırt vb. cilt bölgelerinde kuruluk veya tahriş olabileceği ve buna bağlı ciltte hassasiyet oluşabileceği konusunda hastalar bilgilendirildi. Söz konusu kuruluklar için hastalara çeşitli dermatolojik ilaçların doktor tarafından reçete edilip edilmediği tespit edildi.

Cilt hassasiyeti nedeniyle hastalara nemlendirici ve yüksek koruma faktörlü güneş koruyucu kullanması gerektiği belirtildi ve ilgili ürünler önerildi.

Hastalara ilacı başkalarına vermemeleri ve kullanılmamış kapsülleri eczacıya teslim etmesi konusunda yol gösterildi.

Tedavi sırasında veya tedavinin bitimini izleyen bir aylık dönem içerisinde kan bağışlayacağı kişinin gebe olma ihtimalinin bulunması ve isotretinoinin teratojenik etkisinden olumsuz etkilenme ihtimali nedeniyle kan bağışında bulunmaması gerektiği belirtildi.

Tedavi başladıktan 1 ay sonra ve bunu takiben 3 aylık aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli yapılması gerektiği hususunda hastalara eğitim verildi.

Hastaların her birine yukarıda belirtilen başlıklar kapsamında eğitim verilmiştir. Hastaların reçetelerinde ilaç etkileşimi ya da kontrendike durumla karşılaşıldığı zaman öncelikle hastanın doktoru ile temas kurulmuş ve bilgi verilmiştir. Doktor ile uyum içerisinde reçetede değişikliğe gidilmiş ya da değişiklik

yapılmamıştır. Bu çalışma ile izotiretinoin tedavisinin uygun yapılmasında klinik eczacının eğitim ve katkısı sağlanmıştır.



6. BULGULAR

Çalışmaya katılan 194 hastanın 138'i kadın, 56'sı erkek hastadır. Tüm hastalar 18 yaşından büyüktür. Bazı hastalar ilaca yeni başlamış, bazıları ise devam dozunu temin etmeye gelmiştir.

Hastaların reçetelerinde yer alan isotretinoin dışı ilaçları ve reçete dışı ilaç kullanımları kaydedilmiştir. Bu ilaçlar farmakolojik kullanımlarına göre aşağıda listelenmiştir;

Dermatolojik ilaçlar;

- Azelaik Asit
- Benzoil peroksit+Eritromisin
- Betametazon dipropiyonat
- Betametazon valerat
- Diflukortolon valerat+ Klorkinaldol
- Eritromisin
- Eritromisin+ İzotretinoin
- Eritromisin+ Tretinoin
- Fusidik asit
- Fusidik asit+ Betametazon valerat
- Fusidik asit+ Mometazon furoat
- Gentamisin+Betametazon dipropiyonat
- Gotu kola ekstresi
- Hamamelis virginiana ekstresi
- Hidrokinon
- Hidrokortizon 17-bütirat
- Hidrokortizon asetat
- İtrakonazol
- İzokonazol nitrat

- Ketokonazol
- Klindamisin
- Klindamisin+Benzoil Peroksit
- Klobetazol propiyonat
- Klobetazon bütirat
- Kondroidin polisülfat
- Lidokain
- Metilprednizolon aseponat
- Minoksidil
- Mometazon furoat
- Mupirosin
- Nadifloksasin
- Naftifin hidroklorür
- Prednikarbat
- Retinoik asit
- Ruskogenin+ Trimebutin
- Salisilik asit+ Katran
- Salisilik Asit+Betametazon dipropiyonat
- Sertakonazol nitrat
- Siklopiroks
- Sülfasetamit sodyum
- Terbinafin hidroklorür
- Triticum vulgare sulu ekstresi
- Utenafin hidroklorür
- Üre
- Üre+ Hidrokortizon asetat
- Üre+ Metronidazol
- Üre+ Salisilik asit

Antihistaminikler;

