

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ KLİNİĞİNDE SİSTEMİK**  
**İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ BAŞLANAN AKNE HASTALARININ RETROSPEKTİF**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Füsun ESER AKSU**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç.Dr. Sezai ŞAŞMAZ**

**KAHRAMANMARAŞ - 2009**

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ KLİNİĞİNDE SİSTEMİK  
İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ BAŞLANAN AKNE HASTALARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Füsun ESER AKSU**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Doç.Dr. Sezai ŞAŞMAZ**

**KAHRAMANMARAŞ - 2009**

## TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen anabilimdalı başkanımız, değerli hocam; Doç.Dr. Sezai ŞAŞMAZ'a, eğitimimde emeği geçen Doç.Dr. Özer ARICAN ve Yrd.Doç.Dr. Serpil ŐENER'e, katkıları için Doç.Dr. Ali Çetinkaya'ya, başta Dr. Ü. Gülsüm KASTAL ve Dr. Hüsniye ÖNELMİŐ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, sekreterimiz Kadriye Hanım'a, desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emek ve pay sahibi olan aileme, desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen eŐim Dr. Ekrem AKSU'ya, bu süreçte asıl fedakarlığı yapan minik kızım Aslı Bilge ve bebeğim Özge'ye en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Füsun ESER AKSU

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ</b>	<b>VI</b>
<b>ÖZET</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Aknenin Tanımı</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Epidemiyoloji</b>	<b>2</b>
<b>2.3. Etyopatogenez</b>	<b>2</b>
<b>2.4. Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler</b>	<b>4</b>
<b>2.4.1. Genetik Faktörler</b>	<b>4</b>
<b>2.4.2. Diyet</b>	<b>4</b>
<b>2.4.3. Premenstrüel Alevlenme</b>	<b>5</b>
<b>2.4.4. Terleme</b>	<b>5</b>
<b>2.4.5. Stres</b>	<b>5</b>
<b>2.4.6. Meslek</b>	<b>5</b>
<b>2.5. Klinik</b>	<b>5</b>
<b>2.6. Laboratuvar Bulgular</b>	<b>7</b>
<b>2.7. Ayırıcı Tanı</b>	<b>8</b>
<b>2.8. Tedavi</b>	<b>9</b>
<b>2.8.1. Topikal Tedavi</b>	<b>9</b>
<b>2.8.1.1. Topikal Retinoidler</b>	<b>10</b>
<b>2.8.1.2. Topikal Antibiyotikler</b>	<b>10</b>
<b>2.8.1.3. Benzoil Peroksit</b>	<b>11</b>
<b>2.8.1.4. Azaleik Asit</b>	<b>11</b>
<b>2.8.1.5. Salisilik Asit</b>	<b>11</b>
<b>2.8.2. Sistemik Tedavi</b>	<b>11</b>
<b>2.8.2.1. Oral Antibiyotikler</b>	<b>11</b>
<b>2.8.2.2. Hormonal Tedavi</b>	<b>12</b>
<b>2.8.2.2.1. Oral Kontraseptifler</b>	<b>13</b>
<b>2.8.2.2.2. Spironolakton</b>	<b>13</b>

2.8.2.2.3. Flutamid	13
2.8.2.2.4. GNRH Agonistleri	13
2.8.2.3. Kortikosteroidler	14
2.8.2.4. İzotretinoin (13-cis retinoik asit)	14
2.8.3. Diğer Tedavi Yöntemleri	20
2.8.3.1. Kimyasal Peeling	20
2.8.3.2. Komedon Temizleme	20
2.8.3.3. Fotodinamik Tedavi	21
2.8.3.4. Kortikosteroidler	21
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. İstatistik	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	28
6. KAYNAKLAR	34

## KISALTMALAR

<i>P. acnes</i>	:	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>S. epidermidis</i>	:	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>M. furfur</i>	:	<i>Malassezia furfur</i>
<i>D. folliculorum</i>	:	<i>Demodex folliculorum</i>
<b>IL</b>	:	<b>İnterlökin</b>
<b>TNF</b>	:	<b>Tümör nekrozis faktör</b>
<b>INF</b>	:	<b>İnterferon</b>
<b>LT</b>	:	<b>Lökotrien</b>
<b>DHEAS</b>	:	<b>Dehidroepiandrosteron sülfat</b>
<b>ACTH</b>	:	<b>Adrenokortikotropik hormon</b>
<b>GNRH</b>	:	<b>Gonadotropin salgılatan hormon</b>
<b>FSH</b>	:	<b>Folikül uyarıcı hormon</b>
<b>LH</b>	:	<b>Luteinleştirici hormon</b>
<b>CRH</b>	:	<b>Kortikotropik hormon</b>
<b>AST</b>	:	<b>Aspartat amino transferaz</b>
<b>ALT</b>	:	<b>Alanin amino transferaz</b>
<b>UVA</b>	:	<b>Ultraviyole A</b>
<b>Ort.</b>	:	<b>Ortalama</b>

## ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

<b>Şekil 1</b>	: Tedaviyi tamamlayan hastalarda klinik düzelme oranları	24
<b>Şekil 2</b>	: Tedaviyi tamamlayan hastaların yaşa göre dağılımı	24
<b>Tablo I</b>	: Aknenin ayırıcı tanısı	8
<b>Tablo II</b>	: Hastaların demografik özellikleri ile tedavi doz ve süreleri	23
<b>Tablo III</b>	: Tedavi esnasında görülen mukokutanöz yan etkiler	25
<b>Tablo IV</b>	: Tedavi esnasında görülen diğer yan etkiler	26
<b>Tablo V</b>	: Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı sonu serum trigliserid, total kolesterol, AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması	26
<b>Tablo VI</b>	: Tedavinin 1. ayı ile 3. ayı sonu trigliserid, total kolesterol, AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması	27
<b>Tablo VII</b>	: Tedavinin 3. ayı ile 5. ayı sonundaki trigliserid, total kolesterol, AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması	27

## ÖZET

**Amaç:** Sistemik izotretinoin akne tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan daha etkin bir tedavi seçeneği sunar. Ancak yan etki profilinin daha yüksek olması bazı hekimlerin sistemik izotretinoine mesafeli durmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada sistemik izotretinoin tedavisinin akne hastalarındaki başarısı, yan etkileri ve güvenliği retrospektif olarak değerlendirilerek gelecekteki akne hastalarımızda ilacın kullanımıyla ilgili olarak tecrübi bilgilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2004 – Eylül 2008 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve sistemik izotretinoin tedavisi önerilen akneli hastalar poliklinik kayıtları ışığında saptandı. Hastaların dosyaları arşivden alınarak verileri tespit edildi. Elde edilen veriler önceden hazırlanmış formlara kaydedilerek izotretinoin tedavisinin güvenliği ve etkinliği, oluşan klinik ve laboratuvar yan etkiler retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirme neticesinde sistemik izotretinoin tedavisi önerilen ve tedavisi başlanan 241 hasta tespit edildi. Bu hastaların 129'unun kontrollere düzenli gelerek tedavilerini tamamladıkları görüldü. Sistemik izotretinoinin akne tedavisinde oldukça etkili olduğu,  $23.47 \pm 4.5$  hafta tedavi süresince,  $113.73 \pm 22.4$  mg total ortalama dozunda uygulandığında tolere edilmeyecek ve tedaviyi sonlandıracak ciddi laboratuvar ve klinik yan etkilerin oluşmadığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Nodülökistik ve papülopüstüler tipte lezyonu olan akneli hastalarda sistemik izotretinoin tedavisi etkili ve güvenilirdir. Ancak özellikle karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profiline ait laboratuvar parametrelerinin tedavi boyunca düzenli takibinin gerekli olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Akne, Sistemik tedavi, İzotretinoin



## ABSTRACT

**Aim:** Systemic isotretinoin offers more effective alternatives of treatment. But the drug has more side effects leads doctors to hesitate to recommend the drug. By this search it was aimed to present the experimental data related to the usage of future patients suffering from acne by evaluating the effectiveness, side effects and validity of systemic isotretinoin treatment on patients with acne retrospectively.

**Material and Method:** The patients diagnosed with acne headed for Kahramanmaraş Sutcu Imam University Medical Faculty Dermatology Polyclinic between January 2004 and September 2008 had been determined by the help of dermatology polyclinic records. Then the patients documents were taken from the archive and the data was determined. The received data was recorded on the pre-prepared format. In the light of the data, the safety and effectiveness of isotretinoin treatment, clinical and laboratory side effects were evaluated retrospectively.

**Results:** As a result of the evaluation, 241 patients advised systemic isotretinoin treatment and started to have the treatment was noted. It was observed that 129 of these patients came to be controlled regularly and completed the treatment. It was observed that systemic isotretinoin was rather effective in acne treatment, during the  $23.47 \pm 4.5$  week treatment period, when  $113.73 \pm 22.4$  mg total average dose was used, serious laboratory and clinical effects was occurred which wouldn't be tolerated and lead the treatment to end.

**Conclusion:** Systemic isotretinoin treatment is effective and safe for acne patients with nodulokistic and papulopustuler type of lesion. We agree that it should essential the laboratory parameters belong to the hepatic function tests and lipid profile be observed regularly.

**Key Words:** Acne, Systemic treatment, Isotretinoin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris pilosebase birimi tutan multifaktoriyel etyolojiye 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). Akne hastalarının kendilerine güven duyguları daha az, sosyal ilişkileri kısıtlı, depresyon, anksiyete skorları ise daha yüksek olarak bulunduğu hastalığın psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalara yol açma potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle erken dönemde etkili yöntemlerle tedavi edilmesi gereken önemli bir sorundur. Lezyonların tipine, şiddetine, tutulum yerine ve hastanın yanıtına göre seçilen tedavi, uzun süre (en az birkaç ay) uygulanır. Düzelme sonrası bir süre de idame tedavi gerekebilir.

Sistemik izotretinoin (13 cis-retinoik asit) akne tedavisinde 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Akne patogenezinde rol alan temel etyolojik faktörlerin tümüne etkili tek ajandır (2). Özellikle nodüler ve nodülökistik akne tedavisinde yaygındır. Son zamanlarda kronik seyirli, konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen, skarlaşmaya meyilli ve bu nedenle olumsuz psikolojik etkisi bulunan hafif ve orta dereceli akne tedavisinde de kullanımı gündeme gelmiştir. Akne tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan daha etkin bir tedavi seçeneği sunan sistemik izotretinoinin olası yan etkileri bazı hekimlerin ilaca mesafeli durmasına neden olmaktadır.

Kliniğimizde şiddetli aknesi olan uygun hastalara sistemik izotretinoin tedavisi ilk seçenek olarak önerilmektedir. Ayrıca diğer tedavilere cevap vermeyen orta derecede şiddetli aknesi olan olgulara da sistemik izotretinoin tedavisi verilmektedir. Bu retrospektif araştırma çalışması ile kliniğimizde sistemik izotretinoin önerilmiş akne hastalarına ait demografik özellikler, tedaviye uyum ve tedavinin etkinliği ile saptanan yan etkilerin değerlendirilmesi ve böylelikle gelecekteki tedavi yaklaşımlarına ışık tutulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aknenin Tanımı

Akne vulgaris kıl-yağ bezi biriminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalık sebore, komedon formasyonu, eritematöz papül, püstül ve daha az sıklıkla görülen nodül, şiddetli püstül veya psödokistlerle karakterizedir. Bazı vakalarda skarlaşma eşlik edebilmektedir (2,3).

### 2.2. Epidemiyoloji

Akne vulgaris özellikle puberte döneminde gözlenir ve sıklıkla 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 sebebiyle 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 (2).

### 2.3. Etyopatogenez

Akne vulgarisin nedeni günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte çok sayıda faktörün etkili olduğu öne sürülmektedir. Hastalığın etyopatogenezinde aşağıda sırasıyla açıklanan 4 ana faktör rol oynar (3).

#### 1- Sebun üretiminde artış

Akne patogenezinde rol oynayan temel bir faktör *Propionibacterium (P.) acnes* proliferasyonuna bağlı olarak bileşimi değişen sebumdur (4). Akne vulgarisli hastalarda sebun üretimi artmıştır. Aknenin şiddeti salgılanan sebun düzeyi ile doğru orantılıdır. Sebun bezlerin aktivitesi gonadal veya adrenal korteks kaynaklı androjenik seks hormonlarına bağımlıdır (2). Testesteron ciltte 5 $\alpha$ -redüktaz enzimi ile 30 kat daha aktif olan dihidrotestesterona çevrilir ve direkt olarak sebun bezin metabolik hızını ve boyutunu arttıracak şekilde etki eder (5). Akneli hastaların sebun bezlerindeki 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesinin, aknesi olmayanlara göre artmış olduğu ve lokal düzeyde dihidrotestesteron ve sebun üretiminin artışına yol açtığı bildirilmiştir (2). Androjen düzeyleri yüksek kişilerde akne gelişme riski ve şiddeti topluma göre daha yüksektir. Ayrıca ergenlik öncesi dönemde komedonları olan kız çocuklarında ve dirençli kistik aknesi olan erkek ve kadın hastalarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri yaşlarına göre daha yüksek bulunmuştur (5,6). Bununla birlikte akne oluşumunda tek başına androjen yüksekliğini suçlamak hata olur.

Çünkü şiddetli aknelilerde serum androjen seviyesi artmış bulunmakla beraber, hafif-orta dereceli aknelilerde bu ilişki gösterilememiştir (7). Adrenal tümörü veya virilizasyona neden olacak kadar yüksek düzeyde androjen seviyeleri olan kişilerde akne vulgaris gelişmeyebilir (5). Östrojen, hem antiandrojenik etkiyle hem de doğrudan sebese bezlerin büyümesini ve sebum sekresyonunu baskılayarak akne vulgariste iyileşmeye, progesteron ise androjenik etki ile alevlenmeye neden olur (8).