- Ebastin
- Levosetirizin dihidroklorür
- Rupatadin

Antibakteriyel İlaçlar;

- Amoksisilin + Klavulanik asit
- Azitromisin
- Doksisiklin
- Metronidazol
- Ornidazol
- Roksitromisin
- Sefuroksim
- Sülfametoksazol + Trimetoprim

Analjezik İlaçlar;

- İbuprofen
- Flurbiprofen
- Naproksen sodyum
- Parasetamol
- Parasetamol+Kafein+Kodein fosfat hemihidrat

Santral Sinir Sistemi İlaçları;

- Essitalopram
- Hidroksizin hidroklorür
- Sitalopram

Vitamin, Mineral ve Diğer Nutrisyonel Ürünler;

- Çinko sülfat monohidrat
- Demir (II) glisin sülfat
- Demir (III) polimaltoz+Folik asit
- Vitamin B1+Vitamin B6+Vitamin B12
- Vitamin B12

Gastrointestinal İlaçlar;

- Lansoprazol
- Pantoprazol
- Parasetamol+Butilskopolaminyum bromür
- Sennozit B+Bisakodil
- Sodyum pikosülfat

Antitrombotik İlaçlar;

- Asetilsalisilik asit

Solunum Sistemi İlaçları;

- Formoterol fumarat+Budesonid

Antineoplastik ve İmmunomodülatör İlaçlar;

- Adalimumab

Kardiyovasküler İlaçlar;

- Fenofibrat

Kortikosteroidler;

- Metilprednizolon

Oftalmik İlaçlar;

- Polivinil alkol+Povidon
- Polietilenglikol 400+Propilenglikol
- Dekstran 70+Hidroksipropil metilsellüloz
- Tobramisin+Loteprednol etabonat

Antiviral İlaçlar;

- Valsiklovir

İzotretinoin kullanımının kontendike olduğu gebelik veya gebelik planlanmasının olmadığı kontrolü açısından bilgi edinilmiş olup; hastaların bu konuda bilinçli olduğu ve gebe veya gebe kalmayı planlamadığı tespit edildi.

Bir diğer eğitim konusu olan isotretinoin kullanımına bağlı gelişen karaciğer enzimlerindeki değişikliğe bağlı fonksiyon testlerinin düzenli yapılması gerektiği hususunda hastalara bilgi verildi ve hastaların bu hususta bilinçli olduğu görüldü.

İzotretinoin kullanımına bağlı olarak burun mukozası, ağız çevresi, el, sırt vb. cilt bölgelerinde kuruluk veya tahriş olabileceği ve buna bağlı ciltte hassasiyet oluşabileceği konusunda bilgi verildiğinde hastaların bu konuda bilinçli olduğu ve hemen hemen hepsinde bu etkilerin görüldüğü ve doktor tarafından reçete edilen çeşitli dermatolojik ilaçlarla tedavi edildiği görüldü.

Hastalara reçete edilen izotirenoin dozlarına bakıldığında doktor tarafından uygun dozda reçetelendiği ve hastaların tedavi uyuncu konusunda bilgi sahibi olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil olan hastaların 4'ünde tedavi boyunca ara ara yapılarak takip edilmesi gereken fonksiyon testleri hakkında doktoru tarafından bilgi verildiği ancak bu testlerin yapılması hususunda gerekli önemi göstermediği görüldü. Eczacı tarafından konu ile ilgili olarak hasta ile görüşüldü ve testlerin yapılmasının tedavi sürecinde hasta sağlığı için önemi vurgulandı. Bu sayede hastanın testlerini düzenli yapması sağlandı.