## 2- Foliküler hiperkeratinizasyon

Erken akne lezyonları olan mikrokomedonlar foliküler kanaldaki tıkanıklık nedeniyle oluşurlar (4). Hormonal değişikliklerin yanı sıra mikrobiyal floranın büyük kısmını oluşturan *P. acnes* etkisi ile keratinosit sayısında artış ve sebum içeriğinde değişiklik meydana gelir. Pilosebese folikül kanallarında kornifiye olmuş hücre sayısının artması ve sebese bez kanalının tıkanmasıyla gözle görülmeyen mikrokomedonlar oluşur (5). Bu mikrokomedonlar çok küçük olan foliküler orifis arkasında, cilt yüzeyine doğru genişler ve kapalı komedonları oluştururlar. Açık komedonlar ise foliküler orifisin genişlemesiyle oluşur. Açık komedonun büyümesi poru dilate eder fakat inflamasyona neden olmaz. Küçük porlu kapalı komedon inflamatuvar akne lezyonları olan papül, püstül veya kistlerin prekürsörüdür (4).

## 3- Bakteriyel proliferasyon

Akne etyopatogenezinde deri florasında bulunan *P. acnes*, *Staphylococcus (S.) epidermidis* ve *Malassezia (M.) furfur* gibi kommensal mikroorganizmalar suçlansa da, akne infeksiyöz bir hastalık değildir (2,9). Bununla birlikte akne oluşumunda önemli faktörlerden birisi folikülde yerleşen *P. acnes*'in varlığıdır (10). *P. acnes* anaerobik bir difteroiddir ve normal cilt florasında bulunur (4). Aknesi olan 11–15 yaş arasındaki bireylerde sebese bezlerin yoğun olduğu alanlarda *P. acnes* miktarında belirgin bir artış görülmektedir (10). Lipaz, proteaz, hyalüronidaz ve kemotaktik faktörler gibi proinflamatuvar maddeler oluşturan *P. acnes* hastalığın inflamatuvar sürecini başlatan en önemli etkidir. Lipazla sebum trigliseridi serbest yağ asitlerine çevrilir ve oluşan yağ asitleri komedojenik ve primer iritan etki gösterirler. Kemotaktik faktörlerle foliküler duvara doğru çekilen nötrofiller de duvarı zayıflatacak hidrolaz salgırlar. Böylelikle duvar incilir, inflame hale gelir (kırmızı papül) ve yırtılır. Komedonun bir kısmının dermise doğru boşalması sonucu oluşan yabancı cisim inflamatuvar reaksiyonu akne püstülü veya kist oluşumuyla sonuçlanır (2,4). Farklı lezyonların oluşmasının nedeni *P. acnes*'e karşı duyarlılığın ve inflamasyonun şiddetinin değişken olmasıdır (6). Normal florada yalnızca folikül ağzında ve yüzeysel olarak bulunan *S. epidermidis*'in akne inflamasyonunun gelişiminde katkısı yoktur. Folikülerde bulunabilen diğer

mikroorganizmalar olan *M. furfur* ve *Demodex (D.) folliculorum* da akne etyopatogenezi ile ilişkili bulunmamaktadırlar (10).

#### 4- İnflamasyon

Nötrofiller ve *P. acnes*'ten salınan enzimler ile komedonal folikül duvarında masif rüptür meydana gelir (11). *P. acnes*'in hücre zarındaki karbonhidratlara karşı antikorlar oluşur ve kompleman aracılı inflamasyon başlar (5). Komplemanın litik etkisi ve nötrofillerden salınan kollajenaz ve elastaz ile pilosebase folikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanır. Sonuçta papül, püstül veya abseler oluşur. Nötrofillerin başlattığı inflamasyon, serbest radikaller ve folikül kanalındaki keratinositlerden salınan interlökin (IL)-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$ , lökotrien (LT)-B4 gibi sitokinler ile devam eder. Akne vulgariste en önemli sitokin IL-1'dir. Sonuç olarak akne oluşumunda kompleman aracılı hücrel immunitenin de rol oynadığı düşünülmektedir (12).

### 2.4. Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler

#### 2.4.1. Genetik Faktörler

Anne veya babasının herhangi birinde veya her ikisinde akne vulgaris olan çocukların %45'inde, olmayanların ise %8'inde akne vulgaris olduğu tespit edilmiştir. Monozigot ikizlerde akne vulgaris şiddetinin, sebum salınım hızının ve komedon sayısının benzer olduğu gözlenmiştir (2). XXY genotipi olanlarda aknenin daha şiddetli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5). Çoğu akneli hastada serum androjen seviyesi normal olduğu için, genetik olarak androjen reseptörü veya 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin miktar veya aktivitesindeki değişikliğin akneye neden olduğu düşünülmektedir (6).

#### 2.4.2. Diyet

Yapılan çalışmalarda beslenme tarzı ile akne arasında bir ilişki tespit edilememiştir (13). Yağlı veya karbonhidratlı yiyeceklerin sebum üretiminde veya akne de etkili olmadığı ancak düşük kalorili diyetin DHEAS seviyesini azalttığı bildirilmiştir (13,14). Beslenme alışkanlıkları Avrupa ülkeleri ile belirgin farklılık gösteren Zambiya, Nijerya ve Japonya gibi ülkelerde akne vulgarisin daha az görülme nedeninin beslenme tarzından ziyade genetik faktörlere bağlı olabileceği değerlendirilmektedir (2).

### 2.4.3. Premenstrüel Alevlenme

Akne vulgarisli kadın hastalarda menstrüel dönemden 2–7 gün önce akne lezyonlarında artış görülebilmektedir. Menstrüel siklus boyunca akne alevlenmesini açıklayacak bir sebum üretimi değişikliği saptanmamıştır. Premenstrüel alevlenmenin bu dönemde gerçekleşen pilosebose epitelyum hidrasyonundaki değişimden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (2).

### 2.4.4. Terleme

Sıcak ve nemli ortamlarda yaşayan veya çalışanların %15'inde terleme ile birlikte akne lezyonlarında artış görülebilmektedir (2).

### 2.4.5. Stres

Birçok hasta stresli dönemlerde şikâyetlerinin arttığından yakınmaktadır. Stres ile artan adrenal steroid salınımı lezyonların alevlenmesine neden olabilmektedir (10). Hücre kültürü deneyleri insan sebositlerinde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptör sistemi bulunduğunu ortaya koymuştur. CRH strese yanıtta koordinatör görev alan bir hormondur. Aknenin stresle arttığına dair klinik gözlemler bu hormonal yolakla açıklanabilir (15).

### 2.4.6. Meslek

Katran türevleri, kesme yağları ve klorlu hidrokarbonlar gibi maddeler pilosebase bezlerin cilde açıldığı noktalarda ve kanalda tıkanıklığa yol açabilir. Bu maddelerle ilgili işlerde çalışanlarda, gövde, kol ve bacaklarda akne lezyonları gelişebilmektedir (2).

## 2.5. Klinik

Akne lezyonları en sık yüzde, daha az olarak da sırt, omuzlar ve göğüs bölgesinde yerleşir (2). Genç erkeklerde yüz daha fazla tutulurken, ileri yaşlarda sırt bölgesi daha fazla etkilenir (2,5). Sebore (yağlı cilt) akne hastalarında belirgin ve sık gözlenen bir bulgudur (2,16). Aknenin başlangıç lezyonu komedonlardır. Hastalık komedon, papül, püstül, nodül ve kistlerden oluşan değişik kliniklerle ortaya çıkar. Hastalar değerlendirilirken lezyonların dağılımı, morfolojisi ve şiddeti tespit edilir.

Akne lezyonları, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar diye ikiye ayrılır. İnflamatuvar olmayan akne lezyonları kapalı ve açık komedonlarla mikrokistlerdir (2,6,8). Aynı zamanda patognomonik kabul edilen komedonlar genç hastalarda daha sık görülür (2). **Kapalı komedonlar** deriden hafif kabarık beyazımsı veya cilt renginde düzgün sınırlı 1–3 mm çapında papüllerdir (6,8,16). **Açık komedonlar ise** deri ile aynı seviyede veya hafif

kabarık 1–2 mm çapında siyah noktacıklar Şeklinde görünür (6,16). Siyah renginin nedeni foliküler kanalın distal ucundaki melanin olup albinolu hastalarda açık komedonlar beyaz görünür (8,16). **Mikrokistler** zellikle spre ve nodülokistik akne sonrasında geliŐirler. Derinin daha alt tabakalarındaki komedonal lezyonlar olup inspeksiyondan çok palpasyonla tespit edilirler. Sıklıkla birden fazla porları olan bu lezyonlar aknenin sekonder lezyonudurlar (6).

Papül, püstül, nodül ve abseler Şeklinde görülebilen inflamatuvar akne lezyonları komedonal lezyonların rüptürü ile geliŐirler. Bunlar yüzeyel veya derin olabilirler. Yüzeyel lezyonlar papül ve püstüller, derin lezyonlar ise nodüllerdir (16). **Papüller** solid, eritematöz, bazen hafif ağrılı, 1–5 mm çaplı lezyonlardır (6). **Püstüller ise** py içeren 1–5 mm çaplı, inflamatuvar lezyonlardır. İnflamatuvar reaksiyon papllere göre daha yzeyeldir. (8).

**Nodüller** uzun süreli derin dermal inflamasyona bağlı oluşan, 5 mm den büyük, inflame, indre, ağrılı lezyonlardır. Şiddetli akne için karakteristik olan bu lezyonlardan abse veya fistül gelişebilir (6,16). Bunlar bazen soliter, bazen de aralarında oluşan sinüs açıklıkları nedeniyle birleŐmiŐ gruplar halinde olabilirler (6,17). Nodüler lezyonlar erkeklerde daha sık görülür ve eksüdatif ya da hemorajik olduklarında kozmetik açıdan kötü görünüme neden olabilirler (6,16). Akne kistleri epitelyumla dŐenmedikleri için gerçek kistler olmayıp, nodülün bir formudurlar (2). **Abseler ise** bir grup papül veya pstln birleŐmesiyle oluşan, endüre, eritematöz, ağrılı, kan, py ve sebum içeren akıntılı lezyonlardır. Şiddetli akne formlarında görülür ve geniş skarlar bırakırlar (16).

Derin inflamatuvar lezyonlarda doku reaksiyonunun Şiddeti nedeniyle sıklıkla skar oluŐumu gözlenir. Ancak yüzeyel lezyonlar da skar oluşumuna neden olabilirler (2) Skar oluŐumu akne vulgarisin en korkulan yönüdür ve değişik formları vardır. Skar dokusunun karakteri kollajen artışı (keloid ve hipertrofik skar) veya kollajen kaybı (deprese fibrotik skar, ice-pick skar, atrofik makl ve perifoliküler elastolizis) ile ilgilidir (2,18). Keloid en az görülen skar tipi olup sıklıkla gövdede ortaya çıkar. Atrofik maküler skarlar genelde çok sayıda, baŐlangıçta mor renkli, zamanla beyazlaŐan ve daha az dikkat çeken skarlar olup sırt bölgesinde görülen ana skar tipidirler. Ice-pick skarlar daha çok hastanın fark ettiği çok sayıda, kk, çentikli, genelde 1–2 mm çap ve derinliğindeki skarlar olup en sık yanaklarda görülürler. Perifoliküler elastolizis en sık sırt ve göğüs önünde görülen, pek göze çarpmayan, kk, foliküler, maküler ve hafif atrofik görünümde lezyonlardır. Skar kalsifikasyonu nadir görülen bir komplikasyondur (2). Akne hastalarında postinflamatuvar hiperpigmentasyon da görülebilir ve bazen akneden daha kötü görünüme yol açabilir.

Sağlıklı yenidoğanların %20'sinden fazlasında 2. hafta ile 3. ay arasında neonatal akne (neonatal sefalik püstülozis) adı verilen tablo görülür. Özellikle yanak ve burun sırtında, küçük inflame papüller şeklinde ortaya çıkar ve kendiliğinden kaybolur. Bazı yazarlar bu klinik durumun patogeneğinde *M. furfur*'u suçlamaktadır (16). İnfantil akne 3–6 ayda başlar ve yaklaşık 1–2 yaşta geriler. Bu tabloda komedonlar, bazen de kistik nodüler lezyonlar görülür ve çökük skarlar neden olabilir. İnfantil aknenin anneden geçen hormonlar, hormonal dengesizlik veya infantil adrenal bezden yüksek miktarda DHEAS salınmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (5,8).

Menarşdan önce, adrenal bezlerden salgılanan androstenedion ve DHEAS düzeylerinin maksimuma ulaşması ile 9–10 yaşlarında da akne ortaya çıkabilir. Bu durum ergenlik öncesi akne olarak tanımlanır ve yüzün orta kısmında yağlanma, bazen komedon ve mikrokistik yapılarla karakterizedir (5,16). Ayrıca ciddi seyirli ve uzun süreli aknenin de erken yaşta başladığı düşünülmektedir (16).

Erişkin aknesi genelde 20–40 yaş arası ortaya çıkar. Kadınların %30'undan fazlasında bu yaşta akne görülür. Klinik olarak sıklıkla çenede inflamatuvar papüller ve papülopüstüler lezyonlar ile karakterizedir. Genellikle premenstrüel alevlenme görülür (6). Erkeklerde ise sıklıkla sırtta inflamatuvar papülonodüler lezyonlar şeklindedir. İleri yaştaki akne genellikle tedaviye dirençlidir. Ergenlik dönemi aknesi aknenin en sık görülen klinik şeklidir. Tüm lezyonlar bir arada bulunur. Baskın olan lezyona göre üç tipi vardır. Bunlar komedonal akne, papülopüstüler akne ve akne konglobatadır. Komedonal akne, erken ergenlikte başlayan ve sıklıkla yüzde sınırlı, yoğun seborenin eşlik ettiği, komedonal lezyonların baskın olduğu aknedir. Bazen tek tük açık komedon görülürken, bazen de tüm yüzde tedaviye dirençli kapalı komedonlar görülebilir. Papülopüstüler akne yüz, göğüs ve sırtta papüler ve püstüler lezyonların baskın olduğu komedonların ise ya çok az ya da hiç olmadığı aknedir. Bu tablo skarlarla iyileşir (16). Akne konglobata (nodülokistik akne) ciddi akne formları içinde en sık görülen tablodur. Erkeklerde daha sıktır. Nodül, abse, drene olan sinus, fistüle komedonlar, kist ve derin skarlar şeklindeki lezyonları yüz, göğüs, sırt, kol, karın, kalça ve saçlı deriye yerleşir. Skar, en önemli uzun süreli prognostik faktördür. Fistüller veya birden fazla açıklığı olan komedonlar tipiktir (16,19).

## **2.6. Laboratuvar Bulguları**

Akneli hastada laboratuvar bulguları hiperandrojenizmi olan olgular ve şiddetli akne formları dışında önemli değildir. Şiddetli akne formlarında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, proteinüri, lökositoz ve anemi görülebilir (6,8). Etkili tedavilere rağmen tekrarlayan aknesi



olan bir kadın hastada, adet düzensizliği, hirsutismus, erkek tipi alopesi, akantozis nigrikans, trunkal obezite ve libido artışı da mevcutsa mutlaka overyal veya adrenal tümörler, polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksiklikleri araştırılmalıdır (5). Ayrıca hastanın ekzojen androjen, gonadotropin, glukokortikoid ve ACTH kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır.

## 2.7. Ayırıcı Tanı

Hastanın yaşı, cildinin yağlı olması, lezyonların kronik seyretmesi ve ayırıcı tanıdaki birçok hastalıkta komedon görülmemesi ile akne tanısı çoğu zaman kolaylıkla konulur. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I:** Aknenin Ayırıcı Tanısı

Rozase
Perioral dermatit
Miliyalar
Akneiform ilaç erupsiyonu
Folikülitler
Gram negatif folikülit
Kandidal folikülit
Stafilokokal folikülit
Demodex folikülit
Malessezya folikülit
Akne agminata (granülatöz rozase)
Tuberoskleroz (adenoma sebaceum)
Akne nekrotika (varioliformis)
Trikoepitelyoma
Steatokistoma multipleks
Nevus komedonikus
Vellus hair kisti
Diğer hastalıklar
Bazı zoofilik mantar enfeksiyonları
Dermatitis herpetiformis
Psödofolikülitis barba
Verrü plan
Yaygın eozinofilik folikülit
Behçet hastalığı
Çinko eksikliği
Dental sinüs
Epidermoid kistler

## 2.8. Tedavi

Akne vulgarisin tedavisinde uygulanan standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Hastaya uygulanacak tedavi hastanın detaylı incelenmesi neticesinde ortaya çıkan sonuçlara göre şekillenmektedir. Hastanın cinsiyeti, yaşı, hayat tarzı, mesleği, daha önce uygulanmış tedaviler, halen kullanmakta olabileceği kortikosteroid, oral kontraseptif ve anabolik steroid gibi ilaçlar ve eşlik eden hastalıklar gibi bilgileri içeren ayrıntılı anamnezi alınmalıdır. Ayrıca ayrıntılı fizik muayene yapılır ve gerekirse laboratuvar tetkikleri gözden geçirilir. Tüm bu bilgiler ışığında aknenin şiddeti, lezyon tipi, hastalığın psikolojik etkileri ve hastalığın kaynağına göre uygulanacak tedavi şeması ortaya çıkar (20).

Hastaya öyküsü ve muayenesi sonrası hastalığının şiddeti, uygulanması düşünülen tedavi ve süresi, ilaçların kullanım şekli, etkinliği ve oluşması muhtemel yan etkileri, tedavi süresince ne sıklıkla kontrole geleceği gibi konularda ayrıntılı bilgi verilmelidir. Hastaların bu şekilde bilgilendirilmesi tedaviye uyumu ve tedavinin etkinliğini arttıracaktır (2).

Tedavide kullanılan topikal ve sistemik ilaçlar akne etyopatogenezinde rol oynayan faktörlerle ilişkili olarak şu 4 temel mekanizma üzerinden etkili olmaktadır:

1. Foliküler keratinizasyonun düzenlenmesi (komedolitik etki)
2. Sebace bez aktivitesinin azaltılması
3. Foliküldeki bakteriyel kolonizasyonun, özellikle de *P. acnes*'in baskılanması
4. Antiinflamatuvar etki (10).

Akne tedavisinde kullanılan topikal, sistemik ve diğer tedavi yöntem ve araçları aşağıda sırayla verilmiştir.

### 2.8.1. Topikal Tedavi

Sabun veya temizleyicilerle yüzü yıkamak deri yüzeyindeki sebumu azaltmaktadır. Yüzeydeki sebumu temizlemenin akneyi azalttığına dair bilgi yoksa da bu işlemler subjektif yarar sağladığından temizleyiciler akne tedavisine eklenmektedir. Eğer hasta ek olarak topikal tedaviler alıyorsa derinin daha fazla kurumaması için yumuşak veya nötr pH'daki temizleyicilerin kullanılması önerilebilir. Topikal ilaçla tedaviye başlamadan önce hastaya akne tedavisinin uzun süre devam edeceği, genellikle üç aydan önce beklediğimiz etkinin görülemeyeceği ve ilaçların sadece lezyon bölgesine değil, tüm yüze uygulanmasının gerektiği anlatılmalıdır (10).

### 2.8.1.1. Topikal Retinoidler

Akne tedavisinde kullanılan başlıca topikal retinoidler tretinoin, adapalen ve tazarotendir (21). Bunlar foliküler epitelyumun deskuamasyonunu normalize ederek komedon oluşumunu önlerler. Ayrıca prostaglandin, LT, interferon (INF)- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve nötrofil kemotaksisini önleyerek inflamasyonu baskırlarlar (3,21).

Tretinoin üzerinde çalışılan ilk topikal retinoid olup komedolitik ve antiinflamatuvar etki gösterir. En önemli yan etkisi deri irritasyonudur. Bunun yanında eritem, deskuamasyon, yanma, kaşıntı ve fotosensitizasyon gibi yan etkilere de neden olabilir (20).

Adapalen 3. kuşak retinoiddir. Tretinoin ile benzer etkileri olmakla birlikte derideki irritan etkisi daha hafiftir ve tretinoin veya tazarotenden daha iyi tolere edilir. Bununla birlikte tazaroten daha etkili görünmektedir (20).

Topikal izotretinoinin (13-cis retinoik asit) tretinoine benzer etkileri vardır. Ancak daha az irritasyon yapar (3). Tüm topikal retinoidler komedon sayısını ve inflamatuvar lezyonların sayısını azaltarak %40 ile %70 yanıt oranıyla etki gösterirler (20).

### 2.8.1.2. Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler deri yüzeyindeki ve dolayısıyla foliküldeki *P. acnes* sayısını azaltarak etki gösterirler. Komedolitik etkileri yoktur. Klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve benzoil peroksit günümüzde kullanılan topikal antibiyotiklerdir (22).

Eritromisin ribozomun 50S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller. Bakteriostatik, bazen de bakterisidal etki gösterir. Klindamisinin etki şekli ve gücü eritromisinle benzerdir (23). Topikal klindamisin tedavisine bağlı nadir de olsa psödomembranöz enterokolit bildirilmiştir (3). Bakteriostatik etkili olan tetrasiklin ribozomun 30S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller (23). Fotosensitivite etkisi belirgin olduğundan gündüz kullanılmamalıdır. Azaleik asit de intrafoliküler *P. acnes* üzerine benzer etkiler gösterdiğinden bu grup içinde değerlendirilmektedir (24).

Bu grup ilaçlar hafif inflamatuvar akne tedavisinde endikedir. Düşük yan etki profili ve yüksek etkinliğe sahip olmaları nedeniyle klindamisin ve eritromisin en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir. Etkinlik için en az 6–8 hafta, direnç gelişmesini önlemek için en fazla 12–18 hafta süreyle kullanılmalıdır (2) . Tedaviye ara verilmesinden bir süre sonra tekrar topikal antibiyotik tedavisi başlanacaksa, daha önce etkili olandan başlanmalıdır (3). Eritromisin ve tetrasiklin aynı zamanda nötrofil kemotaksisini baskırlar. Klindamisin ve eritromisin ile yapılan orijinal randomize kontrollü çalışmalarda inflamatuvar lezyonlarda %46 ile %70'lik

gerileme gösterilmiştir (2). Klindamisin %1 ve benzoil peroksit %5 jel kombine olarak kullanılmış ve klindamisin veya benzoil peroksitin tek başlarına kullanımlarından daha etkili bulunmuştur (25).

### **2.8.1.3. Benzoil Peroksit**

Güçlü antimikrobiyal, zayıf antiinflamatuvar ve antikomedojenik etkiye sahiptir (22). Hafif ve orta dereceli aknesi olanlarda kullanılır. Kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi lokal irritasyondur. Eritem, deskuamasyon ve kaşıntı ile karakterize irritan dermatit yapabilir. Bu durum genellikle ilk günlerde ortaya çıkar ve ilerleyen zamanda şiddeti azalır (26).

### **2.8.1.4. Azaleik Asit**

Aerobik ve anaerobik bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterir, keratinizasyonu inhibe eder, antiinflamatuvar etki gösterir (26,27). Komedonal ve inflamatuvar aknede diğer topikal tedaviler kadar etkilidir. Hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılan bu ajan hiperpigmentasyonun eşlik ettiği akne vakalarında uygun bir tedavi seçeneği olabilir (27).

### **2.8.1.5. Salisilik Asit**

Komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkilidir. Hafif kimyasal irritan etkisiyle aktif lezyonları kurutur. Retinoidlerden daha zayıf etki göstermekle birlikte daha iyi tolere edilir. Uzun süre yüksek dozda kullanıldığında salisilat intoksikasyonu yapabilir (3).

## **2.8.2. Sistemik Tedavi**

### **2.8.2.1. Oral Antibiyotikler**

Sistemik antibiyotikler antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle akne tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu grup ilaçlar folikül içindeki *P. acnes*'i azaltarak bakterilerin indüklediği proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederler (28). Tetrasiklin ve eritromisin gibi sistemik antibiyotiklerin direkt antiinflamatuvar etkileri de vardır (29).

Birinci jenerasyon tetrasiklinler en yaygın kullanılan oral ajanlardır. Bu ilaçlara yüksek oranda bakteriyel direnç gelişmesine rağmen ucuzlukları ve etkinlikleri sebebiyle öncelikli kullanılan ajanlardır. Altı haftalık tedaviyle inflamatuvar lezyon sayısında yaklaşık %50 azalma sağlarlar. Süt ürünleri ve yemekle alındıklarında gastrointestinal kanaldan emilimleri bozulduğundan optimal emilim için aç karna alınmalıdırlar. İkinci jenerasyon tetrasiklinler olan doksisisiklin ve minosiklinin daha lipofilik olmaları nedeniyle

gastrointestinal kanaldan emilimleri daha iyidir. Bu nedenle daha düşük dozlarda kullanılırlar. Tetrasiklinler kemik ve dişlerde pigmentasyona neden olurlar. Bu ilaçların en önemli yan etkileri gastrointestinal intolerans, fotosensitivite, kandidal vajinit ve psödötümör serebridir (11). Tetrasiklinlerin 12 yaşından küçük çocuklar ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (2,11).

Klindamisin etkin bir ilaç olmakla birlikte uzun süreli tedaviye bağlı oluşabilen psödömembranöz enterokolit en önemli dezavantajdır (11).

Trimetoprim/sülfometoksazol da akne tedavisinde etkin bir sistemik ilaç olmakla birlikte diğer antibiyotiklere yeterli cevap vermeyen hastalar ve gram negatif folikülitli hastalarda kullanılmaktadır (2).

Eritromisinin yiyeceklerle birlikte alındığında gastrointestinal absorpsiyonunun etkilenmemesi, gebelerde güvenle kullanılabilmesi gibi olumlu özelliklerine karşılık en önemli dezavantajı eritromisine karşı *P. acnes* direncinin yüksek olmasıdır. Bu nedenle tedavide yetersizlik sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Eritromisinin en önemli yan etkisi gastrointestinal intolerans ve kandidal vajinitir (30).

Oral antibiyotik tedavisi 2 aydan kısa, 4–6 aydan uzun olmamalıdır. Normal olarak klinik düzelmenin ilk 3–4 ayda en yüksek düzeye erişmesi beklense de erken dönemde gelişen bakteriyel dirence bağlı olarak bu gelişme gözlenmeyebilir (2,30).