İzotretinoin tedavisinin uzun süreli (3 ay- 6 ay) olması sebebiyle ilaç kullanım süresince hastaların tedaviyi aksatmayarak ara vermemeleri, ilacı bırakmamaları, ilacı unuttuğunda çift doz almamaları, reçete edilen dozlaşma şekline uygun kullanılması gerektiği hususunda hastaların uyunc sağladığı görüldü. 194 hastanın sadece 85'inde bir veya 2 defa ilacı kullanmayı aksattıkları ve doktoruna/ eczacıya danışarak çift doz almadıkları tespit edildi. Yapılan bu aksatmanın tedaviyi aksatacak düzeyde sürekli olmadığı için hastaların tedavisine devam edildiği belirtildi.

Çalışma hastalarında tespit edilen ilaç etkileşimleri ve kontrendike durumlar;

- Retinoik asit (krem) – keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı / alternatiflere yönlendirilmeli) (5 hasta)
- Doksisisiklin (tablet) - Psödötümör serebri riski (kontrendike) (2 hasta)
- Jel benzoil peroksit+eritromisin - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (18 hasta)
- Losyon Salisilik Asit+Betametazon dipropiyonat - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatle kullanılmalı) (2 hasta)
- Jel Klindamisin+Benzoil Peroksit - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (1 hasta)
- Jel Eritromisin+ Tretinoin - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (8 hasta)
- Krem Hidrokinon – eksfoliyatif etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (12 hasta)
- Losyon Salisilik asit+ Katran - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (1 hasta)

- Pomad Üre+ Salisilik asit - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (3 hasta)
- Krem Üre+ Metronidazol - keratolitik etki, lokal tahriş artışı (dikkatli kullanılmalı) (1 hasta)

Tablo 6. 1: İzotiretinoin İle Etkileşimi Olan Veya Kontrendike İlaçların Listesi

	Hasta sayısı	Yüzde
Retinoik asit	5	%2,57
Doksisiklin	2	%1
benzoil peroksit+eritromisin	18	%9,27
Salisilik Asit+Betametazon dipropiyonat	2	%1
Klindamisin+Benzoil Peroksit	1	%0,51
Eritromisin+ Tretinoin	8	%4,12
Hidrokinon	12	%6,18
Salisilik asit+ Katran	1	%0,51
Üre+ Salisilik asit	3	%1,54
Üre+ Metronidazol	1	%0,51
Toplam	53 hasta	%27,32

Tablo 6. 2: Hasta eğitiminde tespit edilen durumlar

	Hasta sayısı	Yüzdesi
İlacın doğru dozda kullanımı	194	%100
İlacın doğru kullanımı	194	%100
İlaca bağlı yan etkiler	180	%92,78
İlaç etkileşimleri	52	%26,8
Kontrendike durumlar	2	%1,03
Tedavi süresince gerekli testlerin yapılması	190	%97,93
İlaç kullanımına bağlı özel uyarılardan hastanın haberdar olması	132	%68,04
Kronik hastalıklar ile kullanımı	0	-
Toplam	194	%100

7.TARTIŞMA

Günümüzde *akne vulgaris* tanılı hastalarda oral isotretinoin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu hastaların isotretinoin kullanmayı doktorlarından talep etmeleri; çeşitli diğer ilaçlarla rahatsızlıklarının tam olarak iyileşmemesi, söz konusu ilacı kullanan arkadaş, komşu gibi çevrelerin tavsiyesi ve internet ortamında edinilen bilgilerden kaynaklanabilmektedir. Oral isotretinoinin akne şikayeti olan hastalarda etkili ilaçlardan biri olması bu ilacın özellikle gençler arasında bilinir bir ilaç olmasını sağlamıştır. Diğer ilaçlarla tedavinin başarısız olma durumundan sonra hastaların oral isotretinoin tedavisine başlaması, şiddetli, yaygın aknesi olan hastaların tercihi bu ilacın kullanımının artışına katkı sağlamıştır.

Akne vulgaris, özellikle genç nüfusu yoğun olarak etkileyen yaygın deri hastalığıdır. İso-tretinoin, aknenin patogenezinde rol alan tüm faktörlere etkili bir ilaçtır. Fakat kullanımına bağlı görülen yan etkiler nedeniyle isotretinoin tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında hasta eğitiminin önce doktor, sonra eczacı tarafından yapılması gerekmektedir.