### **2.8.2.2. Hormonal Tedavi**

Hafif ve orta derecede hirsutizmin eşlik ettiği, diğer akne tedavilerine yetersiz hasta cevabının bulunduğu, menstrüasyon öncesi alevlenen aknesi bulunan, yüzünde aşırı seboresi olan veya sakal bölgesiyle sınırlı inflamatuvar aknesi olan kadınlarda hormonal tedavi uygulanabilir (31). Hormonal anti-androjenik tedavideki hedef kadın hastalarda pilosebace folikülde androjene bağlı sebum üretimini baskılamaktır. Fetusda genital organ malformasyonuna neden olma riskinden dolayı hormonal anti-androjenlerin gebelikte kullanımı mutlak kontrendikedir (2). Hormonal tedavi geç başlangıçlı veya persistan akneli kadın hastalarda düşünülmelidir. Hastaların bir kısmında hiperandrojenizmi düşündürecek hirsutizm, menstrüel düzensizlik gibi bulgular görülebilirse de hormonal düzensizliği düşündürecek herhangi bir bulgu bulunmayabilir. Serum androjen seviyesi yükselmiş olarak tespit edilebileceği gibi tamamen normal sınırlar içinde de bulunabilir. Androjen seviyesi normal olmasına rağmen inatçı inflamatuvar aknesi olan kadın hastalarda hormonal tedavi etkili olabilmektedir (14).

#### **2.8.2.2.1. Oral kontraseptifler**

Oral kontraseptifler over kaynaklı artmış androjen sekresyonunu baskırlar. Sebum üretimi baskılanması için gereken östrojen miktarı ovulasyon süpresyonu için gerekli miktardan daha fazladır. Oral kontraseptiflerin östrojen ve düşük androjenik aktiviteye sahip progestinlerle kombine formları kullanılır. Östrojen tedavisi uygulanan hastalara pap smear ve meme muayenesi yapılmalı, tromboemboli ve hipertansiyon riski açısından dikkatli olunmalıdır (32). Östrojenler gonadotropin salınımını azaltarak ve karaciğerde seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini uyarak androjen düzeyini azaltırlar (33).

Siproteron asetat progestin aktivitesi olan güçlü bir androjen reseptör blokeridir. Menstrüel düzensizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır (29,33).

#### **2.8.2.2.2. Spironolakton**

Androjen reseptör blokeri ve 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörü etkisiyle antiandrojenik etki gösterir. Akne tedavisi, hirsutizm ve androjenik alopesi başlıca dermatolojik kullanım alanlarıdır. Erkeklerde yüksek yan etki profili görülmesi sebebiyle sadece kadınlarda kullanılmaktadır. Spironolakton antibiyotik veya oral kontraseptiflerle kombine kullanılabileceği gibi tek başına da kullanılabilir. En yaygın yan etkisi iyi tolere edilmekle birlikte metrorajidir. Bu etkinin sıklığı tedaviye eklenen oral kontraseptiflerle belirgin olarak azalır. Bu ilacın aynı zamanda postural hipotansiyon, hiperkalemi, menstrüasyon düzensizliği, memede hassasiyet, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkileri de vardır (2).

#### **2.8.2.2.3. Flutamid**

Androjen reseptör blokeridir ve prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Fetal hepatit riskinden dolayı kullanımı sınırlıdır (29,32).

#### **2.8.2.2.4. GNRH agonistleri**

Buerelin, natorelin veya loproliid gibi GNRH analogları hipofiz bezinden FSH ve LH salınımını bloke ederek adrenal bez ve overlerden androjen sentezini inhibe ederler. Bu ilaçlar nazal sprey veya enjeksiyon şeklinde uygulanırlar. Yüksek maliyetleri, baş ağrısı, menopozal semptomlar, kemik erimesi gibi yan etkilerinden dolayı kullanımları sınırlıdır (31).

### 2.8.2.3. Kortikosteroidler

Oral kontraseptif veya spironolaktona cevapsız ve DHEAS düzeyi yüksek hastalarda kullanılabilirler. Kortikosteroidler tek başına veya oral kontraseptif ve antiandrojenlerle kombine kullanılabilir. Uyku zamanında verilen düşük doz steroid ekstra ACTH üretimini ve adrenal androjen üretimini baskılar. DHEAS seviyesi 3–4 hafta sonra azalmazsa uygulanan steroid dozu artırılır. Bu düşük doz steroid uygulaması DHEAS düzeyinde azalma ve klinik iyileşme sağlar. Hastaların küçük bir kısmında adrenal süpresyon yapabilmektedir. Bu nedenle tedavinin 2. veya 3. ayında adrenal süpresyon açısından ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır (2).

### 2.8.2.4. İzotretinoin (13-cis retinoik asit)

Sistemik izotretinoin akne tedavisinde 1982 yılından beri kullanılmaktadır. Akne etyolojisinde rol oynayan 4 temel faktör olan sebum üretiminde artış, duktal hiperkornifikasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyonun tümüne etkili olan tek tedavi ajanıdır (2).

## İzotretinoinin Farmakolojik Özellikleri

### Farmakodinamik

Endojen retinoidler hücre çekirdeğindeki retinoik asit reseptörleri yoluyla gerçekleşen DNA kopyalanması (transkripsiyon) üzerinden biyolojik etkilerini gösterirler (34). İzotretinoin retinoik asit reseptörlerine direkt bağlanmaz, ön ilaç olarak davranır ve sebosit içinde aktif şekline dönüşerek retinoik asit reseptörüne bağlanır (2). İzotretinoin keratinosit maturasyon ve adezyonunu normalleştirerek komedon formasyonunu azaltır (35). Ayrıca sebosit kaynaklı androjen sentezini ve tedavinin ilk ayında sebum sentezini %80 azaltır (34). Oral izotretinoin derideki dirençli bakteri sayısını ve nötrofil kemotaksisini de azaltır (2).

### Farmakokinetik

**Emilim:** İzotretinoinin gastrointestinal sistemden emilimi değişkendir. Günde iki kez yemekle birlikte alınması durumunda absorpsiyonu artar (3). Oral izotretinoinin biyoyararlanımı yaklaşık %25'dir. İlaç alındıktan sonra 30 dk. içinde kana geçer ve 2–4 saat içinde en yüksek konsantrasyona ulaşır. Serumdaki etkin eşik değere 1 hafta içinde ulaşır (36).

**Dağılım:** İzotretinoin albumin başta olmak üzere plazma proteinlerine çok yüksek oranda ( $\geq$ %99.9) bağlandığından farmakolojik açıdan aktif olan serbest izotretinoin oranı %0.1'den daha düşüktür. İnsanlarda izotretinoinin dokulara dağılımıyla ilgili çok az bilgi olmakla birlikte epidermisteki izotretinoin konsantrasyonu serumdakinin yarısı kadardır. İlacın plasentadan geçme özelliği vardır (37).

**Metabolizma:** İzotretinoinin ana metabolitleri ilacın oral alınmasından sonra hızla oluşan 4-hidroksi ve 4-okso-izotretinoindir. İlacın saptanan diğer metabolitlerinin özellikleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Bunlar büyük ihtimalle glukronid konjugatlarıdır (37).

**Eliminasyon:** İzotretinoinin yarılanma ömrü 10–20 saat, aktif metaboliti 4-okso-izotretinoinin yarılanma ömrü ise 11–50 saat arasındadır. İlacın vücuttan ıtrahı karaciğerde meydana gelen konjugasyondan sonra idrar ve feçes ile olur (37). İzotretinoin serum, cilt ve ciltaltı dokuda depolanmaz. Tedavi sonlandırıldıktan sonraki 2–4 hafta içinde serum ve ciltten kaybolur (38).

### **Endikasyonları**

İzotretinoin şiddetli komedonal akne, orta derece papülopüstüler akne, nodülökistik akne (akne konglobata), yineleyen ve tedaviye dirençli akne, şiddetli olmamakla birlikte konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar lezyonlu akne, piyoderma fasiyale ve rozase ile şiddetli skarın eşlik ettiği akne vakalarında endikedir (31).

Ayrıca psöriasis, pitriyazis rubra pilaris, kondiloma aküminata, deri kanserleri, hidradenitis suppurativa, granüloma annulare, lupus eritematozus, liken planus gibi hastalıklarda da konvansiyonel tedavilere cevap alınmadığında sistemik izotretinoin alternatif bir tedavi seçeneğidir (39).

### **Kontrendikasyonları**

**Mutlak kontrendikasyonları:** İzotretinoinin gebelikte kullanımı mutlak kontrendikedir. İzotretinoin tedavisinin bir ay öncesinden başlamak üzere tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden bir ay sonrasına kadar kontrasepsiyon zorunludur (40).



**Rölatif kontrendikasyonları:** Hepatit, şiddetli retinal değişiklikler, alkol kullanımı, hiperlipidemi, ateroskleroz, diyabetes mellitus, tetrasiklin kullanımı (kafa içi basınç artışı riskinden dolayı), çocuklarda osteoporoz, uzun kemiklerde incelme ve epifizin erken kapanması gibi iskelet sistemi anomalileri ve yüksek dozda aspirin kullanımı (müköz lezyon potansiyeli) gibi durumlarda rölatif kontrendikasyon mevcuttur (40).

### **Doz ve klinik kullanımı**

Akneli hastalarda önerilen doz 0.5–2 mg/kg/gün ve süre ise en az 20 haftadır (41). İzotretinoine bağlı yan etkiler uygulanan günlük doz ile orantılıdır. İzotretinoin tedavisinde verilen kümülatif doz tedavi süresinden daha önemlidir. Kümülatif doz 120 mg/kg'dan büyük olduğunda uzun dönem remisyon sağlanması daha olasıdır (4). Günlük ve kümülatif dozun relaps oranında önemli bir etkisi vardır. Günlük 0.5 mg/kg dozunda uygulanan tedavi protokolünde relaps %39 iken 1 mg/kg/gün dozunda uygulanan tedavi protokolünde relaps oranı %22 olarak tespit edilmiştir (24). Yan etkiler şiddetli olduğunda daha düşük dozlar verilebilir. Bu durumda kümülatif doza ulaşmak için daha uzun tedavi süresi gerekmektedir (42). Gövde yerleşimli aknesi olan genç erkek hastalar yüksek dozlu tedavi rejiminden maksimum fayda görürler. Bu hastalarda 0.5 mg/kg/gün'den daha düşük dozlardaki 4 aylık standart tedavi süresi yüksek relaps oranlarıyla ilişkilidir. Standart izotretinoin tedavi süresi 16 ile 20 haftadır. Hastaların yaklaşık %85'inde 16 haftada remisyon sağlanırken %15'i daha uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyar. Günlük 1 mg/kg dozunda uygulanan izotretinoin sebüm üretimini tedavi öncesi döneme göre yaklaşık %10 azaltır ve sebase bezleri küçültür. Maksimum inhibisyon 4. veya 5. haftada ortaya çıkar. İlk ayda papül ve püstül gibi yüzeysel lezyonlarda gerileme sağlanır. Kist sayısında anlamlı azalmanın gözlenmesi için en az 8 haftalık bir tedavi süresi gerekmektedir. Yüz lezyonları gövde lezyonlarına göre daha hızlı yanıt verir (4). Şiddetli akne vakaları, gövde yerleşimli akne vakaları ve 14–19 yaş arası genç hastalarda relaps riski daha yüksektir (43).

Son yıllarda, yeni izotretinoin formülasyonları ve düşük doz ya da aralıklı tedavi protokolleri denenmektedir. Özellikle erişkin hastalarda, yağlı cildi olanlarda ve kronik seyirli hafif ve orta dereceli aknede 0.1 mg/kg/gün gibi düşük doz ya da aralıklı tedavi protokollerinin de uygulanabileceği bildirilmiştir (31).

Goulden ve ark. kronik seyirli ve konvansiyonel tedavilere dirençli hafif ve orta dereceli aknesi olan erişkin hastalarda aralıklı düşük doz izotretinoin tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla 25 yaş üzerindeki 80 hastaya, ayda bir hafta 0.5 mg/kg/gün dozunda ve 6 ay süreyle izotretinoin tedavisi uygulamışlardır. Tedavinin sonunda 68 hastada (%88) tam düzelme tespit edilirken, yan etki olarak sadece hafif düzeyde keilit gözlemlendiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada, hafif ve orta dereceli akne hastalarında, aralıklı düşük doz izotretinoinin etkili ve tam doz protokolüne göre yan etki ve maliyet açısından daha uygun olduğu belirtilmiştir (44).

Kaymak ve ark. orta ve hafif dereceli aknesi olan 42 hastada, ayda bir hafta 0.5–0.75 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle uygulanan izotretinoinin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında tedaviyi tamamlayan 26 hastadan 21'inde (%80.7) tam düzelme, 5'inde (%19.2) kısmi düzelme saptamışlardır. Bu çalışmada 4. ayın sonunda hiçbir düzelme saptanmayan 4 (%9,5) hastada aylık hergün tam doz protokolüne geçilmiş, hastalarda ilacın kesilmesini gerektirmeyen düzeyde hafif yan etkiler gözlenmiştir (45).

Palmer ve ark. standart doz izotretinoin tedavisinin kesilmesinden hemen sonra relaps gözlenen erişkin hastalarda, haftada 1–2 gün, düşük doz izotretinoin tedavisinin uzun süreli kullanım sonuçlarını araştırmışlardır. Orta dereceli aknesi olan 8 erişkin hastaya, tedavi kesildikten sonra birkaç hafta içinde gelişen relapslar için, haftada bir ya da iki kez, 20 mg/gün izotretinoin önermişler ve relaps gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada lezyonların tekrarlamamasının hastaların psikolojisini olumlu yönde etkilediği ve maliyet açısından da uygun olduğu belirtilmiştir (46).