2014 yılında yayınlanan “Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması”nda ülkemizdeki genel sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemek için herhangi bir basılı çalışma bulunmadığı, fakat ülkemizin ortalama eğitim süresinin 6,5 eğitim yılı/kişisi olduğu görüldüğünde sağlık okuryazarlığının da oldukça düşük olmasının öngörüldüğü bildirilmiştir (21).

Bu kapsamda sağlık okur yazarlığımızın düşük olduğu beklenen bir toplumda sağlık çalışanlarımızın hastaların eğitimi konusunda görevi önem arz etmektedir.

Eczacıya danışman olarak gelen hastalar doktorları tarafından ilaç kullanımı hakkında bilgilendirilmiş olmasına rağmen eczacılar tekrardan sözlü ve/veya gerekli ise yazılı olarak eğitim vererek hastaların doğru bilgiye sahip olmasını sağlamalıdır. Bu sayede hastaların; ilacı günlük dozuna uygun şekilde kullanmaları, tedavi süresince alınması gereken önlemleri almaları, kaçınması gereken durumları öğrenmeleri, ilacın

olası istenmeyen etkileri hakkında bilgi sahibi olmaları, özel kullanım uyarılarını anlamaları sağlanmalıdır. İstenmeyen etkilerle karşılaşmaları durumunda doktorlarıyla iletişime geçmeleri ve bilgi almaları gerektiği hatırlatılmalıdır. Oral isotretinoin tedavisinin belirli bir süreç gerektirmesi nedeniyle hastaların bu süreç hakkında bilgilendirilmeleri -örneğin; ilk zamanlarda aknenin şiddetlenme ihtimali, ilerleyen dönemlerde cildin bazı bölgelerinde tahriş ve kuruluk- önem arz etmektedir. Hastaların tedaviyi aksatmamaları, bırakmamaları hatırlatılmalı ve tedavi sürecine uyumluluğu sağlanarak tedaviden alınacak verimin en üst seviyede olması sağlanmalıdır.

Bu çalışmada hasta eğitimi süresince ilacın doğru dozda kullanıldığı görüldü. Doktorların doğru doz reçeteleme yaptığı tespit edildi. Hastalara doz aşımı yapmaması, ilacı unuttuğunda ne yapması gerektiği hakkında bilgi verilmesinin önemi görüldü. Çünkü hastaların bu gibi unutkanlık durumunda ne yapılması gerektiğini tam olarak bilmediği gözlemlendi.

Bu çalışmada oral isotretinoin tedavisi gören 194 hastanın 52'sinde ilaç etkileşimi ve 2'inde kontrendike durum tespit ettik. Hastaların doktorlarıyla iletişime geçerek, bu gibi dikkat edilmesi gereken durumlar hakkında multidisipliner bir yaklaşım ile bilgi aktarımı sağladık. Hastaların reçetelerinin yeniden düzenlenmesi veya doktorlarının bilgisi dahilinde kullanıldığını teyit ettik. Bu sayede tedavi boyunca hastanın hem doktor hem de eczacı tarafından ilaç etkileşimlerinin ve kontrendike durumlara karşı dikkatli olmasının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Ülkemizde ilaç kullanımının fazla olması nedeniyle bilinçli hasta profiline sahip olunmasına rağmen bazen yanlış ilaç kullanımına rastlanmaktadır. Bu yüzden eczacıların hastanın bilgisi olsa da ilacın doğru kullanımı hakkında eğitim vermesinin önemi bilinmektedir. Örneğin kapsül formunda kullanılan ilaçlarda yaşanabilecek yutamama, ne tür sıvı ile tüketilmesi hususunda sorunlara karşın kapsülün açılmaması ve tercihen su ile birlikte yutulması hususunda bilgi verilmesinin gerekliliği görülmüştür.

2016 yılında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Onkoloji Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümünde yapılan bir yüksek lisans tezinde tirozin kinaz inhibitörü kullanan 55 hasta, ilaç etkileşimleri ve yan etkiler açısından klinik eczacı tarafından izlenip değerlendirilmiş; 92 ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Bu etkileşimlerden değerlendirmeye alınan 18'i hakkında doktora öneride bulunulmuş ve doktorun onayı ile tedavide gerekli olan değişiklikler yapılmış. Bu çalışma ile hastanın tedavi süresinde klinik eczacısında sağlık ekibine dahil olması ile multidisipliner bir yaklaşımla ilaca bağlı etkileşimler açısından ilaçla ilgili sorunların azaltılabileceği gösterilmiştir (22).

İstanbulda 2015 yılında bir eğitim ve araştırma hastanesi ve kalp hastanesinde yapılan bir yüksek lisans tezinde varfarin kullanan hastaların hasta eğitimi ve takibinde klinik eczacının rolü araştırılmıştır. Antikoagülan tedavi için varfarin kullanan hastalarda eczacının tedavi sürecinde bulunması ile ilaç kullanımı ve yaşam tarzı hususunda yapılan eğitim ve danışmanlık hizmetinin tedavide terapötik sonuçlara olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir (23).

2018 yılında İstanbul'da bir üniversite hastanesinde sezaryen öncesi uygun profilaktik antibiyotik kullanımında klinik eczacının etkisi yüksek lisans tezi olarak incelenmiştir. İlgili çalışmada kontrol grubunda sezaryen hastalarında uygun profilaktik antibiyotik kullanımının oranının %2 olduğu görülmüştür. Klinik eczacı tarafından doktorlara kişiye özel geri bildirimler yapılarak uygun profilaksi kullanım oranının %58 olarak artış gösterdiği gözlenmiştir. Klinik eczacının doktorlar ile aktif iletişimi kestiği 6 aylık dönem sonunda uygun profilaksi kullanım oranında gerileme (%5) olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile klinik eczacının aktif varlığının anlamlı bir etkisinin olduğu görülmüştür (24).

Ülkemizde bir serbest eczanede yapılan yüksek lisans tezinde (2018) Tip 2 diyabetli hastaların bilgilerinin değerlendirilmesi ve farmasötik bakımda klinik eczacının rolü araştırılmıştır. Tip 2 diyabet tanısı alan 50 katılımcı ile yapılan çalışmada yüzyüze görüşme ile anket yapılmış ve hastaların bilgi düzeyi ölçülmüştür. Çalışma sonunda hastaların diyabet hakkında bilgilerinin ve bilinç düzeylerinin

tedaviyi etkilediği görülmüştür. Klinik eczacının hasta eğitimi ile hastanın bilgi düzeyinden kaynaklı problemleri önleyebileceği gözlenmiştir (25).

2015 yılında Amerikan Kardiyoloji Vakfı Koleji tarafından yayınlanan konsey perspektiflerinde kardiyovasküler hastalıklara sahip hastaların tedavisinde klinik eczacının rolü ele alınmıştır. Klinik eczacıların, hem yatan hem de ayaktan hastalarda, ilaç kullanımının optimizasyonu, ilaca bağlı olumsuz olaylardan kaçınma, ilacın rekonsültasyonu ve hasta eğitimine odaklanmış bakım faaliyetleri aracılığıyla önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Klinik eczacı hizmetlerinin genişlemesinin genellikle politika, mevzuat ve ücretlendirme engelleri tarafından engellendiği ancak multidisipliner kuruluşların, bu engellerin üstesinden gelme çabalarını desteklemesi gerektiği bildirilmiştir (26).