Amichai ve ark.'nın çalışmasında 23–42 yaş arasındaki 12 kadın hasta tam doz izotretinoin tedavisi ve sonrası 6 ay–2 yıl içinde gelişen relapslar için de haftada 20 mg. izotretinoin ile üç yıla ulaşan sürelerle tedavi edilmişler; bu çalışmada tedavi süresince relaps izlenmemiş ve yan etkiler de yok denecek kadar az oranda saptanmıştır (47).

Straudd ve ark. yaptıkları bir araştırmada izotretinoinin yeni bir formülasyonunu denemişler; tek doz 0.4 mg/kg/gün mikronize formu ile ikiye bölünmüş olarak uygulanan 1 mg/kg/gün izotretinoin tedavisini karşılaştırmışlar ve 20 hafta sonunda etkinlik açısından herhangi bir farklılık saptamamışlardır. Ayrıca bu tedavi ile mukokütanoz yan etkilerin ve hipertrigliserideminin nadir gözlendiği bildirilmiştir (31).

Sonuç olarak orta ve hafif dereceli aknede aralıklı izotretinoin tedavisi etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu hastalarda önerilen kümülatif doza ulaşamadığından rekürrens gelişimi açısından hastaların yakın takibi gerekmektedir.

Mikrokistik akneli ve jineko-endokrinolojik problemleri olan kadın hastalarda tedaviye direnç daha sıktır. Bu hastalarda antiandrojenik tedavi faydalı olabilir (4).

## **Yan Etkiler**

İzotretinoin tedavisinin en önemli yan etkisi teratojenite olduğundan gebelerde önerilmemektedir. Diğer yan etkiler ise genelde tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyecek boyutta saptanmaktadır. İzotretinoin tedavisiyle ilgili yan etkiler aşağıda açıklanmıştır (41).

**Teratojenite:** Vitamin A normal embriyo gelişimi için ihtiyaç duyulan ve insanların doğal yapısında bulunan bir molekül olmasına rağmen izotretinoin tedavisinin en ciddi yan etkisi teratojenik etkidir (48). Gebeliğin ilk üç ayında retinoik aside maruziyet spontan abortus ve ağır hayati tehlike arz eden konjenital malformasyonlara sebep olabilir (49).

**Mukokutanöz Yan Etkiler:** İzotretinoin tedavisinde görülen yan etkiler çoğunlukla mukokutanöz yan etkiler şeklindedir. Hastaların %90'ından fazlasında görülebilen en yaygın yan etki keilittir. Keilit doza bağımlıdır, genellikle tedavi edilebilir ve geriye dönüşlüdür (50). Keilitin olmaması durumunda tedaviye uyumsuzluk veya ilacın yetersiz absorpsiyonundan şüphe duyulmalıdır (51). Kserozis, dermatit, lokalize soyulma, deri atrofisi ve frajilitesi izotretinoin kullananların %50'sinden fazlasında ve en fazla tedavinin ilk ayında görülmüştür (50). Yaygın deri kserozisi ve atopi öyküsü olanlarda kaşıntı daha çok görülmektedir (52). Akciğer mukozasındaki kurumaya bağlı astım alevlenmesi görülebilir (35). Deri frajilitesinde ve vasküler proliferasyonda artış nedeni ile tedavi esnasında nadiren piyojenik granülom benzeri lezyonlar görülebilmektedir (53). Hastaların üçte birinde burun mukozasında kuruma ve burun kanaması görülebilmektedir. Kırılğan tırnak, ağız kuruluğu ve susama hissi gibi yan etkiler bildirilmiştir (50). Alopesi düşük oranlarda görülebilir. Kalıcı alopesi nadir olmasına rağmen uzun süreli izotretinoin tedavisi sonrası bildirilmiştir (54). İzotretinoin kullanımında görülen deri incilmesi ve saç dökülmesi gibi yan etkilerin ilacın kullanımı ile ortaya çıkan parsiyel biyotinidaz eksikliği ile ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir (55).

**Nöropsikiyatrik Yan Etkiler:** Mukokutanöz yan etkiler haricinde görülen en yaygın yan etki yorgunluk olarak rapor edilmiştir. Yorgunluk genellikle geçicidir ve tedavinin ilk zamanlarında görülür (50). Baş ağrısı ilaca bağlı olarak görülebilmekle birlikte tetrasiklin gibi beraberinde kullanılabilen diğer ilaçlara bağlı gelişebilecek psödotümör serebri nedeniyle de gelişebilir (51). İzotretinoin tedavisi sırasında nadiren geçici tinnitus gelişebilmektedir (56). İzotretinoin ve depresyon arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Bu ilişkiyi destekleyen çalışmaların (57) yanı sıra depresyon, intihar girişimi ve diğer psikiyatrik hastalıklarda artışın olmadığını savunan çalışmalar da vardır (58,59). Chia ve ark. izotretinoinin depresyona sebep

olmadığını, aksine akne de uygulanan geleneksel tedavilerin veya izotretinoin tedavisinin depresif semptomları azalttığını bildirmişlerdir (60).

**Kas ve İskelet Sistemi Üzerine Yan Etkiler:** İzotretinoin tedavisi alan hastalarda en sık görülen kas ve iskelet sistemi şikayeti özellikle ağır fiziksel egzersiz yapan ve travma öyküsü olanlarda görülen myalji ve artraljidir (52,61). Osteofit veya ön spinal ligament kalsifikasyonları (diffüz idiyopatik hiperosteozisi andıran) görülebilir. Bu değişiklikler ileri yaşlarda normal sekel olarak da görülebilmektedir. İzotretinoin bel ağrısı ve kas spazmına da sebep olabilir (50). Literatürde uzun süreli izotretinoin tedavisine bağlı genç hastalarda erken epifiz kapanması, kemik erimesi, kemik demineralizasyonu, kemik incilmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu etkiler genellikle doza bağımlıdır ve ilacın bırakılmasını takiben düzelir (61).

**Gözde Görülen Yan Etkiler:** İzotretinoin kullananların %30'unda anlamlı şekilde meibomian bezinin fonksiyonunun azalmış olmasına bağlı olarak kseroftalmi (kuru göz) görülebilir (50,51). Kontakt lens kullanım güçlüğü, görme netliğinde bozulma, blefarit, keratit, konjunktivit ve korneal ülserasyona neden olabilir. Korneal opasiteler genellikle önemsizdir ve ilaç kesiminden yaklaşık 2 ay sonra kaybolur (51). Gözde görülen yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmez ve genellikle geri dönüşümlüdür. Nadiren görülen azalmış karanlık adaptasyonu geri dönüşümsüzdür. Renkli görme kaybı ve kuru göz sendromu nadir olarak ve geri dönüşümsüz olarak bildirilmiştir (62).

Ekmekçi yaptığı araştırmada sistemik izotretinoin önerilen 64 hastanın gözyaşı fonksiyon testlerinde tedavi sırasında anlamlı değişiklikler ve göz kuruluşunda artış saptamıştır. Bu olgularda yapay gözyaşı preparatları kullanılmasının uygun olduğunu ve tüm göz bulgularının tedavinin kesilmesinden 1 ay sonra kaybolduğunu belirtmiştir (63).

**Gastrointestinal Yan Etkiler:** Hafif ve geri dönüşümlü transaminaz yükselmesinin eşlik ettiği kısa dönem karaciğer toksisitesi izotretinoin kullanan hastaların %15'inde görülür. Bu hastalarda tedavinin devamına rağmen izotretinoin tedavisiyle ilişkili kronik karaciğer toksisitesi ve mortalite bildirilmemiştir. Transaminaz yükselmesinin inflamatuvar barsak hastalıklarının alevlenmesiyle ilişkili olabileceği rapor edilmişse de destekleyen herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Yine de ilaç bu hasta grubunda kullanılırken dikkatli olunmalıdır (64).

**Kan Değerleri Üzerine Yan Etkiler:** İzotretinoin tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonları ve lipid profilinin düzenli kontrolü önerilir (41,65). Hastaların %25'inde ilk ay içerisinde geri dönüşümlü hafif-orta derecede hipertrigliseridemi (300–400 mg/dl) ve hiperkolesterolemi görülebilir. Özellikle hipertrigliseridemi öyküsü bulunan obez hastalarda tedavi boyunca hipertrigliseridemiye yatkınlık gözlenir (52,66). Beslenme tarzı değişikliği ve antilipidemik ajanlar tedavide etkindir. 500 mg/dl üzerindeki trigliserid değerlerinde pankreatit riskinden dolayı ilaç kesilmelidir (67).

İzotretinoin kırmızı ve beyaz kan hücreleri sayısında klinik açıdan anlamsız değişikliklere neden olabilir (51). Myalji ile birlikte kreatinfosfokinaz enzim düzeyinde yükselme de bildirilmiştir (68). Herhangi bir renal toksisiteye yol açmayan izotretinoin son dönem renal yetmezlikte bile rahatlıkla kullanılabilir (51).

Erdem ve ark. izotretinoin kullanan bir hastada rektal kanama geliştiğini, trombositlerin de önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler, fakat eritrosit ve lökositlerde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (69). Zane ve ark. ise izotretinoin tedavisi esnasında klinik olarak bir anormallikten şüphelenilmediği takdirde bu parametrelere rutin olarak bakılmasına gerek olmadığını bildirmişlerdir (66).

### **2.8.3. Diğer Tedavi Yöntemleri**

#### **2.8.3.1. Kimyasal Peeling**

Akne skarları ve akne sonrası gelişen hiperpigmentasyonun tedavisi için akne kontrol altına alındıktan sonra kimyasal peeling uygulanabilir (70). Peeling için kullanılan maddeler alfa hidroksi asitler (glikolik asit), salisilik asit ve triklorasetik asittir. Yağda çözüldüğü için suda çözünebilir glikolik asite göre yağ dolu foliküllere daha iyi penetre olan salisilik asit aynı zamanda antiinflamatuvar etkiye de sahiptir (14,71).

#### **2.8.3.2. Komedon Temizleme**

Komedonların boşaltılması işlemi hızlı sonuç alındığı için hastayı mutlu eder. Kapalı komedonların boşaltılması sırasında lokal anestezi gerekebilir. İğne uçlu koter veya lazerle açılan küçük bir delik komedon boşaltmak için kullanılabilir. Bu işlemlerle birlikte kullanılan topikal retinoidler de yeni komedonların gelişmesini önleyecek ve mevcut komedonları da azaltacaktır (14).

### **2.8.3.3. Fotodinamik Tedavi**

Akne tedavisinde çok önemli olduğuna inanılan ultraviyolenin sadece kısa süreli hızlı etki ettiği, uzun süreli kullanımının (özellikle UVA) komedon oluşumuna ve deri hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Fototerapi, *P. acnes*'i hedef alır. Hafif ve orta derecede aknesi olan hastalarda sınırlı dalga boylu ışınlarla tedavinin, örneğin mavi ışık (415 nm), karışık mavi ve kırmızı ışıkla tedavinin (415 ve 660 nm) 4–12 haftada akne lezyonlarının gerilemesini sağlayabildiği bildirilmiştir (72).

### **2.8.3.4. Kortikosteroidler**

Akne tedavisinde güçlü topikal kortikosteroidlerin kullanımı potansiyel yan etkilerinden (atrofi, papülopüstüler alevlenme, perioral dermatit, steroid rozasesi, rebound dermatit) dolayı sınırlıdır. Şiddetli akne (özellikle akne konglobata ve akne fulminans) kısa süreli kullanım (7–10 gün) faydalı olabilmektedir. Topikal steroidler, oral izotretinoin tedavisi sonrası oluşan piyojenik granülom benzeri lezyonların tedavisinde de kullanılır.

Oral kortikosteroidler ise şiddetli akne tedavisinde inflamatuvar lezyonların sayısını hızla azaltmak için tercih edilebilir. Püstüler ve hemorajik lezyonların azalması ağrıyı da azaltır. Akne fulminans tedavisinde oral kortikosteroidler oral antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılır. Gerileme olunca tedaviye oral izotretinoinle devam edilir. Oral steroid tedavisi adrenal hiperplazili hastalarda da faydalıdır (14).

İntralezyonel steroid 2 haftadan daha uzun süren, büyük inflamatuvar lezyonlarda uygulanabilirse de atrofik skar riski vardır. Bunu önlemek için kortikosteroid lezyonun tam merkezine ve eritemli alan beyazlaşana kadar verilmelidir (14).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Ocak 2004 – Eylül 2008 tarihleri arası Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği kayıtları taranarak akne tanısı almış hastaların dosya numaraları tespit edildi. Bu hastaların dosyaları arşivden alınarak sistemik izotretinoin önerilenler belirlendi. Dosyalarda kayıtlı bilgilerden hastaların yaş, cinsiyet, kilo, lezyon tipi (nodülokistik ve papülopüstüler) ve yerleşim yeri (yüz, gövde, yüz ve gövde), önerilen ilaç dozu, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 5. aylardaki total kolesterol, trigliserid, AST ve ALT değerleri, klinik başarı ve yan etkiler (keilit, cilt kuruluğu, burun kanaması, ellerde kuruluk-kaşıntı, başağrısı, yorgunluk-halsizlik, kas-eklem ağrısı, gözde yanma-batma, yüzde eritem ve deskuamasyon, fotosensitivite, tırnak batması), hangi ilacın (Zoretanin®, Roaccutane®) önerildiği, tedavi süreleri, hastaların ilacı bırakma nedenleri, nüks zamanı ve nüks şiddeti önceden hazırlanmış formlara kaydedildi. Bu veriler analiz edilerek sistemik izotretinoin tedavisinin güvenlik ve etkinliği ile oluşan klinik ve laboratuvar yan etkiler retrospektif olarak değerlendirildi.

#### **3.1. İstatistik**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Paired-Samples korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Ocak 2004 – Eylül 2008 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 28432 hastadan 3075'inin (%10.8) akne tanısı aldığı ve bunlardan 241'ine (%7.8) sistemik izotretinoin tedavisi önerildiği saptandı. Bu hastaların 112'sinin (%46.4) tedaviye düzenli devam etmeyerek tedaviyi tamamlamadığı görüldü (Tablo II). Tedavisini tamamlamayan hastaların 49'unun bilinmeyen sebeplerle kontrollere devam etmediği, 18'inin tedaviye kendi istekleriyle devam etmek istemedikleri, 45'inin de tedavi başlanmasına rağmen kontrollere hiç gelmedikleri belirlendi. Tedaviye devam etmek istemeyen 18 hastadan 2'sinde anksiyete artışı, 1'inde trigliserid yüksekliği (360 mg/dl), 2'sinde ALT yüksekliği (normal değer 2 katından az), 1'inde kas eklem ağrısı, 2'sinde baş ağrısı, 2'sinde tırnak batması olduğu ve 8 hastanın da ilacın yan etkilerinden korktuğu tespit edildi.

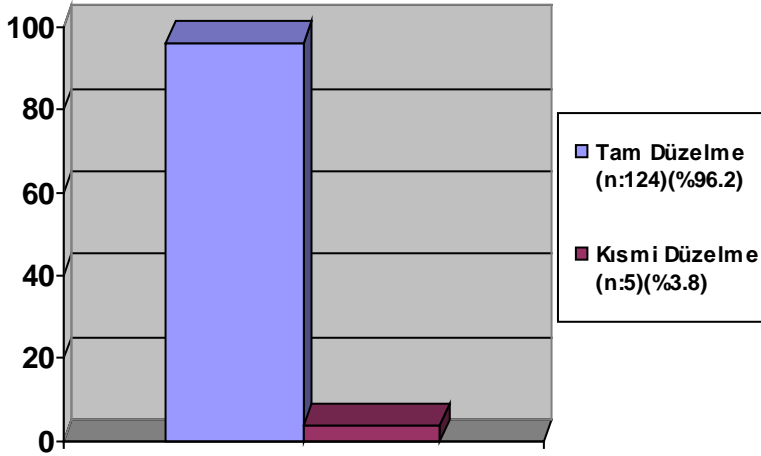
Ortalama total doza ulaşan ve akne lezyonları tamamen iyileşen hastalar tam düzelme ile tedaviyi tamamlamış olarak kabul edildi. Ortalama total doza ulaştığı halde lezyonları tam iyileşmeyen hastalar kısmi düzelme ile tedaviyi tamamlayan hastalar olarak kabul edildi. Tedaviyi tamamlayan 129 hastanın 124'ünde (%96.2) tam düzelme, 5'inde (%3.8) ise kısmi düzelme tespit edildi (Şekil I).

Tedaviyi tamamlayan 129 hastanın 50'si erkek, 79'u kadın ve yaş ortalamaları da  $20.96 \pm 8.50$  yıl idi. Kadın olguların yaş ortalaması  $21.50 \pm 4.48$  yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise  $20 \pm 6.40$  yıl olarak hesaplandı (Tablo II). Tedaviyi tamamlayan hastaların 112'sinin 25 yaş ve altında olduğu, 25 yaş üzeri hasta sayısının 17 ve bunlardan birisinin de 48 yaşında olduğu belirlendi (Şekil II).

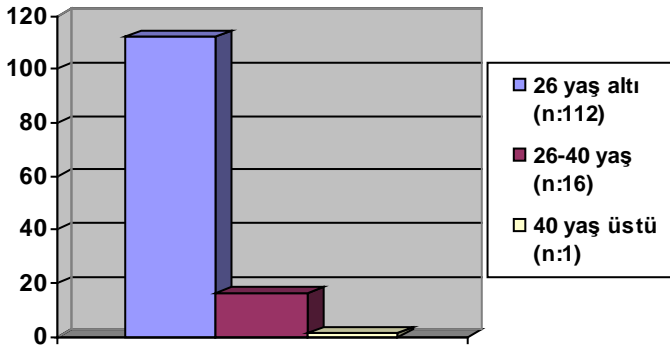
**Tablo II:** Hastaların demografik özellikleri ile tedavi, doz ve süreleri

	Tedaviyi Tamamlamayanlar	Tedaviyi Tamamlayanlar
Hasta Sayısı	112	129
Yaş	$21.66 \pm 5.32$	$20.96 \pm 8.5$
Cinsiyet (erkek/kadın)	60/52	50/79
Erkeklerin Ort. Yaşı (yıl)	$20.23 \pm 4.81$	$20.00 \pm 6.4$
Kadınların Ort. Yaşı (yıl)	$23.32 \pm 5.44$	$21.50 \pm 4.48$
Ort. Ağırlık (kg)	$61.08 \pm 10.83$	$60.19 \pm 11.7$
Ort. Tedavi Süresi (hafta)	$7.52 \pm 3.5$ (n:57)	$23.47 \pm 4.5$
Ort. Total Doz (mg/kg)	$37.22 \pm 17.98$ (n:57)	$113.73 \pm 22.4$





Şekil 1: Tedaviyi tamamlayan hastalarda klinik düzelme oranları



Şekil 2: Tedaviyi tamamlayan hastaların yaşa göre dağılımı

Akne lezyonlarının tedaviyi tamamlayan hastaların 107'sinde sadece yüzde (%83), 21'inde yüz ve gövdede (%16.2), 1'inde ise sadece gövdede (%0.8) yerleştiği saptandı. Hastaların 99'unda nodülökistik lezyonlar (%76.7), 30'unda ise papülopüstüler lezyonlar (%23.3) daha çoktu. Nodülökistik lezyonları ön planda olanlardan 43'ü erkek (%43.4) ve 56'sı kadın (%56.6), papülopüstüler lezyonların egemen olduğu hastaların ise 7'si erkek (%23.3) ve 23'ü kadın (%76.7) idi.

Hastalara ortalama  $23.47 \pm 4.5$  hafta süresince  $113.73 \pm 22.4$  mg/kg total ortalama dozunda sistemik izotretinoin tedavisi verildiği tespit edildi (Tablo II). Tedaviyi başarıyla

tamamlayan 129 hastadan 27'sinin (%21) tedaviden ortalama  $23.77 \pm 13.1$  ay sonra nüks nedeniyle tekrar başvurduğu görüldü. Bu hastaların 24'üne (%89) konvansiyonel akne tedavisi verilmiş, 3 hastaya (%11) ise yeniden izotretinoin tedavisi başlandığı belirlendi.

Tedaviyi tamamlayan hastalarda en sık görülen mukokutanöz yan etki 129 hastanın tamamında saptanan keilit idi. Diğer mukokutanöz yan etkiler ise 50 olguda cilt kuruluğu, 24 olguda burun kanaması, 41 olguda ellerde kuruluk-kaşıntı, 19 olguda gözde yanma-batma, 45 olguda yüzde eritem ve deskuamasyon, 3 olguda fotosensitivite, 4 olguda tırnak batması, 2 olguda gözde ışığa hassasiyet ve 2 olguda da saç dökülmesi şeklinde sıralandı. (Tablo III). Ayrıca hastaların 5'inde başağrısı, 4'ünde yorgunluk, 3'ünde kas-eklem ağrısı, 2'sinde depresyon ve 2'sinde de kabızlık görüldüğü tespit edildi (Tablo IV).

Tedaviyi tamamlayan 129 hastanın 114'ünün Roaccutane® ve 15'inin Zoretanin® isimli izotretinoin preparatını kullandığı tespit edildi. Zoretanin® isimli ilacı kullanan hasta sayısı Roaccutane® isimli ilacı kullanan hasta sayısından çok daha az olduğundan iki ilaç arasında klinik yan etkiler ve laboratuvar değerleri açısından istatistiksel karşılaştırma yapılmadı. İki ilaca ait klinik yan etkilerin sıklıkları Tablo III ve Tablo IV'de belirtildi.

**Tablo III:** Tedavi esnasında görülen mukokutanöz yan etkiler

<b>YAN ETKİ</b>	<b>Roaccutane® kullananlar (n:114)</b>	<b>Zoretanin® kullananlar (n:15)</b>	<b>Toplam (n:129)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Keilit</b>	114	15	129	100
<b>Cilt kuruluğu</b>	40	10	50	38.8
<b>Burun kanaması</b>	18	6	24	18.6
<b>Ellerde kuruluk-kaşıntı</b>	29	12	41	31.8
<b>Gözde yanma-batma</b>	13	6	19	14.7
<b>Yüzde eritem ve deskuamasyon</b>	40	5	45	34.9
<b>Fotosensitivite</b>	1	2	3	2.3
<b>Tırnak batması</b>	2	2	4	3.1
<b>Gözde ışığa hassasiyet</b>	2	-	2	1.6
<b>Saç dökülmesi</b>	2	-	2	1.6

**Tablo IV:** Tedavi esnasında görülen diğer yan etkiler

<b>YAN ETKİ</b>	<b>Roaccutane® kullananlar (n:114)</b>	<b>Zoretanin® kullananlar (n:15)</b>	<b>Toplam (n:129)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Baş ağrısı</b>	3	2	5	3.9
<b>Yorgunluk</b>	1	3	4	3.1
<b>Kas-eklem ağrısı</b>	2	1	3	2.3
<b>Depresyon</b>	2	-	2	1.6
<b>Kabızlık</b>	-	2	2	1.6

Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı ve 5. ayı sonunda bakılmış olan serum trigliserid, total kolesterol, AST ve ALT düzeyleri Tablo V, VI ve VII'de belirtildi. Trigliserid düzeylerinin tedavinin 1. ayı sonunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği (Tablo V), 3. ay ile 1. ay sonu karşılaştırıldığında ise daha düşük istatistiksel anlamlılıkta olmakla birlikte yükselmenin sürdüğü saptandı (Tablo VI). Ancak tedavinin 5. ayı ile 3. ayı sonu trigliserid değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı görüldü (Tablo VII).

**Tablo V:** Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı sonu serum trigliserid, total kolesterol, AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Tedavi Öncesi</b>		<b>1. Ay Sonu</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>Ort. değer</b>	<b>n</b>	<b>Ort. değer</b>	
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	129	85,09±49,71	129	98,00±57,64	0,00
<b>Total Kolesterol (mg/dl)</b>	129	146.97±31.22	129	157.60±35.84	0.00
<b>AST (U/L)</b>	129	20.32±4.66	129	22.80±6.67	0.00
<b>ALT (U/L)</b>	129	35.57±8.24	129	35.53±9.82	0.95

Total kolesterol düzeylerinin tedavinin 1. ayı sonunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği tespit edildi (Tablo V). Bununla birlikte 1. ve 3. ay sonundaki total kolesterol değerlerindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo VI). Tedavinin 3. ve 5. ayı sonundaki total kolesterol değerlerindeki değişim de istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (Tablo VII).

AST düzeylerinin tedavinin 1. ayı sonunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği belirlendi (Tablo V). Bununla birlikte 1. ve 3. ay sonu ile 3. ve 5. ay sonu

AST değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farkın olmadığı görüldü (Tablo VI ve Tablo VII).

**Tablo VI:** Tedavinin 1. ayı ile 3. ayı sonu trigliserid, total kolesterol, AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

	1. Ay Sonu		3. Ay Sonu		p
	n	Ort. değer	n	Ort. değer	
Trigliserid (mg/dl)	129	98,00±57,64	129	108,02±63,64	0,02
Total Kolesterol (mg/dl)	129	157.60±35.84	129	160.74±38.93	0.20
AST (U/L)	129	22.80±6.67	129	23.02±5.38	0.72
ALT (U/L)	129	35.53±9.82	129	35.58±10.19	0.95

ALT düzeylerinde tedavi öncesi dönemle 1. ay sonu, 1. ay ile 3. ay sonu ve 3. ay ile 5. ay sonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo V, Tablo VI ve Tablo VII)

**Tablo VII:** Tedavinin 3. ayı ile 5. ayı sonundaki trigliserid, total kolesterol,AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

	3. Ay Sonu		5. Ay Sonu		p
	n	Ort. değer	n	Ort. değer	
Trigliserid (mg/dl)	116	108,00±63,6	116	109,20±69,5	0,65
Total kolesterol (mg/dl)	116	160.2±38.1	116	158.3±34.4	0.40
AST (U/L)	116	23.1±5.3	116	23.6±8.4	0.41
ALT (U/L)	116	35.8±9.8	116	35.7±10.2	0.15

## 5. TARTIŞMA

Adolesan çağda en sık görüldüğünden dolayı halk arasında ergenlik sivilceleri olarak da adlandırılan akne, her iki cinsi de tutan ve adolesan çağın yanısıra neonatal, infantil, puberte öncesi ve erişkin dönemlerde de görülebilen kozmetik bir sorundur (2,3). Retrospektif olan bu çalışmamızda Ocak 2004 – Eylül 2008 döneminde kliniğimizde sistemik izotretinoin tedavisini tamamlayan akne olgularından 50'sinin (%38.7) erkek, 79'unun (%61.3) ise kadın olduğu belirlendi. Her iki cinsten olguların yaş ortalaması  $20.96 \pm 8.5$ , kadın olguların yaş ortalaması  $21.5 \pm 4.48$  ve erkek olguların yaş ortalaması ise  $20 \pm 6.4$  yıl olarak hesaplandı ve her iki cins arasında anlamlı yaş farkı olmadığı saptandı. Olgulardan 112'sinin yaşı 26'dan az, 16'sının yaşı ise 26 ve üzerinde idi. Bir olgunun yaşının ise 48 olduğu görüldü.

Olgularımızın yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı literatürle uyumludur. Aknenin kadınlarda 14–17, erkeklerde ise 16–19 yaş grubunda en yüksek sıklıkta görüldüğü, olguların sadece %8'inde lezyonların 25 yaş üzerinde de devam ettiği bildirilmektedir. Erkeklerin %1'inde, kadınların ise %5'inde 40 yaş ve sonrasında akne lezyonları saptanabilmektedir (2).

Akne lezyonlarının olgularımızdan 107'sinde yalnız yüz, 21'inde yüz ve gövde, 1'inde ise sadece gövdede yerleştiği tespit edildi. Benzer olarak literatürde de akne lezyonlarının en sık yüzde, daha az olarak da sırt ve göğüs bölgesinde yerleştiği bildirilmektedir (2). Genç erkeklerde yüz daha fazla tutulurken, ileri yaşlarda ise sırt bölgesi daha fazla etkilenmektedir (2,5). Olgularımızdan 99'unda nodülökistik lezyonlar (%76.7), 30'unda ise papülopüstüler lezyonlar (%23.3) ağırlıkta idi. Cinsiyete göre değerlendirmede ise erkek hastaların 43'ünde nodülökistik (%86), 7'sinde papülopüstüler (%14); kadın hastaların ise 56'sında nodülökistik (%70.8), 23'ünde papülopüstüler (%29.2) lezyonların egemen olduğu görüldü. Bilindiği üzere erkeklerde nodülökistik akne kadınlara göre nispeten daha fazla görülmekte ve bunun kadınların kozmetik kaygılar yüzünden tedavi için daha erken başvurmaları ve bundan dolayı lezyonların nodülökistik evreye ilerlemeyişlerine bağlı olabileceği değerlendirilmektedir (2). Nitekim kliniğimizde de sistemik izotretinoinle tedavi edilen olgulardan %61.2'si kadın olduğu gibi, aynı zamanda papülopüstüler lezyonun egemen olmasına karşın birinci derecede nodülökistik akne önerilen sistemik izotretinoin önerdiğimiz kadın hasta oranı (%29.1) da erkek hasta oranından (%14) fazla idi.

Araştırmamızda tam süreli sistemik izotretinoin tedavisi ile olgularımızdan %96.2'sinde (124/129) tam düzelme, %3.8'inde ise (5/129) kısmi düzelme elde edildiği belirlendi ve bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görüldü. Al-Khawajah'ın çalışmasında 16–35 hafta süreyle  $0.6–0.75$  mg/kg/gün dozunda isotretinoin ile tedavi edilen (ort. kümülatif doz  $75–146$  mg/kg) 262 akneli olgudan %90.4'ünde tam düzelme, %3.8'inde ise kısmi

düzelme bildirilmiştir (73). Erdem ve ark.'nın çalışmasında 50 akneli olgu başlangıç dozu 0.5–1 mg/kg/gün, süre 14–26 hafta ve total kümülatif doz 75–110 mg/kg olacak şekilde izotretinoinele tedavi edilmiş; %90 olguda tam, %10 olguda ise kısmi düzelme saptandığı bildirilmiştir. Sarıcaoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise 21 nodüler/nodülökistik akneli olguya 0.5–1 mg/kg dozunda, ort. kümülatif doz 100 mg/kg olacak şekilde izotretinoinele tedavisi uygulanmış ve %90.47 oranında tam düzelme bildirilmiştir (74).

Araştırmamızda olgularımıza ort. 23.47±4.5 hafta süreyle 113.73±22.4 mg/kg ort. total dozunda izotretinoinele verildiği ve başlangıç izotretinoinele dozumuzun tedaviyi tamamlayan olgulardan 3'ünde 1–1.5 mg/kg/gün, 126'sında ise 0.5–1 mg/kg/gün olduğu saptandı. Akneli hastalarda izotretinoinele tedavi için günümüzde önerilen doz günde 0.5–2 mg/kg'dır (41). Bu tedavide süreden çok kümülatif doz önemli bulunmaktadır. Kümülatif dozun en az 120 mg/kg olmasının relaps riskini en aza indirdiği ve en iyi uzun dönem remisyon sağladığı bildirilmektedir (4).

Kümülatif ve günlük dozun relaps oranında önemli bir rolü vardır. Günlük 0.5 mg/kg dozunda uygulanan tedavi protokolünde relaps %39 iken 1 mg/kg/gün dozunda uygulanan tedavi protokolünde relaps oranı %22 olarak bildirilmiştir (24). Çalışmamızda tedaviyi tamamlayan 129 hastadan 27'sinin (%21) tedaviden yaklaşık 23.77±13.1 ay sonra nüks nedeniyle tekrar başvurduğu tespit edildi. Bunlardan 24'üne konvansiyonel akne tedavisi verilmiş, 3 hastaya ise yeniden izotretinoinele tedavisi başlanmış idi. Nüks görülen olguların ortalama kümülatif dozu 112 mg/kg idi. Layton ve ark. benzer doz rejimi (ort. toplam doz 120 mg/kg) uyguladıkları 88 olgunun tümünde en az %85 düzeyinde klinik iyileşme bildirmişlerdir. Bu çalışmada bildirilen nüks oranı %39 olup, nükslerin çoğunun izotretinoinele tedavisinden sonraki ilk 3 yıl içinde geliştiği ifade edilmiştir (75).

Çalışmamız dahilindeki olgularda tedaviyi sonlandıracak düzeyde şiddetli mukokutanöz yan etki gözlenmedi. Keilit %100, cilt kuruluğu %38.8, yüzde eritem ve deskuamasyon %34.9, ellerde kuruluk-kaşıntı %31.8, burun kanaması %18.6, gözde yanma-batma %14.7, tırnak batması %3.1, fotosensitivite %2.3, gözde ışığa hassasiyet %1.6 ve saç dökülmesi de %1.6 oranında tespit edildi (Tablo III). Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (50,51,52,53). İzotretinoinele tedavisinde görülen yan etkiler çoğunlukla mukokutanöz yan etkiler şeklindedir. İzotretinoinele temel etkisi sebace bezlerin hacminde ve sebum üretiminde azalma olduğundan en sık ve doza bağımlı olarak ortaya çıkan yan etkisi deri ve mukozalarda oluşan kuruluktur. Kuruluk genellikle tedavi edilebilir ve geriye dönüşlüdür. Olguların %90'ından fazlasında görülebilen en yaygın yan etki keilittir. Kserozis, dermatit, lokalize soyulma, deri atrofisi ve frajilitesi izotretinoinele kullananların %50'sinden

fazlasında ve en fazla tedavinin ilk ayında görülmüştür. Hastaların üçte birinde burun mukozasında kuruma ve burun kanaması görülebilmektedir. Kırılgan tırnak, ağız kuruluğu ve susama hissi gibi yan etkilere de neden olabileceği bildirilmiştir (50). Alopesi düşük oranlarda görülebilir (54).

Çalışmamızda olguların 5'inde (%3.9) baş ağrısı, 4'ünde (%3.1) yorgunluk, 3'ünde (%2.3) kas-eklem ağrısı, 2'sinde (%1.6) depresyon ve 2'sinde de (%1.6) kabızlık olduğu tespit edildi (Tablo IV). Nöropsikiyatrik sistem, kas ve iskelet sistemi üzerine olan bu yan etkilerin tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek boyutta olmadığı değerlendirildi. İzotretinoin tedavisi alan hastalarda en sık görülen kas ve iskelet sistemi şikayeti özellikle ağır fiziksel egzersiz yapan ve travma öyküsü olanlarda myalji ve artraljidir (52,61). Kas ve iskelet sistemi üzerine olan etkisinden dolayı olguların %15-20'sinde kas ve eklem ağrısı görülebilmektedir. Halsizlik ve yorgunluğun %5-7, baş ağrısının %10-15 oranında görüldüğü bildirilmektedir (50,53).

Chia ve ark.'nın çalışmasında izotretinoinin depresyona sebep olmadığı, aksine geleneksel akne tedavileri ve izotretinoinin depresif semptomları azalttığı saptanmıştır (60). Jick ve ark. ise 20895 akneli olguyu retrospektif olarak incelemişler ve bunların 1/3'ünde gelişen depresyon ve intihar girişiminin hem oral antibiyotik tedavisi hem de izotretinoin kullanan grupta eşit olduğunu bildirmişlerdir (58). Çıkım ve ark. tarafından yapılan 94 olguluk bir çalışmada depresyon gelişen 1 (%1) hasta haricinde, diğer tüm hastalarda tedavinin sonunda anksiyete şikayetlerinde gerileme gözlenmiştir. Depresyon gelişen 1 hastanın tedavisi ise sonlandırılmıştır (76).

Araştırmamızda trigliserid değerlerinin tedavi öncesi kontrol değerlerine göre tedavinin 1. ayı sonunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği saptandı. Üçüncü ay sonu ile 1. ay sonu karşılaştırıldığında daha düşük bir istatistiksel anlamlılıkta yükselmenin devam ettiği, ancak 5. ay sonu ile 3. ay sonu karşılaştırıldığında ise anlamlı artış olmadığı belirlendi (Tablo V, Tablo VI ve Tablo VII). Benzer şekilde tedavinin 1. ayı sonundaki total kolesterol değerlerinin de tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği, ancak 3. ay sonu ile 1. ay sonu ve 5. ay sonu ile 3. ay sonu karşılaştırıldığında anlamlı artış olmadığı görüldü (Tablo V, Tablo VI ve Tablo VII). Tüm bu lipid düzeyi artışlarının tedavinin devamını etkileyecek derecede olmadığı değerlendirildi. Trigliserid yükselmesi izotretinoinin en sık görülen biyokimyasal yan etkisidir. Zane ve ark. 13772 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %44'ünde trigliserid, %31'inde total kolesterol seviyelerinde artış saptamışlardır (66). Çıkım ve ark. tarafından 94 akneli olguya 0.5-1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin verilmiş; %8.5 olguda trigliserid artışı tespit edilmiştir. Trigliserid düzeylerindeki

yükselmeler izotretinoin dozunun azaltılması ve önerilen diyet tedavisi ile 1–2 ay içerisinde normale gelmiş ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir (76).

Coşkun'un 40 hastayı kapsayan çalışmasında sistemik izotretinoin ve asitretin tedavisinin serum lipid düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Kolesterol ve trigliserid serum düzeylerinin retinoid kullanımına bağlı olarak arttığı görülmüştür. Serum lipid düzeylerinin kilogram başına alınan izotretinoin dozundan belirgin olarak etkilendiği, özellikle 0.4 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ortalama total dozun lipid değerleri üzerine etkisinin anlamsız olduğu ve verilen günlük doz yüksekliğinin bu etkiden sorumlu olduğu değerlendirilmiş, bu etkiden korunmak için uzun süreli düşük doz retinoid tedavisi önerilmiştir (77). Yapılan değişik çalışmalarda da izotretinoin tedavisiyle birlikte kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselmeler olabileceği bildirilmiştir (50,65,66,78). Berstad ve ark. çalışmalarında 60 hastaya 20 hafta süreyle 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin vermişler ve trigliserid değerlerinde %17 yükselme saptamışlardır (79). Lestringant ve ark. 0.2–1.6 mg/kg/gün dozunda izotretinoin verdikleri 104 hasta ile yaptıkları çalışmada, 6. haftada trigliserid ve kolesterol değerlerinde anlamlı artma olduğunu rapor etmişlerdir (80).

Amichai ve ark.nın çalışmasında 0.3–0.4 mg/kg/gün dozunda 6 ay izotretinoin tedavisi uygulanan 638 hastanın %4.2'sinde lipid parametrelerinde normal değerlerin %20 üzerinde artış bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %4.8'inde karaciğer enzimlerinde normal değerlerin 2 katının altında yükselme tespit edilmiştir (81). Ghalamkarpour ve ark. 83 hastayı kapsayan 0.5 mg/kg/gün izotretinoinle 6 ay süreli çalışmalarında karaciğer enzim seviyelerinde ve kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını, trigliserid düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler olduğunu bildirmişlerdir (82).

Araştırmamızda tedavinin 1. ayı sonundaki AST değerlerinin tedavi öncesi kontrol değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği, ancak 3. ay sonu ile 1. ay sonu ve 5. ay sonu ile 3. ay sonu karşılaştırıldığında anlamlı artış olmadığı belirlendi (Tablo V, Tablo VI, Tablo VII). ALT düzeylerinde ise tedavi boyunca istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (Tablo V, Tablo VI, Tablo VII). Hafif ve geri dönüşümlü transaminaz yükselmesinin eşlik ettiği kısa dönem karaciğer toksisitesi izotretinoin kullanan hastaların %15'inde görülmesine rağmen tedavinin devamıyla beraber izotretinoin tedavisiyle ilişkili kronik karaciğer toksisitesi ve mortalite bildirilmemiştir (66,83).

Retinoidlerin neden olduğu karaciğer hasarı akut toksik olay sonucu ortaya çıkar. Retinoidlere bağlı karaciğer toksisitesi en az izotretinoinde görülmüştür (65). İzotretinoin tedavisi sırasında hastaların yaklaşık %20'sinde serum transaminazlarında geçici yükselmeler



olabilir. Şiddetli veya kalıcı karaciğer toksisitesi %1'den azdır (83). İzotretinoin tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testi değişiklikleri ile ilgili çalışmaların bir kısmında hiçbir farklılık olmadığı rapor edilirken, bir kısmında da 1. ay sonunda özellikle AST düzeylerinde artış saptanabildiği bildirilmektedir (2,44,50,51). Karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler daha çok AST ve ALT'de ortaya çıkmaktadır. Bu testlerdeki yükselmeler genellikle normalin üst sınırına kadar olmakta ve normali geçen değerlerin çok az olduğu bildirilmektedir. Tedavi öncesinde karaciğer enzim değerleri normal olan hastalarda karaciğer toksisitesi oluşma ihtimali daha düşüktür (65).

Michaelsson ve ark. yaptıkları çalışmada 90 hastaya 3 ay süre ile 0.5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin vermişler ve ilk 3 ayda AST ve ALT değerlerinde anlamlı artışlar saptamışlardır. Bir hastada AST, 2 hastada ALT değerinin normalin üstüne çıktığını ve anormal AST ve ALT değerlerinin nadir olduğunu belirtmişlerdir (84). Schulips ve ark. da 28 hastaya 0.5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin vermişler ve AST ile ALT değerlerinde anlamlı yükselmeler saptamışlardır (85). Barth ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 200 hastaya 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin verilmiş ve karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik görülmediği rapor edilmiştir (65).

Olgularımızdan tedaviyi tamamlayan 129 hastanın 114'ünün Roaccutane® ve 15'inin Zoretanin® isimli izotretinoin preparatını kullandığı tespit edildi. Zoretanin® kullanan hasta sayısı Roaccutane® kullanan hasta sayısından çok daha az olduğundan iki ilaç arasında klinik yan etkiler ve laboratuvar değerleri açısından istatistiksel karşılaştırma yapılmadı. Ancak klinik yan etkilerin nisbi oranları karşılaştırıldığında Zoretanin® kullanan hastalarda klinik yan etkilerin daha yüksek oranda görüldüğü saptandı (Tablo III ve Tablo IV). Bu konuda doğru bir yargıya varmak için geniş ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Bununla birlikte her iki ilacın aynı etken maddeyi içermelerine karşın diğer içeriklerinde farklılık olmasının bu durumda katkısı olabileceği değerlendirilebilir. Roaccutane® yardımcı madde olarak titan dioksit ve kantaksantin, Zoretanin® ise DL-alfa-tokoferol, bütillendirilmiş hidroksi anisol, disodyum edetat, titanyum dioksit, ponceau 4R (cochineal red A) ve siyah demir oksit içermektedir.

**Sonuç olarak;** kliniğimizde sistemik izotretinoin ile tedavi edilen akneli olgularda tedavinin genel olarak oldukça başarılı olduğu ve bu olgularda tam süreli izotretinoin tedavisine engel olacak boyutta lipid artışı ve karaciğer toksisitesi ile karşılaşılmadığı görülmüştür. Total kolesterol, trigliserid ve AST düzeylerinde tedavinin ilk aylarında görülebilen yükselmelerin takip eden aylarda aynı şekilde sürmediği belirlendiğinden pratik olarak tedavinin ilk aylarındaki yükselmelerin hekimleri telaşa düşürmemesi gerektiğini söyleyebiliriz. Her şeye rağmen tedavi boyunca bu parametrelerin takip edilmesi ihmal edilmemelidir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Dreno B, Poli F; Epidemiology of acne, **Dermatology** 2003; 206:7–10.
2. Cunliffe WJ, Simpson NB: Disorders of the sebaceous glands (Eds Burns T, Breathnach NC, Cox N, Griffiths C). **Rook's Textbook of Dermatology**, 7th edition, Blackwell Science, London, 2004; 43:15–75.
3. Tüzün Y, Dolar N; Güncel akne tedavisi, **Dermatose** 2004;4:220–9.
4. Habif TP: **Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy**. 4th edition, Mosby, New York, 2004, 162–92.
5. Strauss JS, Thiboutot DM: Diseases of the sebaceous glands (Eds Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Fitzpatrick TB). **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**, 5th edition, McGraw-Hill, New York; 1999, 769–84.
6. Auffret N; What's new concerning the pathophysiology of acne?, **Ann Dermatol Venerol** 2003; 130:5–10.
7. Thiboutot DM; Acne: an overview of clinical research findings, **Dermatol Clin** 1997; 15:97–109.
8. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini P: **Dermatology**, 2th edition, Mosby, Edinburgh, 2003, 531–45.
9. Bergfeld WF, Odom RB; New perspectives on acne, **Clinician** 1996; 12:4.
10. Erkin G, Boztepe G; Akne vulgaris, **Hacettepe Tıp Dergisi** 2004; 35:207–11.
11. Tan HH; Antibacterial therapy for acne, **Am J Clin Dermatol** 2003; 4:307–14.
12. Farrar M, Ingham E; Acne: inflammation, **Clin Dermatol** 2004; 22:380–4.
13. Wolf R, Matz H, Orion E; Acne and diet, **Clin Dermatol** 2004; 22:387–93.
14. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, et al; Management of acne: Report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne, **J Am Acad Dermatol** 2003; 49:1–37.
15. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al; Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes, **Proc Natl Acad Sci USA** 2002; 99:7148–53.
16. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al: **Dermatology**, 2th edition, Springer-Verlag, Berlin, 2000, 1051–81.
17. Jansen T, Romiti R, Plewig G, et al; Disfiguring draining sinus tracks in a female patient, **Pediatr Dermatol** 2000; 17:123–5.
18. Oskay T, Bostancı S; Akne skarlarının tedavisi, **T Klin Dermatoloji** 2000; 10:44–50.
19. Leyden JJ; Acne vulgaris is a multifactorial disease, **J Am Acad Dermatol** 2003; 49:199.

20. Thiboutot D; New treatments and therapeutic strategies for acne, **Arch Fam Med** 2000; 9:179–87.
21. Leyden JJ; A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris, **J Am Acad Dermatol** 2003; 49:200–10.
22. Krautheim A, Gollnick HP; Acne: topical treatment, **Clin Dermatol** 2004; 22:394–407.
23. Swanson JK; Antibiotic resistance of Propionibacterium acnes in acne vulgaris, **Dermatol Nurs** 2003; 15:359–62.
24. Haider A, Show JC; Treatment of acne vulgaris, **JAMA** 2004; 292:726–35.
25. Warner GT, Plasker GL; Clindamycin/benzoyl peroxide gel a review of its use in the management of acne, **Am J Clin Dermatol** 2002; 3:349–60.
26. Akhovan A, Bershos S; Topical acne drugs, **Am J Clin Dermatol** 2003; 4:473–92.
27. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP; Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports, **Cutis** 1996; 57:20–35.
28. Leyden JJ; Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne, **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2001; 15:51–5.
29. Katsambas A, Papakonstantinou A; Acne: systemic treatment, **Clin Dermatol** 2004; 22:412–18.
30. Eady A, Gloor M, Leyden JJ; Propionibacterium acnes resistance: A world wide problem, **Dermatology** 2003; 206:54–6.
31. Zouboulis CC, Piquero-Martin J; Update and future of systemic acne treatment, **Dermatology** 2003; 206:37–53.
32. Shaw JC; Acne: effects of hormones on pathogenesis and management, **Am J Clin Dermatol** 2002; 3:571–8.
33. Thiboutat D; Endocrinological evaluation and hormonal therapy for woman with difficult acne, **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2001; 15:57–61.
34. Torma H; Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids, **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:143–9.
35. Lowenstein EJ; Isotretinoin mode S.M.A.R.T.<sup>TM</sup> and Simple, **Cutis** 2002; 70:115–20.
36. Almond-Roesler A, Blume-Peytavi U, Bissan S, et al; Monitoring of isotretinoin therapy by measuring plasma levels of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin, **Dermatology** 1998; 196:176–81.
37. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC; Current use and future potential role of retinoids in dermatology, **Drugs** 1997; 53:358–88.

38. Rolmann O, Vahlquist A; Oral isotretinoin (13-cis retinoic acid) therapy in severe acne drug and vitamin A concentrations in serum and skin, **J Invest Dermatol** 1986; 86:384–9.
39. Akyol M, Özçelik S; Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin, **Am J Clin Dermatol** 2005; 6:175–84.
40. Reis C; Oral retinoids in the treatment of acne, **Dermatol** 2006; 1:173–5.
41. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PCM, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey, **Dermatology** 1997; 194:351–7.
42. Kunyetz RA; A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions, **Skin Therapy Lett** 2004 ;9:1–4.
43. Chivot M, Midoun H; Isotretinoin and acne a study of relapses, **Dermatologica** 1990; 180:240–3.
44. Goulden V, Clark SM, Mcgeown C, Cunliffe WJ; Treatment of acne with intermittent isotretinoin, **Br J Dermatol** 1997; 137:106–8.
45. Kaymak N, İter N; Hafif ve orta dereceli aknede intermitant izotretinoin tedavisinin etkinliği, **Gazi Medical Journal** 2004; 15:127–31.
46. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG; Microdose isotretinoin, **Br J Dermatol** 2000; 143:205–6.
47. Amichai B; Long-term mini-doses of isotretinoin in the treatment of relapsing acne, **J Dermalol** 2003; 30:572.
48. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H; Safety of vitamin A: recent results, **Int J Vitam Nutr Research** 1998; 68:411–6.
49. Lammer EJ, Chen DT, Hour RM, et al. Retinoic acid embryopathy, **N Engl J Medicine** 1985; 313:837–41.
50. McClane J; Analysis of common side effects of isotretinoin, **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:188–94.
51. Ellis CN, Krach KJ; Uses and complications of isotretinoin therapy, **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:150–7.
52. Leyden JJ; The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations, **J Am Acad Dermatol** 1998; 39:45–9.
53. Türel A, Oztürkcan S, Sahin MT, Türkdogan P; A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma, **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2003; 17:609–11.
54. Goulden V, Laytan AM, Cunliffe WJ; Long-term safety of isotretinoin as a treatment of acne vulgaris, **Br J Dermatol** 1994; 131:360–3.

55. Kulaç M, Kahraman A, Karaca Ş, Serteser M; İzotretinoin tedavisinin serum biyotinidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi, **Türkderm** 2007; 41:90–2.
56. Laytom AM, Hughes BR, Hull SM, et al; Seborrhoea an indicator for poor clinical response in acne patients treated with antibiotics, **Clin Exp Dermatol** 1992; 17:173–5.
57. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J; An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin, **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:515–9.
58. Jick SS, Kremars HM, Scaramozza CV; Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide, **Arch Dermatol** 2000; 136:1231–6.
59. Cohen J, Adoms S, Patent S; No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort, **Can J Clin Pharmacol** 2007; 14:227–33.
60. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfriad E; İzotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne, **Arch Dermatol** 2005; 141:557–60.
61. DiGiovanna JJ; Isotretinoin effects on bone, **J Am Acad Dermatol** 2001; 45: 176–82.
62. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R; Oculer side effects possibly associated with isotretinoin usage, **Am J Ophthalmol** 2001; 132:299–305.
63. Ekmekçi D: Akne vulgarisli olgularda izotretinoin kullanımının gözyaşı fonksiyon testlerine etkisi (Uzmanlık tezi), Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Türkiye, 2005.
64. Godfrey KM, James MP; Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease, **Br J Dermatol** 1990; 123:653–5.
65. Barth JM, Macdonald-Hul SP, Mark J, et al; Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests, **Br J Dermatol** 1993; 129:704–7.
66. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM; A population based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris, **Arch Dermatol** 2006; 142:1016–22.
67. Ertam I, Alper S, Unal I; Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? **J Dermatolog Treat** 2006; 17:214–6.
68. Stein RH, Lebowhl M; Acne therapy: clinical pearls, **Sem Cutan Med Surgery** 2001; 20:184–9.
69. Erdem T, Karakuzu A, Özdemir Ş, Akdeniz N, et al; Nodüler ve nodülökistik akne de izotretinoin, **T Klin Dermatol** 1999; 9:75–8.
70. Ditre CM; Glycolic acid peels, **Dermatol Ther** 2000; 13:165–72.
71. Dreno B; Acne: physical treatment, **Clin Dermatol** 2004; 22:429–33.

72. Cunliffe WJ, Goulden V; Phototherapy and acne vulgaris, **Br J Dermatol** 2000; 142:973–8.
73. Al-Khawajah MM; Isotretinoin for acne vulgaris, **Int J Dermatol** 1996; 35:212–5.
74. Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş, Alpakut Ş; Akne vulgaris tedavisinde isotretinoinin klinik etkisi, **T Klin Dermatoloji** 1998; 8:24–8.
75. Layton AM, Knaggs II, Taylor J, et al; Long term result of isotretinoin therapy, **Br J Dermatol** 1993; 129:292–6.
76. Çıkım AÇ, Seyhan M; Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin etkinliği ve yan etkileri, **Türkderm** 2008; 42:51–5.
77. Coşkun BK; Retinoid tedavisinin ateroskleroz gelişimine etkisi, **Fırat Tıp Dergisi** 2004; 9:54–8.
78. McCarter TL, Chen YK; Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy, **Am J Gastroenterol** 1992; 87:1855–8.
79. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al; Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne, **N Engl J Med** 1985; 313:981–5.
80. Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH; Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol, **Int J Dermatol** 1997; 36:859–62.
81. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH; Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris, **J Am Acad Dermatol** 2006; 54:644–6.
82. Ghalamkarpour F, Nasiri S; Isotretinoin in treatment of acne: Its efficacy, side effects, and recurrence rate of disease, **Archives of Iranian Medicine** 2006; 9:228–30.
83. Saurat JH; Side effects of systemic retinoids and their clinical management, **J am Acad Dermatol** 1992; 27:23–8.
84. Michaelsson G, Vahlquist A, Mobacken H, et al; Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne, **Acta Derm Venereol** 1986; 66:144–8.
85. Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S, Michas T, Tsakiris S; Elevated plasma homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne, **Int J Dermatol** 2001; 40:33–6.