Yukarıda bahsedilmiş olan uluslararası ve ulusal birçok çalışmanın ortak sonucunda tedaviye başlamadan ve tedavi sürecinde hastanın eğitimi ve reçetesinin değerlendirilmesi, tedavi boyunca hastanın takip edilerek uyuncunun artırılması ve ilaç kullanımının en doğru şekilde yapılması için eczacının tedaviye katkısının büyük olduğu görülmektedir.

8. SONUÇ

İzotretinoin akne için kullanılan ilaçlar arasında kontrendike durumlarının ve yan etkilerinin fazla olduğu bir ilaçtır. Bu hususta, 1.Bölge İstanbul Eczacı Odası tarafından hastaların ilacı reçetesiz temin etme istemelerine karşın temkinli olunması ve reçetesiz isotretinoin kullanımı hususunda serbest eczane mesul müdürlerini uyaran yazılar paylaşmıştır. Bu kapsamda hastanın tedaviye başlamadan önce ilaç kullanımı hususunda eğitilmesi önem arz etmektedir. Hastaların reçetesini yazan doktoru tarafından eğitilmesi yaygındır ancak hastanın uyuncu açısından ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri eczacısından edinmesi gerekmektedir. Söz konusu ilacın serbest eczanelerden temin edilmesi nedeniyle serbest eczane mesul müdürü eczacılar tarafından hastanın bilgilendirilmesi son derece önemlidir.

Çalışma sonunda tedavide hastanın öncelikle doktoru sonrasında eczacı tarafından doğru ilaç kullanımı, doğru dozda kullanım, olası yan etkilere yaklaşım, beklenmeyen advers olaylara karşı yaklaşım, tedavi süresince takip edilmesi gereken fonksiyonel testlerin yaptırılmasının önemi, gebelik durumlarında kullanım, kronik hastalıklarda kullanım hususlarında eğitiminin yapılmasının ilacın tedavisinin doğru yapılması ve hastanın uyuncunun sağlanmasında büyük öneme sahip olduğu görülmüştür. Hasta eğitimi ve takibinde multidisipliner ekibin içerisinde klinik eczacının bulunmasının etkili ve değerli olduğu anlaşılmıştır.

9.KAYNAKLAR

1. Herane MI, Thiboutot, D., & Zouboulis, C. C. , editor Acne. Symposium at the World Congress of Dermatology; 2002; Paris: Karger Publishers.
2. Karadağ AS, Çalka, Ö., & Akdeniz, N. Evaluation of side effects of isotretinoin in 150 patients with acne vulgaris. TURKDERM-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology. 2011;45:37-42.
3. Aydemir EH. Acne vulgaris. Turk Pediatri Ars. 2014;49(1):13-6.
4. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9452):2188-95.
5. Acar MA, Günaştı, S., & Aksungur, V. L. Akne vulgaris 2008.
6. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol. 2000;142(6):1084-91.
7. Soyuduru G. Akne vulgariste isotretinoin tedavisinin insülin direnci ve adipositokin düzeyi üzerine olan etkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Gazi Üniversitesi; 2015.
8. Aksu FE. K.S.U. Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde sistemik isotretinoin tedavisi başlanan akne hastalarının retrospektif değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2009.
9. Gökalp H. Akne vulgarisli kadın hastalarda İso tretinoin, Siproteron Asetat/Etinil Estradiol ve kombinasyon tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Gazi Üniversitesi; 2010.
10. Aydın F. Akne Vulgaris'in topikal tedavisinde tretinoin %0.025 jel ile adapalene %0.1 Jel'in klinik etki ve yan etkilerinin karşılaştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2001.
11. Yazıcı Z. Hafif-orta şiddetli akne vulgaris yüz tutulumu tedavisinde nadifloksasin % 1 kremin tek başına ve benzoil peroksit %5 losyon ile birlikte etkinliklerinin karşılaştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Marmara Üniversitesi; 2009.

12. Yamaner NJ. Akne vulgarisin topikal tedavisinde Tretinoin, Eritromisin ve Tretinoin + Eritromisinin etkinliği [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Trakya Üniversitesi; 2008.
13. Capkin AA. Sistemik isotretinoin kullanan akne vulgarisli hastalarda yaşam kalitesi ve depresyon düzeyinin değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2010.
14. Aksoy G. Akne vulgariste doksisisiklin ve isotretinoin tedavilerinin kutanöz human beta defensin 1 ve 2 düzeylerine etkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Gazi Üniversitesi; 2012.
15. Worret WI, Fluhr JW. [Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid]. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4(4):293-300.
16. Zaenglein AL, Graber, E. M., Thiboutot, D. M., & Strauss, J. S. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Wolff K GL, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 2008.
17. Krauthaim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. Clin Dermatol. 2004;22(5):398-407.
18. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2003;49(3 Suppl):S200-10.
19. Usmanova L. Akne vulgarisli hastalarda tedavinin yaşam kalite indeksine etkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: İstanbul Üniversitesi; 2013.
20. Tezel F. Akne vulgariste isotretinoin tedavisinin toll benzeri reseptör-2 ve interferon düzeylerine etkisi [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Gazi Üniversitesi; 2011.
21. M. TÖ. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması. Ankara: SAĞLIK-SEN YAYINLARI; 2014.
22. Tecen K. Tirozin Kinaz İnhibitörleri İle Tedavi Edilen Hastalarda Tedavi İzleminde, İlaç Etkileşimleri Ve Yan Etkilerin Saptanması Ve Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü [Yüksek Lisans Tezi]: Hacettepe Üniversitesi; 2016.
23. Çelik S. Varfarin kullanan hastaların hasta eğitimi ve takibinde klinik eczacının rolü Marmara Üniversitesi; 2015.
24. Dinleyici R. Medipol Mega Üniversite Hastanesinde Sezaryen Öncesi Uygun Profilaktik Antibiyotik Kullanımında Klinik Eczacının Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]: İstanbul Medipol Üniversitesi; 2018.

25. Türk AN. Tip 2 Diyabetli Hastaların Diyabet Hakkındaki Bilgilerinin Değerlendirilmesi Ve Bu Hastalara Farmasötik Bakım Sağlanmasında Klinik Eczacının Rolü [Yüksek Lisans Tezi]: İstanbul Medipol Üniversitesi; 2018.
26. Dunn SP, Birtcher KK, Beavers CJ, Baker WL, Brouse SD, Page RL, 2nd, et al. The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(19):2129-39.



10 ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.33214
Konu : Etik Kurulu Kararı

19/07/2019

Sayın İsmiğül ÇAKMAK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğumuz “Akne Tedavisi İçin İSOTRETİONİN Tedavisi Alan Hastalarda Hasta Eğitimi ve İlaç Etkileşimleri” isimli başvurumuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 19.07.2019 tarihinde e-imzalanmıştır. Bvırağınuzı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden D90856EDXF koda ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacak Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akne Tedavisi İçin İSOTRETİONİN Tedavisi Alan Hastalarda Hasta Eğitimi ve İlaç Etkileşimleri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İsmigül ÇAKMAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 551	Tarih: 05/07/2019				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı	İSMİGÜL	Soyadı	ÇAKMAK
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum tarihi	14.01.1966
Uyruğu	T.C		
E-posta	goztepeelifeczanesi58@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu OkulunAdı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2019
Lisans	Ankara Üniversitesi	1989
Lise	Kayseri Behice Yazgan Kız Lisesi	1985

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.Eczacı	İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü / Bakırköy ve Güngören Sağlık Ocağı	02/1990 – 03/1999
2.Eczacı	Elif Eczanesi sahip ve mesul müdürlüğü	2000 – devam ediyor

Yabancı Dilleri	Okuma	Konuşma	Yazma
İngilizce	Zayıf	Zayıf	Zayıf

Yabancı Dil Sınavı Notu	
YÖKDİL	yok

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	65,82	65,46	60,92

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi