

**AKNE TEDAVİSİNDE ORAL YOLLA UYGULANAN İZOTRETİONİN
KULLANIMINA BAĞLI GENOTOKSİSİTENİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serkar KOÇOĞLU

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
TEMMUZ-2019**

**AKNE TEDAVİSİNDE ORAL YOLLA UYGULANAN İZOTRETİONİN
KULLANIMINA BAĞLI GENOTOKSİSİTENİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serkar KOÇOĞLU

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

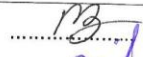
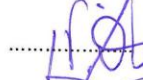
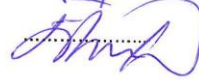
**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ebru DERİCİ EKER**

**MERSİN
TEMMUZ-2019**

ONAY

Serkan KOÇOĞLU tarafından Dr. Öğr. Üyesi Ebru DERİCİ EKER danışmanlığında hazırlanan "Akne Tedavisinde Oral Yolla Uygulanan İzotretionin Kullanımına Bağlı Genotoksisitenin Araştırılması" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Nazan BERGİŞADİ	
Üye	Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ebru DERİCİ EKER	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..25/07/2019...tarih ve ..2019/343..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Bahadır TAŞDELEN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgelerin akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversiteden başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi' ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' Works.
- I used all of the referred Works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

...../

İmza/ Signature

Serkan KOÇOĞLU

ÖZET

Akne Tedavisinde Oral Yolla Uygulanan İzotretionin Kullanımına Bağlı Genotoksisitenin Araştırılması

Akne vulgaris, 11-23 yaş arası populasyonun yaklaşık % 85'ini etkileyen pilosebace birimide multifaktöriyel kökenli bir enflamatuvar hastalıktır. Hayatı tehdit edici bir durum göstermemesine rağmen, psikolojik ve fiziksel etkileri nedeniyle sosyal fobiye ve depresyona neden olabilmektedir. İzotretinoin, A vitamini türevi retinoidlerden biridir ve 25 yıldan uzun süredir orta ve ağır akne vakalarında kullanılmaktadır. Genotoksisite, DNA yapısı ve kromozomlardaki genotoksik maddelerin neden olduğu hasarı kapsayan bir ifadedir.

Bu çalışmanın amacı, akne vulgaris tedavisinde oral yoldan kullanılan izotretinoinin, genotoksisitenin en önemli biyobelirteçlerinden biri olan mikronükleus sıklığı üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Deney grubu, 20-23 yaşları arasında, akne tanısı alan ve en az 3 ay boyunca izotretinoin kullanan 30 kadından, kontrol grubu ise benzer özellikleri olan izotretinoin kullanmayan bireylerden oluşmaktaydı. Tüm gruplardan bukkal smear örnekleri alındı ve mikronükleus testi yapıldı. Deney grubunda, mikronükleus sıklığı 109.4 ± 13.84 , kontrol grubunda ise 96.2 ± 10.13 olarak saptandı. Deney ve kontrol grubunda mikronükleus sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.026$).

Sonuç olarak akne tedavisinde izotretinoin endikasyonunun daha titizlikle yapılmasının hasta, yakınları ve toplum sağlığı açısından oldukça önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Anahtar Sözcükler: Akne, İzotretinoin, Genotoksisite, Mikronükleus testi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ebru DERİCİ EKER, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

Investigation of Genotoxicity Caused by Oral Isotretinoin Use in Acne Treatment

Acne vulgaris is an inflammatory disease with a multifactorial origin in the pilosebaceous unit affecting approximately 85% of the population aged 11-23 years. Although it does not present a life-threatening condition, it can cause social phobia and depression due to its psychological and physical effects. Isotretinoin is one of vitamin A-derived retinoids and has been used in moderate and severe acne cases for more than 25 years. Genotoxicity is an expression covering the damage caused by genotoxic substances in DNA structure and chromosomes.

The aim of this study was to investigate whether isotretinoin used orally in the treatment of acne vulgaris has an effect on micronucleus frequency which is one of the most important biomarkers of genotoxicity. The experimental group consisted of 30 women aged 20-23 years who were diagnosed with acne and used isotretinoin for at least 3 months, and the control group consisted of individuals who did not use isotretinoin with similar properties. Buccal smear samples were taken from all groups and micronucleus test was performed. In the experimental group, the micronucleus frequency was 109.4 ± 13.84 . In the control group, the micronucleus frequency was 96.2 ± 10.13 . The difference between the experimental and control groups in terms of micronucleus frequency was found to be statistically significant ($p=0.026$).

As a result, it is emphasized that isotretinoin indication should be done more carefully in the treatment of acne and it is very important for the patient, relatives and public health.

Keywords: Acne, Isotretinoin, Genotoxicity, Micronucleus test

Advisor: Asst. Prof. Ebru DERİCİ EKER, Mersin University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Mersin.

TEŞEKKÜR

Eęitimim süresince ve bu tezin oluşma aşamasında daima yanımda olup bilgisini, tecrübesini, bilimsel desteğini, sabrını ve anlayışını eksik etmeyen değerli hocam ve danışmanım Sn. Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN'e ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Ebru DERİCİ EKER'e,

Bu çalışma için kıymetli bilgilerinden faydalandığım ve laboratuvar olanaklarından faydalanmamızı sağlayan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Ve son olarak bu günlere gelmemde en büyük desteği sağlayan aileme teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Akne	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.4. Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler	5
2.1.5. Klinik Özellikler ve Sınıflandırma	7
2.1.6. Komplikasyonlar	10
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.8. Ayırıcı Tanı ve Prognoz	11
2.1.9. Tedavi	11
2.1.9.1.Topikal Tedavi	12
2.1.9.2. Sistemik Tedavi	16
2.1.9.3. Diğer Tedavi Yöntemleri	27
2.2. Genotoksisite	28
2.2.1. Genetik Toksisite Testlerinin Kullanım Alanları	28
2.2.2. Genetik Toksisite Testleri	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM	34
3.1. Kullanılan Cihazlar, Kimyasal ve Cam Malzemeler	34
3.2. Mikronükleus Analizi Yöntemi	34
4. BULGULAR	36
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	38
KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ	42

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Akne şiddetinin sınıflandırılması	8
Tablo 4.1. Deney ve kontrol gruplarındaki MN dağılımı	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Sol gözde pitoz	26
Şekil 2.2. Mikrognati, düşük ve malforme kulak kepçesi	26
Şekil 2.3. Yarık damak	26
Şekil 2.4. Hasarsız DNA (a) ve hasarlı DNA taşıyan nükleusların (b) Comet testi	30
Şekil 2.5. a) Binükleer hücre b) Binükleer hücre içinde mikronükleus	32
Şekil 2.6. Oral bukkal mukoza epitel hücrelerinde oluşan mikronükleuslar	33
Şekil 4.1. Tüm gruplardaki MN Frekansı dağılımı	37



KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
AV	Akne vulgaris
P.acnes	Propionibacterium acnes
KA	Kromozom anormallikleri
KKD	Kardeş kromatit değişimi
MN	Mikronükleus
DHT	5 α -dihidrotestosteron
UV	Ultraviyole
RAR	Retinoik asit reseptör
RXR	Retinoid X reseptör
NF-IL6	İnterlökin 6'nın nükleer faktörü
AP-1	Aktivatör protein 1
SHBG	Seks hormon bağlayan globulin
LH	Luteinizan hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
OKS	Oral kontraseptifler
MSSA	Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
CPK	Kreatin kinaz
CD3	Yüzey farklılaşma antijenleri 3
CD4	Yüzey farklılaşma antijenleri 4
ICAM-1	Hücrelerarası adezyon molekülü-1

1.GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), 11-23 yaş aralığındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen pilosebase birimde çok faktörlü kökene sahip olan, inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Yaşamı tehdit eden bir durum sergilememekle birlikte psikolojik ve fiziksel etkileri sebebiyle sosyal fobi ve depresyona sebep olabilmektedir (1). AV lezyonlarının gelişiminde sebum sekresyon artışının, pilosebase kanalda keratinizasyon artışının, folliküler bakteriyel kolonizasyonun ve inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (1,3,4,5,6). Kullanılan tedaviler bu faktörleri etkilemeye yönelik olmalıdır. Özellikle şiddetli olgularda skar oluşumunu önlemek amacıyla erken dönemde etkili sistemik tedavilerin kullanılması gereklidir (1).

Sık görülmesi ve genel olarak yüzde yerleşmesi nedeniyle, aknenin tedavisi oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde topikal, sistemik, cerrahi ve kozmetik gibi birçok tedavi yöntemi vardır. Tıbbi tedavilerin vücudun florasını bozması, direnç gelişimi oluşturması, uzun sürmesi, yan etkilerinin çok olması ve ilaç etkileşimlerine neden olabilmesi gibi yan etkilerinin olması açısından kritiktir (7).

İsotretinoin, A vitamini türevi retinoidlerden biri olup orta ve şiddetli AV olgularında 25 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır (1). Aknenin patogenezindeki en önemli etiyolojik faktörlerin tümüne karşı etki gösterebilen tek tedavi ajanıdır (1,2,6,8). İsotretinoin'in, sebum salınımını, komedon oluşumunu, deride *Propionibacterium acnes* (*p. acnes*) kolonizasyonunu azaltması yanında özellikle anti-inflamatuvar etkinlik de gösterdiği bilinmesine rağmen bu etkilerini hangi mekanizma ya da mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği net olarak açıklanamamaktadır (1).

İsotretinoin AV'de etkili bir ajan olmasının yanında birçok yan etkileri bulunmaktadır. Deride kuruma, epidermiste duyarlılık; dudaklarda kuruma, gözlerde kuruma, farenks mukozasının kuruması, burun mukozasında kuruma, baş ağrısı, miyalji ve artralji, plazmada trigliseridlerin, glukozun, serum transaminazların ve kolesterolün yükselmesi, hematüri ve proteinüri, trombositopeni, trombositoz, nötropeni, ve anemi; nadir olarak duygu durum değişiklikleri, aknenin alevlenmesi fulminan akne, alerjik deri reaksiyonları ve aşırı duyarlılık, alopesi; çok nadir olarak bulantı, enflamatuvar barsak hastalığı, ishal, selim intrakraniyel hipertansiyon, konvülsiyonlar, kırıklık, uyuşukluk, lenfadenopati, terlemede artma, hiperürisemi, serum kreatinin konsantrasyonunda artma ve glomerülonefrit, hepatit, tendonit, kemik değişiklikleri, görme bozuklukları, kontakt lenslere toleransın azalması ve keratit, işitme bozukluğu, deri ve mukozalarda Gram-pozitif bakteri enfeksiyonları, alerjik vaskülit ve granülamatöz lezyonlar, paronişi, hirsutizm, tırnak distrofisi, deride hiperpigmentasyon, ışığa duyarlılık (9). İsotretinoin gebelerde genotoksik etkisinden dolayı teratojendir.

Genotoksisite, genotoksik maddelerin DNA yapısında ve kromozomlarda yarattığı hasarları kapsayan bir ifadedir. Bu hasarlar kromozomlardaki yapısal/sayısal bozukluklar, gen mutasyonları, DNA eklentileri ve zincir kırıkları şeklinde olabilmektedir. Oluşabilecek bu genetik hasarlar ise kanser, doğumsal anomaliler, yaşlanma, infertilite ve multifaktöriyel hastalıklara sebep olabileceği için karsinojen ve mutajen maddelerin saptanarak risklerinin minimuma indirilmesi, özellikle halk sağlığı açısından çok önemlidir (10).

Genotoksisitesi belirlenmek istenen maddelerin mutajenik ve karsinojenik potansiyellerini saptamak için çeşitli test yöntemleri geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan genotoksisite testleri Ames testi, Comet testi, Kromozom anormallikleri (KA) testi, Kardeş kromatit değişimi (KKD) testi ve Mikronükleus (MN) testidir (10). Çalışmamızda kullandığımız MN testi, kolay uygulanabilir olması ve kısa sürede sonuç vermesi açısından en yaygın kullanılan yöntemler arasındadır.

Bu çalışmada akne vulgaris tedavisinde oral olarak kullanılan isotretinoinin, genotoksisitenin en önemli biyolojik belirteçlerinden biri olan mikronükleus frekansına etkisi olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Akne

2.1.1. Tanım

Akne kıl folikülü ve foliküle bağlı yağ bezlerinde oluşan, çok faktörlü kökene sahip kronik inflamatuvar bir hastalıktır (8). Genellikle puberte civarında başlar (11). Bir süre devam eder sonra spontan iyileşme eğilimi gösterir. Bazı durumlarda iyileşme 30-35 yaşlarına kadar gecikebilmektedir (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Başlıca adölesan dönemde görülmekle birlikte neonatal, infantil, prepubertal ve erişkin gibi sebace bezlerin aktif olduğu dönemlerde de görülebilir (13,14). Aknenin kızlarda 13-16 yaş, erkeklerde 15-18 yaş arasında sıklığının arttığı bildirilmiştir (8,13). Aknenin ayrıca erkeklerde daha sık ve şiddetli olduğu bilinmektedir (15). Toplumun yaklaşık % 80'i hayatının bir döneminde akne vulgaris ile yaşamak zorunda kalır (16). Yaşamı tehdit edici bir durum oluşturmamakla birlikte özellikle adölesan dönemindeki fiziksel ve psikolojik etkileriyle sosyal fobiye neden olabilmektedir (1).

2.1.3. Etyopatogenez

Akne vulgarisin nedeni günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte birçok faktörün etkili olduğu öne sürülmektedir (2). Etyopatogenezinde temel olarak dört faktör rol oynar:

1. Sebace bezlerin hiperplazisi ve sebum üretiminde artış
2. Foliküler hiperkeratinizasyon (Anormal folliküler keratinizasyon)
3. Bakteriyel proliferasyon
4. İnflamasyon (3,4,5,6).

1. Artmış sebum üretimi: Sebum, monoglisericid, diglisericid ve triglisericidler, yağ asitleri, skualen, balmumu esterleri ve diol esterlerinden oluşan zengin bir salgıdır ve *P. acnes* için uygun çoğalma ortamı yaratır (4). Akneli bireylerde diğerlerine göre daha fazla sebum üretimi vardır, sebace foliküllerin genişliği ve sebace bezlerdeki lobüllerin sayısı da fazladır (3). Akne şiddeti de sebum üretimi ile genellikle doğru orantılıdır. Sebace bezlerin hücre yüzeylerinde androjen

reseptörleri bulunur. Sebum yapımını artıran testosteron metaboliti 5 α -dihidrotestosteron (DHT) akne oluşumunu kolaylaştırır. 5 α -redüktaz testosteronu DHT'ye dönüştürür, akneli olgularda testosteronun DHT'ye dönüşmesi aknesi olmayan kişilerden 30 kat daha fazladır (5).

2. Foliküler Hiperkeratinizasyon (Anormal folliküler keratinizasyon): Anormal folliküler keratinizasyon, aknenin temel lezyonu olan komedon oluşumuna neden olmaktadır (4,17). Normal bir folikülde keratinositler lümene hücreler halinde dökülür sonra da atılır. Akne ise keratinositler proliferasyon almış ve monofilamanlarla paketlenmiş yoğun yağ damlacıkları şeklindedir. Akne lezyon çıplak gözle görülemeyen mikrokomedon olarak başlar (3). Folikül kanalının üst kısmındaki tıkanma ile alt kısımda üretilen sebum birikir ve aknenin öncü lezyonları mikrokomedonlar oluşur (7). Keratinositler arasındaki adezyon artışları ve duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu komedogenez esnasında görülen ana değişikliklerdir (4). Zamanla folikül, yağ, hücre artıkları ve bakteri ile dolar, açık ve kapalı komedonlar belirginleşir. *P. acnes* kolonizasyonu da oluşursa inflamatuvar lezyon belirir (3). Anormal deskuamasyon akne lezyonlarında erken oluşur ve keratinositlerin proliferasyonuna ve anormal diferansiyasyonuna bağlıdır. Bu mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla beraber lipid kompozisyonu, androjenler, lokal sitokinlerin rollerinin olduğu bilinmektedir (3,4).

3. Bakteriyel Proliferasyon: *P. acnes*, folliküler mikroflorada en fazla bulunan, normal şartlarda patojenik olmayan bir organizmadır (4). *P. acnes*, aknenin nedeni değildir yalnız hastalığın inflamatuvar etkisinin tetikleyicisidir (3). Aknesi olan adölesanlarda normal popülasyona göre çok daha yüksek oranlarda *P. acnes* saptanmıştır ancak derideki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti genellikle ilişkili değildir (4).

P. acnes, folikül kanalında kolonize olup burada nasıl çoğaldığı açık değildir ancak bu hareketsiz bakterinin folikülde kolonizasyonu inflamasyonu başlatır (3).

4. İnflamasyon: Akne gelişiminde immünolojik ve inflamatuvar faktörler çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla rol almaktadır (4). Akne lezyonları genellikle mikrokomedon şeklinde başlayıp komedojenezisin başlaması sebum içeriğinin değişmesi ve muhtemelen linoleik asit miktarının artmasına bağlanmaktadır. CD 4 lenfositler folikül duvarını tutar, bölgeye nötrofiller gelir kanalın rüptüre olmasıyla lipidler, korneositler ve bakteriler dermise ekstravaze olur. Sitokinler inflamasyonda stimulan rol oynarlar (3).

2.1.4. Akne Oluşumunu Etkileyen Diğer Faktörler

➤ Genetik Faktörler

Anne ya da 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).

Akneli hastaların birçoğunda serum androjen seviyesi normal olduğu için, genetik olarak androjen reseptörü veya 5 α -reduktaz enzim seviyesinde ya da aktivitesindeki değişikliğin akneye neden olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra X kromozomu q11-12 bölgesinde androjen reseptör geni bulunduğu ve bu genin aktivasyonu yaş, cinsiyet, genetik özelliklere göre değiştiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (7).

➤ Premenstrüel Siklus ve Gebelik

Akne vulgarisli kadın hastalarda menstrüel dönemden 2-7 gün öncesinde akne lezyonlarında artış görülebilmektedir. Menstrüel siklus boyunca akne artışını açıklayacak bir sebum üretimi değişikliği saptanmamıştır (2). Pilosebase epitelin su içeriğinin artması sonucu follikülün tıkanmasının, bu artışa neden olduğu düşünülmektedir (1). Gebelikle akne arasındaki ilişki kesin değildir bazı çalışmalar gebelikte aknenin düzeldiğini öne sürerken bazı çalışmalar da kötüleştiğini bildirmektedir (15).

➤ Hiperhidroz

Sıcak ve nemli ortamlarda yaşayan ya da çalışanların %15'inde terleme ile birlikte akne lezyonlarında artış görülebilmektedir (2). Terleme, sıcak ve nemli ortam folliküler tıkanmaya neden olarak akne lezyonlarını artırabilmektedir (1).

➤ Stres

Birçok hasta stresli dönemlerde akne şikayetlerinin arttığından yakınmaktadır (2). Stresin hipotalamus aracılığıyla hipofiz bezinden salınan hormonlar üzerinden sebace bezi etkileyebileceği, ayrıca periferik sinirlerden substance P salınımını artırarak lipogenez üzerinde uyarıcı etki göstererek akne alevlenme yapabileceği düşünülmektedir (1).

➤ **Meslek**

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

➤ **Diyet**

Akne vulgarisli hastaların bir kısmı yüksek glisemik diyet ve yağlı yiyecekler ile akne lezyonlarında alevlenme olduğunu belirtse de yapılan çalışmalarda diyet ile akne arasında net bir ilişki gösterilememiştir (4).

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 düşünülmektedir (2).

➤ **İlaçlar**

Bazı ilaçlar akne artışlarına neden olmakta ya da akne benzeri lezyonlar gözlenmektedir. Kortikosteroidler, anabolik hormonlar, lityum, tüberküloz ilaçları bunların arasında sayılabilir (12).

➤ **Travma**

Basınç, sürtünme, ovalama gibi travmatik olaylar aknenin alevlenmesine yol açabilmektedir. İrritasyonun IL-1 α aracılığıyla mikrokomedon ve dolayısıyla akne oluşumunu uyardığı düşünülmektedir.

➤ **Kozmetikler ve nemlendiriciler**

Halojenli hidrokarbonlar, yağlı veya oklüzif özellikteki kozmetikler (kakao yağı, lanolin, stearil alkol, butil stearat, izopropil miristat, oleik asit) komedojenik etki gösterebilmektedir.

➤ **Ultraviyole (UV)**

Akne vulgarisli hastaların bir kısmı doğal güneş ışınıyla akne lezyonlarında gerileme olduğunu belirtse de bu durum yapılan çalışmalarda kanıtlanamamıştır. Suni UV'nin akne lezyonlarını artırma bakımından doğal radyasyon ve PUVA'dan daha etkili olduğu düşünülmektedir, ayrıca UV radyasyon, sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir (4).

Akne patogenezinde rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılması tedavi açısından kritiktir (3).

2.1.5. Klinik Özellikler ve Sınıflandırma

Akne, sebace foliküllerince yoğun olan deri bölgelerini etkilemektedir (4). Genel olarak akne vücudun en büyük ve en fazla miktarda sebace bezlerinin bulunduğu yüz ve daha az sıklıkta boyun, göğüs, sırt ve kolların üst kısımlarında yerleşir (5,14,17). Yağlı cilt akne hastalarında belirgin ve sık gözlenen bir bulgudur (2). Saçlı deri bu hastalığa katılmaz (15).

Akne lezyonları polimorfizm gösterir. Lezyonlar; noninflamatuvar (mikrokomedon ve komedon) ve inflamatuvar (püstül, papül, nodül, kist) olarak ikiye ayrılır (1). Hastalığın gidişatı sırasında bu lezyonlardan biri baskın olabilir. Temel olarak baskın olan lezyona göre komedonal akne, papülo püstüler akne veya kistik akne şeklinde isimlendirilir. Kistik lezyonların büyüklüğü dermal inflamasyona bağlıdır (15).

Noninflamatuvar lezyonlar: Mikrokomedonlar, normal görünümlü deride, en erken gelişen, aknenin öncül lezyonları olarak kabul edilmektedirler. Mikrokomedonlardan ise açık ve kapalı komedonlar gelişmektedir (1). Kapalı komedonlar beyazımsı görünümleri nedeniyle beyaz komedon olarak da adlandırılır (5). Genişlemiş, tıkaçlı follikül kapalı komedonu oluşturur. İyi aydınlatma altında ve hafifçe derinin gerilmesiyle görülebilen 1-2 mm boyutlarında sert, soluk papüllerdir. Klinik olarak görünen orifisleri yoktur. İnflamatuvar lezyonların potansiyel öncülleri olarak kabul edilirler. Melanin sebebiyle koyu pigmentli komedonal içerik folliküler orifisin genişliğinin artması sonucu deri yüzeyine porlar şeklinde açılarak açık komedonu oluşturur (1).

İnflamatuvar lezyonlar: Genellikle *P. acnes*, bazen de *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus* ile kolonize olmuş foliküler epitelyumdaki inflamasyona bağlı, spongiozis ve rüptür sonucunda meydana gelirler (7). Komedonun dermise açılması ile oluşur, püstüller, pürülan ve yüzeysel dermal infiltrat içerirler ve birkaç gün içinde skar bırakmadan iyileşirler. Papüller, derin dermal inflamatuvar reaksiyonlar sonucu oluşurlar, iyileşmeleri uzun zaman alır ve bazen skar bırakarak iyileşirler. Nodüller ve kistler aknenin en ağır lezyonlarıdır ve şiddetli skara neden olabilirler. Atrofik ve hipertrofik skar görülebilir. Lezyonlar iyileşirken eritemli ve hiperpigmente olmuş maküller geliştirebilirler. Seboreik dermatit sıklıkla akne ile birliktelik gösterir, ancak iki hastalık arasında bir bağ kurulamamıştır (1).

Akne tedavisinde kullanılacak ilaçların seçiminde birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar lezyonların şiddeti, hastalığın süresi, geçmişte ve halen uygulanan tedavilere yanıt, nedbe oluşumu ve postinflamatuvar pigmentasyona yatkınlıktır. Tedavi, hastadaki lezyonların tipine ve şiddetine göre ayarlanmalıdır (5).

Akne şiddetini belirlemek amacıyla pek çok derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu amaçla lezyonların sayılması ya da fotoğraflanması gibi değişik yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Tüm akne lezyonlarının gözle görülememesi nedeniyle fotoğraflamanın lezyonların ayırımını net olarak yapamadığı görüşü hakimdir. Akne derecelendirmesinde, baskın olan lezyonun gözlenmesi, inflamasyon olup olmaması ve etkilenen alan genişliğinin tahmini gibi birçok özelliğe dikkat edilmesi gerekir (1).

Akne şiddetini belirleyen 25 değişik yöntem tanımlanmıştır. Çoğu sınıflandırma 'hafif, orta şiddette ya da şiddetli' şeklindedir. Bunun dışında 1-4, 0-10 gibi skorlar da kullanılmıştır. Lehmann ve ark. akne şiddeti sınıflamasının standardizasyonu için Çizelge 2.1'deki kriterleri oluşturulmuş, yine de hastanın durumuna göre yaklaşımda bulunulmasını önermişlerdir (5).

Tablo 2.1. Akne şiddetinin sınıflandırılması

Şiddet	Kriter
Hafif akne	<20 komedon ya da <15 inflamatuvar lezyon ya da toplam lezyon sayısı <30
Orta şiddette akne	20-100 komedon, ya da 15-50 inflamatuvar lezyon ya da toplam lezyon sayısı 30-125 arasında.
Şiddetli akne	>5 kist ya da toplam komedon sayısı >100 ya da toplam inflamatuvar lezyon sayısı >50 ya da toplam lezyon sayısı >125

1982'de Allen ve Smith tarafından oluşturulan ve "Allen-Smith Skalası" olarak bilinen sayısal derecelendirme sistemi, Akneyi şiddetine göre sınıflandıran ve tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir.

Allen-Smith Skalası:

Grade 0: Yalnızca dikkatli incelemede birkaç komedon ve papül vardır.

Grade 2: Yüzün yaklaşık 1/4'ü tutulmuştur. Sıklıkla küçük papül ve komedonlar görülür. Nadiren püstül ve büyük papüller de olabilir.

Grade 4: Yüzün yaklaşık 1/2'si tutulmuştur. Küçük papüller, büyük veya küçük komedonlar, ayrıca nadir püstül ve büyük papüller vardır.

Grade 6: Yüzün 3/4'ü papül ve büyük, açık komedonlarla kaplıdır. Çok sayıda püstül bulunur.

Grade 8: Lezyonlar tüm yüzü kaplamıştır ve çoğunluğu inflamatuvardır (1).

Diğer akne tipleri

➤ **Akne Konglobata**

Aknenin ileri derecedeki inflamatuvar şeklidir. Komedonlar, nodüller, kistler, drene olan sinüsler olarak görülür. Aşırı skarlı iyileşme gösterir. Nadir görülen bir akne formudur genellikle erişkin dönemde başlar (1).

➤ **Akne fulminans**

Sistemik semptomların eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur, nadir görülür. Daha çok 13-16 yaş arasındaki adolesan erkekleri etkilemektedir. Başlangıçta hafif-orta şiddette olan akne lezyonları aniden inflamatuvar, ağrılı, hemorajik krutlu, sızıntılı plaklar şeklini almaktadır. Yüz, boyun, göğüs, sırt ve kolları etkilemektedir ve ülsere lezyonlar sıklıkla skar bırakarak iyileşmektedir (4).

➤ **Neonatal ve infantil Akne**

Neonatal akne, sağlıklı yeni doğanların %20'sinden fazlasında 2. hafta ile 3. ay arasında görülür. Özellikle burun sırtı ve yanakta, küçük inflame papüller tipiktir (7). 1-3 ay içinde kendiliğinden geriler. Maternal ve hiperaktif neonatal adrenal bez kaynaklı androjenlerin sebace bezleri uyarmasının etiyojide etkisi olduğu düşünülmektedir. İnfantil akne ise geç infantil dönemde ortaya çıkar, lezyonlar sayıca fazla ve daha dirençlidir. İnfantil akneye, gonadlardan erken androjen salınımının yol açtığı düşünülmektedir (1,15).

➤ **Kontakt Akne**

Bitkisel ve madeni yağlar, vazelin, lanolin, oleik asit ve benzeri komedojenik ajanlar akneye yatkın kişilerde komedon oluşumunu başlatabilir. Pomad aknesi, yağlı saç preparatlarının alın ve yanaklarda kapalı komedon grupları oluşturması sonucu gelişen ve daha sıklıkla siyahilerde görülen bir kontakt akne şeklidir. Mesleki akne, petrol, katran ve madeni yağlar gibi endüstriyel maddelerin yüz ve gövdede akneiform erüpsiyonlara neden olduğu bir kontakt akne tipidir. Klor aknesi ise mesleki bir aknedir ve toksik klorlu hidrokarbonlara maruz kalma sonucu meydana gelir (1).

➤ **Akne Ekskoriye**

Bu tip akne daha çok genç kızlarda görülmekle birlikte herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ekskoriasyonlar, yüzdeki akne lezyonlarının sıkılması, kopartılması sonucu ortaya çıkar. Özellikle psikiyatrik sorunu olan hastalarda görüldüğünden tedavide psikolojik destek de önemlidir (1,15).

➤ **İlaç Aknesi**

Halojen içeren sedatifler ve ekspektoranlar, lityum, fenitoin, izoniazid, etionamid, rifampisin, azotiopurin ve siklosporin akneiform döküntüye neden olabilmektedir. Steroid akne, gövde, omuz ve kollarda, eritemli papül ve püstüllerden oluşan monomorfik bir akneiform erüpsiyondur. Sistemik steroid tedavisinde genellikle ilk 1-2 hafta içinde ortaya çıkabilir, güçlü topikal steroidler de steroid aknesi oluşturabilirler (1).

➤ **Akne mekanika**

Pilosebace birime tekrarlayan mekanik travmalar sonucu ortaya çıkan bir akne formudur. Kıyafetlerin (yaka, kemer) veya spor malzemelerinin (kask, omuz yastığı) kullanımıyla ortaya çıkabilmektedir (4, 15).

➤ **Yüzün solid ödemi ve akne**

Morbihan hastalığı olarak da bilinen bu tip akne nadir görülmektedir. Klinik olarak yüzün orta kısmında yumuşak doku şişliğine eşlik eden eritem ve akne ile karakterizedir (4).

2.1.6. Komplikasyonlar

Tüm akne lezyonları klinik olarak gerilerken geçici maküler eriteme neden olabilmektedirler. Özellikle koyu pigmentli hastalarda inflamasyon sonrası oluşan hiperpigmentasyon aylarca devam edebilmektedir (4). Orta ve daha sık olarak şiddetli akne olgularında skarlaşma görülebilir. Aknede en sık görülen skar tipi atrofik skardır, burada zımbayla delinmiş gibi görüntü oluşturan çukurcuklar bulunur. Hipertrofik skarlaşma daha azdır ve zamanla iyileşme eğilimindedir. Skarlar çoğunlukla omuz ve sırt görülür. Ayrıca kapalı komedon görünümü veren küçük, yumuşak papüler skarlar da oluşabilir. Bunlar perifoliküler elastik doku harabiyetine bağlı olarak gelişen anetodermal cepleşmelerdir (1).

Akne vulgaris, psikososyal etkisi olan bir hastalıktır. Aknesi olan adölesanların yaklaşık %30-50'sinde depresyona kadar gidebilen psikolojik etki görülmüştür (4).

Yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar çok nadir olarak görülen akne komplikasyonlarıdır (1).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Akneli hastada laboratuvar bulguları hiperandrojenizmi olan olgular ve şiddetli akne durumları dışında dışlanabilir. Şiddetli akne formlarında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı,

lökositoz, proteinüri, ve anemi görülebilir. Etkin tedaviye rağmen tekrarlayan aknesi olan bir kadın hastada, adet düzensizliği, hirsutismus, erkek tipi alopesi, trunkal obezite, akantozis nigrikans ve libido artışı da mevcutsa mutlaka overyal veya adrenal tümörler, polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksiklikleri araştırılmalıdır (2).

Sebase bezleri stres ile artan adrenal steroidler etkileyerek akne lezyonlarının şiddetlenmesine sebebiyet verebilirler. Akneli hastalarda alınan kortikotropin sonrası lezyonlarda ve üriner glukokortikoid düzeylerinde artış olması adrenal steroidlerin rolünü desteklemektedir (4).

İnflamatuvar lezyonların baskın olduğu olgularda bazen lökositoz ve akut faz reaktanlarında yükselme olabilir. Anaerobik kültür yapıldığında sıklıkla *P. acnes*, daha az olarak da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilebilmektedir. Şiddetli olgularda *P. acnes*'e karşı oluşan antikor seviyelerinde belirgin artış görülebilmektedir (1).

2.1.8. Ayırıcı Tanı ve Prognoz

Tek tip elementer lezyonun hakim olduğu klinik olguların görülmesine rağmen, genellikle birden fazla elementer lezyonun varlığı ile akne vulgaris tanısı kolayca konur (8). Akne nadiren başka hastalıklarla karışabilmektedir. Akne aestivalis, akne rozasea, perioral dermatit, follikülit, sifiliz, lupus miliaris disseminatus faciei, piyoderma fasiyale, sarkoidozun mikropapüler lezyonları, akne ekskoriye, Behçet hastalığı ve akneiform ilaç erüpsiyonları ile ayırımı yapılmalıdır (1). En çok karıştığı hastalıklar; follikülit, rozasea ve peroral dermatittir, ancak bu hastalıklarda komedon olmaması ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktadır (4).

Akne skarları; hidroa vaksiniforme, ulerythema ofirojenez, keloidal akne, porfiria kutanea tardanın neden olduğu skarlara benzeyebilir (1).

Akne prognozu iyi olan bir dermatolojik hastalıktır ancak seyri sırasında meydana gelebilecek skarlar estetiği bozabilir ve buna bağlı olarak psikolojik bozukluklar meydana gelebilir (15).

2.1.9. Tedavi

Akne vulgarisin tedavisinde uygulanan standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır (2). Tedavide topikal ve sistemik ajanların kullanımı, kombine tedavi ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur (5). Hastaya uygulanacak tedavi hastanın detaylı incelenmesi neticesinde ortaya çıkan sonuçlara göre belirlenmektedir. Hastanın cinsiyeti, yaşı, mesleği, hayat tarzı, 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 bir fizik muayene yapılır ve gerekirse laboratuvar tetkikleri gözden geçirilir. Tüm bu bilgiler eşliğinde aknenin şiddeti, lezyon tipi, hastalığın psikolojik etkileri ve hastalığın kaynağına göre uygulanacak tedavi şeması ortaya çıkar (2).

Tedavide hedef lezyon sayısı ve şiddetini azaltmak ve skar gelişimini engellemektir. Genellikle hafif akneli hastalarda topikal tedaviler yeterliyken, orta ve şiddetli lezyonu olanlarda topikal ve sistemik tedavilerin kombine kullanımı gerekmektedir (4). İz bırakan nedbe dokusu oluşumunu önlemek için akne tedavisine erken dönemde başlanması önerilir (9).

Tedavide kullanılan topikal ve sistemik ilaçlar akne etyopatogenezinde rol oynayan faktörlerle ilişkili olarak 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 (2, 4, 8, 15).

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

2.1.9.1 Topikal Tedavi

Akne tedavisinde etken madde kadar kullanılan ilacın formu da (krem, jel, losyon ya da solüsyon) önemlidir. Kremler hassas ve kuru cildi olanlar için daha idealken yağlı cildi olanlar kremden irrite olabilir ve kurutucu özelliği olan jelleri daha rahat kullanabilirler. Losyonlar herhangi bir deri tipinde kullanılabilir. Topikal tedavide tercih edilebilecek birçok etken madde mevcuttur (5). Hafif ve orta şiddetli aknede daha çok topikal tedavi uygulanır (15). Bazen de sistemik ajanlarla kombine halde tedaviye yardımcı olarak topikal tedavi uygulanır (1). Aknenin topikal tedavisinde daha önceleri sık olarak kullanılan kükürt, rezorsinol, salisilik asit gibi ajanlar halen bazı kombinasyonlarda kullanılsa da yeni çıkan ajanlara üstünlüklerinin olmaması sebebiyle kullanımları azalmıştır (15).

➤ Temizleyiciler

Deri yüzey bakteri veya sebum oranının akneyi şiddetlendirdiğine dair henüz kanıtlanmış bir veri bulunmamasıyla birlikte günde iki kez temizleyici ile yapılan yıkama hastanın akne tedavisine uyumunu artırmaktadır (4, 15). Özellikle salisilik asit veya benzoil peroksit içeren medikal özellikteki temizleyiciler ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılabilir (4).

➤ **Sülfür, sodyum sülfasetamid, rezorsinol ve salisilik asit**

Sodyum sülfasetamid, iyi tolere edilen topikal bir antibiyotik, paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimi ile kompetitif inhibisyona neden olarak *P. acnes* artışına engel olmaktadır. %10'luk losyonun tek başına veya %5'lik sülfür ile kombinasyonun akne de etkili olduğu gösterilmiştir.

Salisilik asit, komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkisi olan bir ajandır. Ayrıca hafif kimyasal iritasyon etkisi göstererek aktif akne lezyonunun gerilemesine yardımcı olmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, losyon, krem, sabun ve solüsyon formları mevcuttur. Eritem ve deskuamasyon gibi yan etkileri bulunmaktadır (4).

➤ **Benzoil Peroksit**

Benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuvar ve antikomedojenik etkiye sahiptir (2,4). Yüzeysel inflamatuvar lezyonların tedavisinde oldukça etkilidir. *P.acnes*'i antibiyotiklerden daha kısa sürede ve daha çok baskılamaktadır (4). Antibiyotiklerin aksine benzoil peroksit ile mikroorganizmalara karşı direnç bildirilmemiştir (1). % 2.5, 5 ve 10'luk krem, jel, solüsyon formları vardır (4,15). Hafif ve orta şiddetli akne de genellikle ilk tercihtir. Benzoil peroksitin eritromisin ve klindamisin ile birlikte hazırlanmış formları da mevcuttur. Benzoil peroksitin tek başına kullanımına göre bu kombine formlar daha etkilidirler ve daha iyi tolere edilirler. Kutanöz iritasyon, deride kuruluk, saç ve kıyafetleri beyaza boyama gibi yan etkileri bulunur (1).

➤ **Azelaik asit**

Azeik asidin antimikrobik ve antikomedonal etkileri vardır. Özellikle yüzdeki, hafif ve orta şiddette komedonlu akne tedavisinde benzoil peroksit veya topikal bir retinoide alternatif olabilir. Bazı hastalar, lokal iritasyona neden olma olasılığı benzoil peroksitten daha düşük olduğundan, azeleik asidi yeğlerler (9). Azelaik asit % 20 krem ve %15 jel gebelikte dahil güvenle kullanılabilen ve geçici yanma hissi dışında genellikle iyi tolere edilen formlarıdır (4).

➤ **Topikal antibiyotikler**

Topikal antibiyotikler akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (15). İnflamatuvar akne lezyonlarında etkilidirler. Folliküldeki ve deri yüzeyindeki *P. acnes* popülasyonunu ayrıca deri yüzeyindeki serbest yağ asit miktarını azaltırlar. Kemotaksisi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterirler (1).

Eritromisin ve klindamisin akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotiklerden, bu iki antibiyotiğin benzoil peroksit ile kombinasyonu tedavi başarısını artırmakta ve uzun süre

topikal antibiyotik kullanımı ile görülen *P.acnes* direncini azaltmaktadır (1). Topikal retinoidler ile olan kombinasyonların da tedavi başarısı artmaktadır (4).

- *Eritromisin*: % 2, % 4 jel, % 1 ve 2 losyon, % 2 pomad formları vardır. Hamilelerde kullanımı güvenlidir.
- *Klindamisin*: % 1 jel, solüsyon ve losyon formu vardır (1).
- Topikal tetrasiklinlerin % 3 merhem formu olup akne tedavisinde daha az sıklıkta kullanılmaktadır.
- *Topikal kinolon türevleri*: % 1, % 0,5 ve % 0,25 konsantrasyonlarında akne tedavisinde kullanılmaktadır (4).

Topikal antibiyotiklerle tedavi sırasında etkinlik için en az 6–8 hafta, direnç gelişmesini önlemek için en fazla 12–18 hafta süreyle kullanılmalıdırlar. Tedaviye ara verilmesinden bir süre sonra tekrar topikal antibiyotik tedavisi başlanacak olursa, daha önce etkili olandan başlanmalıdır (2).

Topikal antibiyotiklerle tedavi sırasında eritem, deskuamasyon, kaşıntı, kuruluk ve yanma görülebilen yan etkilerdendir (4).

➤ **Nikotinamid**

Antiinflamatuvar etkisi sebebiyle inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabilir. (4).

➤ **Dapson**

%5'lik Dapson jel, antiinflamatuvar etki göstererek ve dolaylı yoldan *P.acnes* aktivitesini azaltarak akne tedavisinde kullanılabilir. (4).

➤ **Topikal retinoidler**

Topikal retinoidler, folliküler epitelin deskuamasyonunu normale döndürür, varolan komedonları yumuşatarak atılımını sağlar ve mikrokomedonların oluşumunu önler. Retinoidler sadece komedolitik etki göstermez, inflamatuvar hücre göçü, inflamatuvar mediyatör ve immün cevap üzerine etki ederek antiinflamatuvar özellik de gösterebilirler. Bu nedenle topikal retinoidler, hem inflamatuvar lezyonlar, hem de komedonları üzerinde etkilidir (1, 4, 7). Topikal retinoidler geniş alanları tutan şiddetli akne tedavisinde kullanılmamalıdır (9).

Retinoidler etkilerini nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör (RAR) ve retinoid X reseptör (RXR)'lere bağlanarak gösterirler (1, 4, 18). Bu reseptörler üzerinden hedef gen ekspresyonunu etkileyebilirler. Her biri retinoidlere farklı affinite göstermek üzere alfa, beta, gama olarak üç grup reseptör bulunur. Ayrıca retinoidler, bu reseptörler dışında interlökin 6'nın

nükleer faktörü (NF-IL6), aktivatör protein 1 (AP-1) gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltarak da gen ekspresyonu üzerinde etki gösterebilirler.

Günümüzde kullanılan topikal retinoidler; tretinoin (all-trans retinoik asit), isotretinoin (13-cis izomer), adapalen, tazaroten, retinaldehit, retinoil beta glukuronid'dir (1).

Tretinoin, ilk bulunan ve sık kullanılan, birçok konsantrasyon ve formülasyonda bulunan topikal bir retinoiddir (4, 15). Hem komedonların hem de inflamatuvar akne lezyonlarının sayısını azaltır. Çalışmalarda 12 haftalık tedavi ile inflamatuvar lezyonlarda % 17-71, non-inflamatuvar lezyonlarda % 32-81 oranında azalma yaptığı tespit edilmiştir. Tretinoin'in, % 0.025, % 0.05, % 0.1 krem, % 0.01, % 0.025 jel, % 0.05 losyon formu vardır (1). Tretinoin ve güneş maruziyeti ile stratum korneum tabakasının daha da incilmesi ve iritan reaksiyonların daha sık gözlenmesi nedeniyle hastalar güneş maruziyetinden uzak durmaları ve düzenli olarak bir güneşten koruyucu ajan kullanmaları konusunda bilgilendirilmeli gece uygulanması önerilmelidir (4, 9). Yan etkileri; lokal irritasyon, deskuamasyon, eritem, yanma ve kaşıntıdır. Ayrıca tedavi başlangıcında, 2-4 hafta içerisinde püstüller lezyonlarda alevlenme yapabilir, irritasyondan kaçınmak için düşük doz ile tedaviye başlanmalıdır (1).

İsotretinoin: Tretinoin'e benzer etki gösterir ancak antiinflamatuvar etkisi daha fazla iritan etkisi daha azdır (15). % 0.05'lik jel formu vardır. Topikal isotretinoin, oral formu gibi sebun üretimini azaltıcı etki göstermez (1, 7)

Adapalen: Sentetik üçüncü kuşak bir retinoid türevidir. Spesifik olarak RAR- γ reseptörüne bağlanır. Hem fotostabil olması hem de benzoil peroksit ile etkileşmeden kullanılabilmesi ile tretinoin'den farklıdır. % 0.1 adapalen jel ve % 0.025 tretinoin jel ile yapılan klinik çalışmalarda adapalenin eşit veya daha yüksek etkinlik gösterdiği ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. % 0.1 konsantrasyonda jel ve krem formları mevcuttur (4).

Tazaroten: %0.05, %0.1 jel ve krem formu olan üçüncü kuşak retinoiddir. Günde bir kez uygulama ile papüller ve açık komedonlar üzerinde tretinoin'den daha üstün etki, kapalı komedonlar üzerinde ise tretinoin'e benzer etki gösterir. Adapalen ile karşılaştırıldığında, daha fazla oranda lokal irritasyon geliştirebileceği için daha düşük tolerabilite gösterir

Retinaldehit: Hayvan deneylerin belirgin komedolitik etkisi olduğu saptanmıştır. Akneli hastalarda yapılan bir çalışmada % 0.1 jel formu eritromisin ile kombine edilmiş ve 8 haftada komedon, mikrokomedon, püstül ve papüllerde belirgin azalma izlenmiştir. Ayrıca retinaldehit iyi tolere edilmiştir.

Retinoil beta glukuronid: % 0.1 krem formu inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında tretinoin kadar etkili bulunmuştur. Ayrıca irritasyon ve diğer yan etkiler oldukça düşük oranda gözlenmiştir.

Orta şiddette inflamatuvar akne tedavisinde, topikal retinoidler ile birlikte topikal veya oral antibiyotiklerin kullanılmasının bu ajanların tek başına kullanılmasına kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca retinoidlerin, diğer ajanlarla birlikte kullanıldıklarında, bu ajanların folliküler kanal içine geçişlerini artırdıkları tespit edilmiştir. Topikal retinoidlerin kullanımında teratojenite riski tam olarak dışlanamadığından hamilelerde kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Sonuç olarak, topikal retinoidler komedonal ve hafif, orta şiddetli papülopüstüler akne ile ilk tercih edilecek tedavi seçeneği olmalıdır. İnflamatuvar akne ile ise antibiyotiklerle kombinasyon önerilmektedir. Ayrıca aknenin idame tedavisinde topikal retinoidler idealdir (1).

2.1.9.2. Sistemik Tedavi

Orta ve şiddetli akne vulgarisli hastalarda, topikal tedavinin yetersiz kaldığı ve irritasyon yarattığı durumlarda sistemik tedavi uygulanmalıdır (15).

Akne vulgarisin sistemik tedavisinde oral antibiyotikler, hormonal ajanlar ve izotretinoin kullanılmaktadır (5). Ayrıca bazı hastalarda kortikosteroidler de kullanılmaktadır (2).

➤ Oral Antibiyotikler

Oral antibiyotikler, orta ve şiddetli inflamatuvar akne ile, topikal tedavilere yanıt vermeyen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skara eğilimli akne ile, topikal tedavinin az etkili olduğu sırt, omuz ve gövdedeki akne lezyonlarında kullanılmaktadır (1).

Sistemik antibiyotikler antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri sebebiyle akne tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu gruptaki ilaçlar folikül içindeki *P. acnes*'i azaltarak bakterilerin indüklediği proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe ederler (2). Tetrasiklin ve eritromisin gibi sistemik antibiyotiklerin direkt antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (2,15).

Akne vulgariste kullanılan oral antibiyotikler; tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, limesiklin), eritromisin, azitromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfometoksazoldür (1,4,7).

Tetrasiklin: Birinci jenerasyon tetrasiklinler kullanımı en sık olan oral ajanlardır (2,5,12). Bu ilaçlara yüksek oranda bakteriyel direnç gelişmesine rağmen ucuzlukları ve etkinlikleri nedeniyle öncelikli kullanılan ajanlardır. 6 haftalık tedaviyle inflamatuvar lezyon sayısında yaklaşık % 50 azalma sağlanabilir (2,5). Tedaviye 1000mg/gün veya 500mg/gün dozunda başlanır ve klinik düzelme görüldükten sonra 250mg/gün dozunda idame edilir (1). Absorpsiyonu artırmak için tetrasiklinler aç karnına, yemekten bir saat önce veya yemekten en az iki saat sonra, alınmalıdır (4).

Tetrasiklinler kemik ve dişlerde pigmentasyona neden olurlar. Bu ilaçların en önemli yan etkileri gastrointestinal intolerans, kandidal vajinit, fotosensitivite ve psödötümör serebridir (2,19). Tetrasiklinlerin 12 yaşından küçük çocuklar ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (2).

Doksisiklin: İkinci jenerasyon tetrasiklidir (1). İnflamatuvar aknele lezyon sayısını önemli derecede azaltır (5). Tedaviye 100mg/gün veya 200mg/gün dozunda başlanır ve klinik düzelmeden sonra 50mg/gün idame dozuna geçilir. Tetrasiklinden daha lipofiliktir, pilosebase birime daha hızlı geçer bu nedenle tedavi etkisini daha hızlı gösterir. Tetrasiklin gibi fotosensitivite ve gastrointestinal yan etkiler görülebilir (1). Barsaktan emilimi gıdalar ile etkileşmez, tok karnına kullanılabilir (1,5,7).

Minosiklin: Tetrasiklin türevleri içinde en lipofilik ve en etkili olan ajandır (1, 4, 7). Diğer tedavilere dirençli aknenin minosiklinle 8 haftada gerilediği ve tetrasikline dirençli *P. acnes*'in doksisikline dirençliyken, minosikline duyarlı olduğu gösterilmiştir (7). Tedavi, 100mg/gün veya 200mg/gün bölünmüş dozda önerilir. Emilim gıdalarla etkilenmez (1,4). Maliyeti diğer tetrasiklinlere göre daha yüksektir ve ciddi yan etkileri vardır (7). Yan etkileri arasında; özellikle akne skarlarında görülebilen mavi-siyah renk değişikliği, vertigo, baş ağrısı, allerjik ürtikeryal reaksiyonlar, sistemik lupus eritematoz benzeri sendrom, otoimmün hepatit, poliarteritis nodoza gibi otoimmün hastalıklar, pnömoni, pankreatit, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar yer almaktadır (1).

Limesiklin: 150mg/gün veya 300mg/gün dozunda önerilen ikinci kuşak tetrasiklidir (1). Tedavi etkinliği minosikline benzer oranda saptanmıştır (1,4).

Eritromisin: Makroid grubu (lipofilik) bir antibiyotiktir (4,7). Tetrasiklinle eşit etkinliğe sahiptir, fakat tetrasiklinden daha fazla direnç geliştirir. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle de kullanımı sınırlıdır (1,19). Gebeler ve çocuklarda kullanımı güvenlidir. Yemeklerle birlikte alınmalıdır (4). Tedavi 1000mg/gün dozunda önerilmektedir (1). Çinko eksikliğinin *P.acnes*'e dirençte rol oynadığı düşünülmektedir. Eritromisine ek olarak 30mg/gün çinko glukonat verilen hastalarda eritromisin direncinin azaldığı gösterilmiştir (4).

Azitromisin: Makrolid grubu antibiyotiktir. Genelde hafif akne vulgarisi olan ve büyüme çağındaki hastalarda tercih edilir. Dokudaki yarı ömrü uzun olduğundan sürekli kullanma gereği yoktur. Ancak kullanım şekli, uzun süreli etkisi ve duyarlılığı netlik kazanmamıştır. Genellikle günde 500mg dozda 3 ardışık gün, haftalık kürler şeklinde başlanıp daha sonra tedavi aralıkları 10 veya 15 güne kadar uzatılabilir (7). En sık görülen yan etkileri diyare ve bulantıdır (4).

Klindamisin: Etkinliği yüksek olmasına rağmen psödömembranöz enterokolit geliştirme riski nedeniyle kullanımı oldukça sınırlıdır (1,2).

Trimetoprim-Sülfametoksazol: Akne tedavisinde etkin bir sistemik ilaç olmakla birlikte ciddi yan etkileri nedeniyle diğer antibiyotiklere yeterli cevap vermeyen hastalar ve gram negatif

folikülitli hastalarda kullanılmaktadır (2). Hipersensitivite reaksiyonu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (7). 400-600mg/gün dozda önerilir (4).

➤ **Hormonal Tedavi**

Hormonal tedavi; androjen reseptörlerini bloke eden ajanlar (siproteron asetat, spironolakton, flutamid), overlerden androjen üretimini önleyen ajanlar (gonadotropin releasing hormon agonistleri, oral kontraseptifler), adrenal androjen üretimini önleyen ajanlar (glukokortikoidler), 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve östrojenden oluşmaktadır (1).

Hafif ve orta derecede hirsutizmin eşlik ettiği, diğer akne tedavilerine yetersiz hasta yanıtının bulunduğu, menstrüasyon öncesi alevlenen aknesi bulunan, yüzünde aşırı seboresi olan veya sakal bölgesiyle sınırlı inflamatuvar aknesi olan kadınlarda hormonal tedavi uygulanabilir (2). Hormonal tedavi, pilosebace birimde androjenlerin etkilerini önleyerek sebum yapımında azalmaya neden olur (1).

Hastaların bir kısmında hiperandrojenizmi düşündürecek hirsutizm, menstrüel düzensizlik, alopesi gibi bulgular görülebilirse de hormonal düzensizliği düşündürecek herhangi bir bulgu bulunmayabilir. Serum androjen seviyesi yükselmiş olarak tespit edilebileceği gibi normal sınırlar içinde de bulunabilir ve androjen seviyesi normal olmasına rağmen inatçı inflamatuvar aknesi olan kadın hastalarda hormonal tedavi etkili olabilmektedir (2). İmpotans ve jinekomasti gibi istenmeyen yan etkiler nedeniyle erkeklerde kullanılmamalıdır (1). Fetusda genital organ malformasyonuna neden olma riskinden dolayı hormonal anti-androjenlerin hamilelikte kullanımı mutlak kontrendikedir (2).

Östrojen: Gonadotropin salınımını baskılayarak overden androjen üretimini ve sebum yapımını engeller. Ayrıca karaciğerden seks hormon bağlayan globulin (SHBG) sentezini uyarır. Yan etkileri nedeniyle düşük doz östrojen içeren oral kontraseptifler şeklinde verilir (1).

Oral kontraseptifler: Genellikle östrojen ve östrojenin yan etkilerini minimuma indirmek amacıyla progesteron içermektedir. Luteinizan hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) inhibisyonu yaparak ovulasyonu ve over kaynaklı androjen üretimini baskılamaktadır (4). Sebum üretimi baskılanması için gereken östrojen dozu ovulasyon süpresyonu için gerekli miktardan daha fazladır (2).

Spironolakton: Androjen reseptör blokleri ve 5-alfa redüktaz inhibitörü etkisi ile antiandrojenik etki göstererek sebum üretimini azaltır (2, 5). Düzensiz menstrüel kanama gibi yan etkileri olması sebebiyle OKS'lerle kombine kullanımı önerilmektedir (1). Günde iki defa 50-100 mg kullanımının sebum üretimini azalttığı ve akneyi düzelttiği saptanmıştır. Hiperkalemi,

menstruasyon düzensizliği, baş ağrısı, memede hassasiyet ve halsizlik yan etkilerindedir. Gebelerde kullanımında erkek fetusta feminizasyona ve hipospadiasa neden olabilmektedir (4).

Siproteron asetat: Androjen reseptörlerini bloke eden progestasyonel bir antiandrojendir (4). Genelde etinil östrodiol ile birlikte OKS olarak verilir (1). Yan etkileri arasında memede hassasiyet, bulantı, başağrısı ve ara kanaması gibi menstruasyon anormallikleri yer almaktadır. En ciddi yan etkisi ise doz bağımlı görülen hepatotoksisitedir (4).

Flutamid: Steroid olmayan androjen reseptör blokörüdür ve prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Fetal hepatit riskinden dolayı kullanımı sınırlıdır (2). Özellikle akne ve hirsutismusu olan kadınlarda OKS ile kombine olarak kullanılabilir. Fetal hepatit riski nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri sık aralarla yapılmalıdır (4).

Gonadotropin releasing hormon agonistleri: Hipofizden siklik FSH ve LH salınımını bloke ederek over kaynaklı androjen üretimini baskırlar. Nazal sprey ve enjektabil formları bulunmaktadır. Pahalı olmaları ve yan etkilelerinden dolayı kullanımları kısıtlıdır (1).

Glukokortikoidler: Düşük doz glukokortikoid, adrenal androjen üretimini bloke eder. Prednizolon (2.5-5mg) veya deksametazonun adrenal baskılama gücü daha fazla olduğundan deksametazon (0.25-0.75mg) daha sık tercih edilir.

5 alfa redüktaz inhibitörleri: Spesifik 5 alfa redüktaz tip 1 inhibitörleri geliştirilmiştir. Bunların testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ederek sebun üretimini baskılayabildikleri düşünülmektedir.

Ketokonazol ve simetidin zayıf antiandrojen etki gösteren, hormon olmayan ve akne tedavisinde kullanılabilen ajanlardır (1). Uzun süre kullanımında steroid aknesine sebep olabileceği akılda bulundurulmalıdır (4).

➤ **Retinoidler**

Retinoidler, A vitaminin doğal ve sentetik formlarıdır. Retinoid terimi, A vitamini olan retinol'ü, A vitaminin aldehid formu olan retinali ve asit formu olan retinoik asit ile A vitaminin sentetik analoglarını içine almaktadır (8,18). Retinoidler hücrel büyüme ve farklılaşmayı, immünmodülasyonu, tümör promosyonunu ve hücrelerin malign potansiyelini etkilemekte ve hücreler arası bağları değiştirmektedir.

19. yüzyılın ortalarında Douglas Mawson önderliğindeki Avustralya Antartik keşif ekibi, yiyeceklerinin tükenmesi üzerine, yanlarında getirdikleri Eskimo köpeklerinin ve avladıkları kutup ayılarının (*Ursus maritimus*) yumuşak olması nedeniyle kolayca yenebilen karaciğerleri ile beslendiler. Ancak kutup ayısı karaciğerinin 100 gramında 2.000.000 IU yani dana karaciğerindekinin 45 katı kadar A vitamini içerdiğini bilmiyorlardı. Kısa sürede gelişen A hipervitaminozu ekipteğin bir bölümünün hayatlarını kaybetmelerine yol açtı. Bu

hastalardaki A vitamini entoksikasyonu deride deskuamasyon oluşturmaya, A vitamini deri üzerine olan etkilerinin fark edilmesine ve araştırmaya başlanmasına yol açmıştır. Kutup ayısının karaciğeri üzerinde 1943'te yapılan çalışmada saptanan toksik maddenin vitamin A olduğu tespit edildi.

A vitamini 1946'da ilk kez sentetik olarak elde edilmiş ve 1949 yılında tedavi amacıyla kullanılmıştır. İlk klinik araştırmalar, sentetik A vitamini iyi tolere edilen düşük dozlarda etkisiz ancak toksik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle sentetik A vitamini derivelerinin kullanımı ile ilgili çalışmalar, sentetik retinoidlerin terapötik aktivitesini maksimuma ulaştırmak ve toksisiteyi azaltmak üzerine yapılmıştır.

İzotretinoin 1955'de ilk kez sentezlenmiş olmasına rağmen klinik deneylerde kullanılması daha sonra olmuş. Ancak isotretinoinin teratojenitesi nedeniyle, talidomid faciası gibi başlangıçta sekteye uğramıştır. Psoriyazis tedavisinde oral isotretinoin kullanım sonuçlarının üstünlük göstermemesi ve bu hastalıkta etretinatın etkinliği, isotretinoinin geçici olarak terk edilmesine neden olmuştur. Ancak isotretinoinin lameller ihtiyoz, çeşitli keratinizasyon hastalıkları ve tedaviye dirençli kistik akne ve akne konglobatası olan hastalarda remisyon süresi uzun, mükemmel iyileşme sağladığı keşfedildiğinde bu ilaca karşı yeniden ilgi uyanmıştır. Oral isotretinoin ABD'de 1982'de kullanıma sunulduğunda akne tedavisinde devrim yaratmıştır (18).

➤ **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 (2,6,8).

➤ **İzotretinoinin Farmakolojik Özellikleri**

Etki mekanizması

İzotretinoin all-trans pozisyonunda olan tretioninin (retinoik asit) bir stereoizomeridir. Etki mekanizmasının ayrıntıları tam olarak bilinmemekte (20). Ancak retinoidler, RAR ve retinoik X reseptörleri (RXR) olarak nitelendirilen iki ayrı nükleer reseptör grubu üzerinden etki gösterirler. Bu reseptörler, DNA üzerindeki hedef sekanslara bağlanarak gen transkripsiyonunu aktive ederler. RAR ve RXR'ler karmaşık reseptör tipleri olup her birinin α , β , γ olmak üzere alt tipleri vardır. Retinoik asit reseptörlerin doku dağılımı karakteristiktir; RAR- α en fazla deride olmak üzere her yerde, RAR- β esas olarak dermiste bunun yanında diğer vücut dokularında, RAR- γ ve RXR- α epidermiste bulunur (18).

Endojen retinoidler hücre çekirdeğindeki retinoik asit reseptörleri yoluyla gerçekleşen DNA transkripsiyon üzerinden biyolojik etkilerini gösterirler. İzotretinoin retinoik asit reseptörlerine

direkt bağlanmaz, ön ilaç olarak davranır ve sebosit içinde aktif şekline dönüştükten sonra retinoik asit reseptörüne bağlanır. İzotretinoin keratinosit maturasyon ve adezyonunu normalleştirerek komedon formasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca sebosit kaynaklı androjen sentezini ve tedavinin ilk ayında sebum sentezini %80 azalttığı tespit edilmiştir (2).

İzotretinoinin etkisi, yağ bezi aktivitesinin baskılanması ve histolojik olarak yağ bezlerinde görülen küçülmeye ilişkilidir. Ayrıca dermal antienflamatuar etkisi kanıtlanmıştır.

Etkinlik

İzotretinoinin sebositlerin proliferasyonunu baskılar; akne de düzenli farklılaşma programını yeniden düzenleyici bir etki gösterdiği saptanmıştır. Sebum *P. acnes*'in büyümesi için majör substrat olduğundan azalmış sebum üretimi kanalın bakteriyel kolonizasyonunu baskılar (20).

Farmakokinetik

Emilim: İzotretinoinin gastrointestinal sistemden emilimi değişkendir. Günde iki kez yemekle birlikte alınması durumunda absorpsiyonu artar (2). Oral izotretinoinin biyoyararlanımı yaklaşık % 25'dir (2, 18). İzotretinoinin alındıktan sonra 30 dakika içinde kana geçer ve 2-4 saat içinde en yüksek konsantrasyona ulaşır. Serumdaki etkin eşik değere 1 hafta içinde ulaşır (2).

Dağılım: İzotretinoin başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine çok yüksek oranda (% 99.9) bağlandığından farmakolojik açıdan aktif olan serbest izotretinoin oranı % 0.1'den daha düşüktür (2, 20). İzotretinoinin insanlarda intravenöz preparasyon olarak kullanıma uygun olmadığından insanlardaki dağılım hacmi saptanamamıştır (20). İnsanlarda izotretinoinin dokulara dağılımıyla az veri olmakla birlikte epidermisteki izotretinoin konsantrasyonu serumdakinin yarısı kadardır. İzotretinoinin plasentadan geçme özelliği vardır (2).

Metabolizma: İzotretinoin ve tretinoin (all-trans konumdaki retinoik asit) in vivo olarak birbirlerine dönüştürüldüğünden dolayı izotretinoinin metabolizması retinoik asit metabolizmasıyla yakın ilişkilidir. İzotretinoin dozunun % 20-30'unun bu yolla metabolize olduğu düşünülmektedir (20). İzotretinoinin ana metabolitleri ilacın oral alınmasından sonra hızla oluşan 4-hidroksi ve 4-okso-izotretinoindir. İzotretinoinin saptanan diğer metabolitlerinin özellikleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Bunlar büyük ihtimalle glukronid konjugatlarıdır.

Eliminasyon: İzotretinoinin yarılanma ömrü 10-20 saat, aktif metaboliti 4-oksoizotretinoinin yarılanma ömrü ise 11-50 saat kadardır. İzotretinoinin vücuttan ıtrahı karaciğerde meydana gelen konjugasyondan sonra idrar ve feçes ile olur (2). A Vitamini aksine ne karaciğerde ne de yağ dokusunda depo edilir. Serum, epidermis ya da cilt altı dokusunda birikimi olmaz (18). İzotretinoinin tedavisi bittikten sonra yaklaşık iki hafta içinde endojen retinoid konsantrasyonlarına ulaşılır (20).

➤ **Endikasyonları**

İzotretinoin şiddetli komedonal akne, orta derece papülopüstüler akne, nodülökistik akne (akne konglobata), tekrarlayan 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 (1, 2, 21).

Ayrıca psöriasis, kondiloma aküminata, pitriyazis rubra pilaris, deri kanserleri, hidradenitis suppurativa, granüloma annulare, lupus eritematozus, liken planus gibi hastalıklarda da konvansiyonel tedavilere cevap alınmadığında sistemik izotretinoin alternatif bir tedavi seçeneğidir (2, 18).

➤ **Kontrendikasyonları**

İzotretinoinin hamilelikte kullanımı mutlak kontrendikedir. İzotretinoin tedavisinin bir ay öncesinden başlamak üzere tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden bir ay sonrasına kadar kontrasepsiyon zorunludur (2, 8, 9, 20, 22). Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, kan lipid düzeyleri aşırı yüksek olan hastalarda, A hipervitaminozunda, izotretinoine ve ilacın içindeki diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (20).

Ayrıca alkol kullanımı, ateroskleroz, diyabetes mellitus, tetrasiklin kullanımı (kafa içi basınç artışı riskinden dolayı), çocuklarda osteoporoz, uzun kemiklerde incelleme ve epifizin erken kapanması gibi iskelet sistemi anomalileri ve yüksek dozda aspirin kullanımı (müköz lezyon potansiyeli) gibi durumlarda rölatif kontrendikasyon mevcuttur (2).

➤ **Doz ve klinik kullanımı**

Başlangıçta, günlük dozun 1 mg/kg gibi yüksek tutulması ile en iyi sonuca ulaşılabileceği düşünüldü. Ancak bu yüksek dozun gereksiz ölçüde istenmeyen etkilere yol açtığı görüldü ve günde 0.5 mg/kg'ın altındaki düşük dozlar ile de benzer kısa süreli tedavi sonuçları elde edildi (18).

Tedavide önerilen isotretinoin dozu, akne olguların büyük bir bölümünde 0.5–2 mg/kg/gün ve süre ise en az 20 haftadır (2). İzotretinoine bağlı yan etkiler uygulanan günlük doz ile orantılıdır ve verilen kümülatif doz tedavi süresinden daha önemlidir. Kümülatif doz 120 mg/kg'dan büyük olduğunda uzun dönem remisyon sağlanması daha olasıdır. Günlük ve kümülatif dozun relaps oranında önemli bir etkisi vardır. Günlük 0.5 mg/kg dozunda uygulanan tedavi protokolünde relaps oranı %39 iken 1 mg/kg/gün dozunda uygulanan tedavi protokolünde relaps oranı %22 olarak belirlenmiştir. Yan etkiler şiddetli olduğunda daha düşük dozlar önerilir. Bu durumda kümülatif doza ulaşmak için daha uzun tedavi süresi gerekmektedir (2). Gövdesinde, bel kısmında, gluteal

bölgelerde ve bacaklarında ağır kistik aknesi olanlar yüksek dozda (2 mg/kg/gün) ve daha uzun süren bir tedaviye ihtiyaç duyabilirler (8, 18).

Standart izotretinoin tedavi süresi 16 - 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 sebese bezleri küçültür, maksimum inhibisyon 4. veya 5. haftada ortaya çıkar. İlk ayda papül ve püstül gibi yüzeysel lezyonlarda gerileme sağlanır (2). Kist sayısında anlamlı azalmanın gözlenmesi için ise en az 8 haftalık bir tedavi süresi gerekmektedir. Yüz lezyonları gövde lezyonlarına göre daha hızlı yanıt verir (2, 21). Gövde yerleşimli akne vakalar, şiddetli akne vakaları ve 14-19 yaş arası genç hastalarda relaps riski daha yüksektir (2).

Son yıllarda, yeni izotretinoin formülasyonları ve düşük doz veya aralıklı tedavi protokolleri denenmektedir (2, 18). Özellikle erişkin hastalarda, yağlı cildi olanlarda ve kronik seyirli hafif ve orta dereceli aknede 0.1 mg/kg/gün gibi düşük doz veya aralıklı tedavi protokollerinin de uygulanabileceği bildirilmiştir (2).

➤ **Yan Etkiler**

• **Mukokutanöz Yan Etkiler**

İzotretinoin ile tedavide en sık görülen yan etkiler deri ve müköz membranlardadır (1,2). Hastaların % 90'ından fazlasında görülebilen en yaygın yan etki keilittir. Keilit doza bağlıdır, genelde tedavi edilebilir ve geriye dönüşlüdür. Keilitin olmaması durumunda tedaviye uyumsuzluk ya da ilacın yetersiz absorpsiyonundan şüphe duyulmalıdır (2).

Dudaklarda kuruma, çatlama, deskuamasyon ve fissür gelişimi hastaların çoğunda görülür (1). Mukozalarda oluşan yan etkiler; ağızda ve burunda kuruluk, daha az olarak da burun kanamasıdır (1,8).

Kserozis, lokalize soyulma, dermatit, deri atrofisi ve frajilitesi izotretinoin kullananların %50'sinden fazlasında ve en fazla tedavinin ilk ayında görülmüştür. Yaygın deri kserozisi ve atopi öyküsü olanlarda kaşıntı daha fazla görülmektedir. Akciğer mukozasındaki kurumaya bağlı astım alevlenmesi görülebilir. Kırılğan tırnak, gibi yan etkiler de bildirilmiştir (2). Alopesi düşük oranlarda görülebilir, kalıcı alopesi nadir olmasına rağmen uzun süreli izotretinoin tedavisi sonrası bildirilmiştir (2,8).

Yaygın görülen mukokutanöz yan etkiler yumuşatıcı, nemlendirici ajanlar, gerekirse topikal steroidlerle tolere edilebilir düzeye indirilebilir (1). Ayrıca tedavi sırasında ve tedavi bittikten sonra en az 6 ay boyunca ağda (epidermis soyulması riski), dermabrazyon ve epilasyon (iz bırakan nedbeleşme riski) yaptırmamaları gerektiği konusunda hastalar uyarılmalıdır (9).

- **Nöropsikiyatrik Yan Etkiler**

Mukokutanöz yan etkiler haricinde görülen en yaygın yan etki yorgunluk olarak raporlanmıştır. Genellikle yorgunluk geçicidir ve tedavinin ilk zamanlarında görülür. Baş ağrısı ilaca bağlı olarak görülebilmekle birlikte tetrasiklin gibi beraberinde kullanılabilen diğer ilaçlara bağlı gelişebilecek psödotümör serebri nedeniyle de görülebilir (2). İzotretinoin ile tetrasiklinin birlikte kullanımı, psödotümör serebri riskini artırdığı için bu iki ilacın kombinasyonu önerilmemektedir (1). İzotretinoin tedavisi sırasında nadir olarak geçici tinnitus gelişebilmektedir.

İzotretinoin ve depresyon arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu ilişkiyi destekleyen çalışmaların yanı sıra depresyon, intihar girişimi ve diğer psikiyatrik hastalıklarda artışın olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur. Chia ve ark. izotretinoinin depresyona sebep olmadığını, aksine akne de uygulanan geleneksel tedavilerin ya da izotretinoin tedavisinin depresif semptomları azalttığını bildirmişlerdir (2).

- **Kas ve iskelet Sistemi Üzerine Yan Etkiler**

İzotretinoin tedavisiyle hastaların % 16-51'inde miyalji ve kaslarda sertleşme görülmektedir. Serum kreatin kinaz yüksekliği ise % 41'e varan oranlarda tespit edilmiştir. İzotretinoin tedavisi sırasında aşırı egzersiz yapılması ile serumdaki kreatin kinaz yüksekliği tetiklenebilir. Yüksek seviyedeki kreatin kinazın da rabdomiyoliz gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle kas ağrısı veya zayıflığı gelişen, serumda kreatin kinaz yüksekliği saptanan hastalarda semptomlar geçene kadar izotretinoin dozunun azaltılması veya kesilmesi önerilmektedir (1). Osteofit ya da 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 neden olabilir. Literatürde uzun süreli izotretinoin tedavisine bağlı genç hastalarda erken epifiz kapanması, kemik demineralizasyonu, kemik erimesi, kemik incilmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu etkiler genellikle doza bağımlıdır ve ilacın bırakılmasını takiben düzelir (2).

- **Gözde Görülen Yan Etkiler**

İzotretinoin gözdeki Meibomian bezlerine etki ederek sıklıkla blefarokonjunktivit ve göz kuruluşuna neden olur. Korneal opasite oluşumu ve gece körlüğü diğer oküler yan etkilerdir (1). Korneal opasiteler genellikle önemsizdir ve ilaç bırakıldıktan yaklaşık 2 ay sonra kaybolur. 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 ve geri dönüşümsüz olarak bildirilmiştir (2). Bu olgularda ve lens kullanan hastalarda suni gözyaşı preparatları kullanılması önerilir (2,8).

- **Gastrointestinal Yan Etkiler**

Bulantı, kolit, ileit gibi enflamatuvar barsak hastalığı ve hemoraji görülebilir. İzotretinoin ile tedavi gören hastalar, özellikle yüksek trigliserid düzeyine sahip olanlar, pankreatit gelişimi açısından risk altında oldukları saptanmıştır. Nadiren ölümcül pankreatit vakalar bildirilmiştir (20). İzotretinoin tedavisi ile genellikle hafif ve geri dönüşlü karaciğer enzim yüksekliği olmaktadır. Hafif ve orta derecede karaciğer enzim yüksekliğinde tedavi sürdürülebilir. Dozun azaltılması ile enzim düzeyleri genellikle normale döner. Aşırı düzeyde enzim yüksekliği nadir görülür ve ciddi hepatotoksik reaksiyon muhtemelen idiyosinkrazik bir yanıtıdır. Hepatotoksisitenin genellikle aşırı alkol tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve izotretinoin tedavisi sırasında alkol tüketiminin en aza indirilmesi ya da tamamen kesilmesi önerilmektedir (1).

- **Kan Değerleri Üzerine Yan Etkiler**

İzotretinoin ile tedavi sırasında hiperkolesterolemi, trombositoz, lökopeni, hiperürisemi, hiperkalsemi gelişebilir. Hastalar tedavi öncesinde ve daha sonra ayda bir kez, hemogram, kolesterol düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri açısından takip edilmelidir (4,7). Özellikle serum trigliserid düzeyleri tedavi süresince takip edilmelidir (4). 800mg/dl'nin üzerinde trigliserid düzeyi ve karın ağrısı olan hastalarda pankreatitten şüphelenilmeli ve izotretinoin tedavisi kesilmelidir (7).

Lipid düzeylerindeki artış, obezite, alkolizm, diyabet, ailesel hiperlipidemi gibi predispozan bir faktöre sahip olanlarda daha fazla görülür. İzotretinoin tedavisi sırasında lipid düzeyinde artış gelişirse lipidden fakir diyet ve balık yağı preparatlarının kullanılması önerilmektedir. Orta şiddetteki lipid yüksekliklerinde ilacın kesilmesi düşünülmeden önce antihiperlipidemik tedavi başlanması uygun olur (1). Erdem ve ark. izotretinoin kullanan bir hastada rektal kanama geliştiğini, trombositlerin de önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler, ancak eritrosit ve lökositlerde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. İzotretinoin tedavisi esnasında klinik olarak bir anormallikten şüphelenilmediği takdirde bu parametrelere rutin olarak bakılmasına gerek olmadığını bildirmişlerdir (2).

- **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 (2). Özellikle organogenez üzerine olumsuz etkileri olduğundan gebelerde kontrendikedir (4). Gebeliğin ilk 3 ayında retinoik aside maruziyet spontan abortus ve ağır hayati tehlike arz eden konjenital malformasyonlara sebep olabilir (2).

➤ **İzotretinoin embriyopatisi**

İzotretinoin insanda intrauterin ölüm ve doğumsal anomalilere neden olabilen teratojen bir etkidir. Neden olduğu klinik tablo izotretinoin embriyopatisi olarak adlandırılmaktadır. İzotretinoinin kaynaklı embriyopati; kulak kepçesi anomalileri, yarık damak, mikrognati, kalp defektleri, aortik yay malformasyonları ve merkezi sinir sistemi anomalileri ile belgindir (23).



Şekil 2.1. Sol gözde pitoz



Şekil 2.2. Mikrognati, düşük ve malforme kulak kepçesi



Şekil 2.3. Yarık damak (23)

Gebeliği Önleme: Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedaviye başlamadan önceki 3 gün içinde gebelik testi yapılmalı, gebelik dışlanmalıdır. Tedaviye menstrüal siklusun 2. veya 3. gününde başlanmalıdır. Tedaviyi süresince her ay (gebelik riski olmadığını gösteren kabul edilebilir nedenler yoksa) ve tedavi bittikten 5 ay sonra, menstrüal siklusun ilk 3 gününde, gebelik testi yapılmalıdır. Tedaviden en az 1 ay önce başlamak üzere, tedavi süresince ve tedavi bittikten sonra en az bir ay boyunca gebeliği önleyici etkili bir yöntem uygulanmalıdır. Kadınlara en az bir, ideal olarak 2 kontraseptif yöntem kullanmaları önerilmelidir. Etkili olarak kabul edilmeyen tek kontraseptif oral yolla kullanılan progesterondur. Engelleyici yöntemler tek başına kullanılmamalıdır fakat diğer kontraseptif yöntemlerle birlikte kullanılabilir.

İzotretinoin 30 günlük tedaviyi karşılayacak miktarda reçetelenmelidir ve reçetede belirtilen tarihten itibaren 7 gün içerisinde eczaneden alınmalıdır. Kadınlar tedavi sırasında veya tedavi bittikten sonra bir ay içinde gebelik gelişirse tedaviyi bırakmaları ve tıbbi yardım istemeleri konusunda bilgilendirilmelidir (9).

Tedavisi sırasında veya sonraki bir ay içinde bu önlemlere rağmen gebe kalındığında, fetusta çok ciddi malformasyon olma riski ve spontan düşük riski büyüktür. İzotretinoin uygulanmasına ilişkin başlıca insan fetal anormallikleri serebral malformasyonlar, kafatası ve dış kulak anormallikleri, göz anormallikleri, kardiyovasküler anormallikler, yüzde şekil bozukluğu, yarık damak, timus bezi anormallikleri ve paratiroid hormon eksikliği olarak sıralanabilir (24).

2.1.9.3. Diğer Tedavi Yöntemleri

➤ **İntralezyonel Kortikosteroid Uygulaması**

Özellikle derin nodüller ve kistik lezyonlarda hızlı etki gösteren bir tedavi seçeneğidir (4). İnflamatuvar nodülleri olan hastalarda iyi yanıt verir. Kullanılan ajan, triamsinolon asetonid süspansiyonudur (1). İntralezyonel steroid 2 haftadan daha uzun süren, büyük inflamatuvar lezyonlarda uygulanabilirse de atrofik skar riski vardır. Bunu engellemek için kortikosteroid lezyonun tam merkezine ve eritemli alan beyazlaşana kadar uygulanmalıdır (2).

➤ **Fiziksel Tedaviler**

Açık komedonlarda komedon ekstraktörü ile ekstraksiyon yapılabilmektedir. Çapı 1.5 mm'den büyük açık ya da kapalı makrokomedonlara elektrokoterizasyon uygulanabilmektedir. Eski nodülökistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojenle kriyoterapi başarılı olabilmektedir (1, 4). Ayrıca yüzeysel X-ray tedavisi ve ultraviyo ile ışık tedavisinin akne lezyonlarında başarılı olabileceği düşünülmektedir (1).

➤ **Akne Cerrahisi**

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara cevap vermeyen komedon ve yüzeysel püstüllerin tedavisinde kullanılabilir. Daha az travma ve daha iyi kozmetik sonuç için akne cerrahisi öncesi 3-4 hafta topikal retinoik asit kullanılması önerilmektedir (4). Akne skarlarını düzeltmeye yönelik ise çeşitli cerrahi teknik uygulanmaktadır. Lokal eksizyon, dermabrazyon, kollajen enjeksiyonu, kimyasal peeling, otolog yağ transferi, pulsedye, karbondioksit, Nd YAĞ gibi lazerler ile deprese skar tedavisi yapılabilmektedir (1, 4).

➤ **Fototerapi**

Akne tedavisinde çok önemli olduğuna inanılan ultraviyolenin yalnızca kısa süreli hızlı etki ettiği, uzun süreli kullanımının (özellikle UVA) komedon oluşumuna ve deri hasarına neden olduğu tespit edilmiştir. Fototerapi, *P. acnes*'i hedef alır. (2) Görünür ışık *P. acnes*'in ürettiği porfirinler tarafından absorbe edilir ve sonuçta bakteriyel hasar gelişir. Aknede en etkili ışık mavi ışıktır. Ayrıca kırmızı ışığın da etkili olduğu saptanmıştır (1). 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 tespit edilmiştir (2).

2.2. Genotoksisite

Genetik toksisite veya genotoksisite; genotoksinlerin kromozom ve DNA yapısında meydana getirdiği hasarları kapsayan bir terimdir. Bu hasarlar genellikle gen mutasyonları, kromozom anormallikleri, DNA eklentileri ve DNA zincir kırıklarıdır. DNA veya genomun kopyasının çıkarılmasını sağlayan enzimlerle etkileşime giren ve mutasyona sebep olan genotoksik maddelerin DNA'da hasar meydana getirmesi veya bazı değişimlere yol açması ise genotoksik etki olarak tanımlanır. Bu tip genetik hasarlar; doğum defektleri, kanser, infertilite, yaşlanma ile bazı genetik ve multifaktöryal hastalıklara yol açabildiği için, mutajen ve karsinojenlerin tanımlanması ve risklerinin en düşük seviyeye indirilebilmesi sağlığın korunması için önemlidir (10).

2.2.1. Genetik Toksisite Testlerinin Kullanım Alanları

Genetik toksisite testleri, kimyasal ve fiziksel ajanların mutajenitelerinin belirlenmesi ve karsinojenik potansiyellerinin öngörülmesi için kullanılır. Bunlar ilaçların, fiziksel etkenlerin, gıda katkı maddeleri ve çevresel kirleticiler gibi günlük hayatımızda sürekli maruz kaldığımız her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve kanserojenik potansiyellerinin ve güvenilirliklerinin araştırılmasını, kanser riskinin tahmin edilmesini ve kanserin izlenmesini sağlayan biyoizlem testleridir.

Bu testler gerek doğrudan gerekse dolaylı olarak genetik yapıda oluşan hasarları saptamak için geliştirilen *in vitro* ve *in vivo* testlerden oluşmaktadır. Ancak maddelerin genotoksik etkilerinin belirlenmesi için bir testin tek başına yeterli olmadığı, bu nedenle bileşiklerin genotoksik ya da mutajenik aktivitesinin belirlenmesinde bir seri test sisteminin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

2.2.2. Genetik Toksikite Testleri

Genotoksitesini saptamak istediğimiz maddelerin karsinojenik ve mutajenik potansiyelleri arasında bağlantı kurulmasını sağlayan *in vitro* ve *in vivo* mutajenite testleri; Ames testi, Comet testi, Kromozom anormallikleri (KA) testi, Kardeş kromatit değişimi (KKD) testi ve Mikronükleus (MN) testidir (10).

a) Ames Testi

İlk defa 1973 yılında Dr. Bruce N. Ames tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir (25). *Salmonella*/mikrozom mutajenite testi olarak da adlandırılır, ucuz, hızlı ve kolay uygulanabilir olmasından dolayı oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Bu test, insanlarda ve deney hayvanlarında somatik hücrelerde tümör supresor genlerde görülen nokta mutasyonların tespitinde sıklıkla kullanılır. Ayrıca antimutajenik ve antikarsinojenik maddelerin tayininde de sıklıkla kullanılmaktadır (10).

Tanımlandığı yıldan itibaren 5000'den fazla kimyasal maddenin mutajenik ve karsinojenik etkileri bu test ile araştırılmıştır. Ayrıca bu test sisteminde karaciğer mikrozom enzimleri (S9) kullanılarak, kimyasal maddenin metabolitlerinin de mutajenik olup olmadığı araştırılabilmektedir. S9 kullanıldığında sonucun pozitif olması, bu kimyasal maddenin kendisinin zararsız olduğunu, fakat canlı vücuduna alındığında ortaya çıkacak metabolitlerin zararlı etkiye sahip olduğunu gösterir.

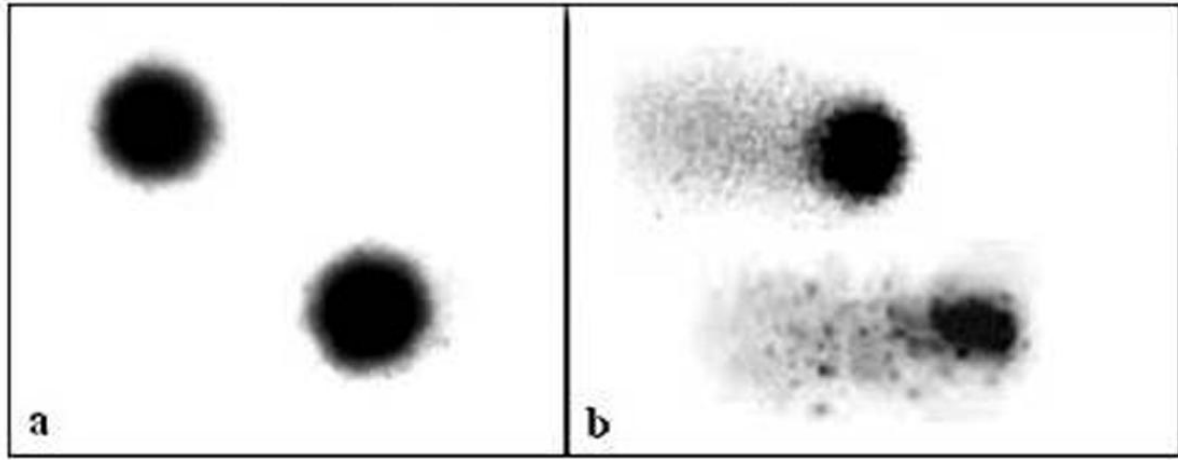
Ames yönteminde genel olarak *Salmonella typhimurium* mutant suşları (TA98 ve TA100) kullanılmaktadır. Her test suşu histidin operonunun farklı bölgelerinde çeşitli mutasyonlar içermektedir. Bunlar ya DNA'daki tek bir bazın değişmesi ile ortaya çıkan baz değişimleri ya da bir bazın eklenmesi veya çıkarılmasıyla kendini gösteren çerçeve kayması mutasyonlarıdır (25).

b) Comet Testi

Çeşitli ajanların sebep olduğu DNA tek ve çift zincir kırıklarının saptanmasında kullanılan hızlı, duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir. Tek hücre jel elektroforez tekniği olarak da adlandırılır (10, 25).

Bu yöntem, alkali pH'da farklı molekül ağırlığı ve elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde göre, hücreler agarozta yerleştirilir, lizis ve alkali elektroforez tamponunda yürütme ve nötralizasyon işlemlerinden geçirilerek floresan boya ile boyanır. Floresan mikroskopla incelenen preparatlarda hasarsız DNA'lar kuyruk oluşturmazken, hasarlı DNA'lar kuyruklu yıldız görünümü oluşturmaktadırlar

(Şekil 2.4). Bu testte DNA hasarının kantitatif olarak saptanması, kuyruk momenti, kuyruktaki DNA yüzdesi ve kuyruk uzunluğu gibi parametreler kullanılmaktadır.



Şekil 2.4. Hasarsız DNA (a) ve hasarlı DNA taşıyan nükleusların (b) Comet testi ile görünümü (5).

c) Kromozom Anormallikleri (KA) Testi

Kromozomal anormallikler DNA düzeyindeki hasar sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu test yapısal ve sayısal kromozom anomalilerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan standart bir yöntemdir. *In vitro* KA testi memeli hücre kültürlerinde, *in vivo* KA testi ise kemik iliği hücrelerinde kromozom anormalliği frekansının analizinde kullanılır.

d) Kardeş Kromatit Değişimi (KKD) Testi

Kardeş kromatitlerin homolog lokuslarında DNA replikasyon ürünlerinin simetrik değişimidir. Diğer taraftan gen amplifikasyonu, nokta mutasyonların indüksiyonu ve sitotoksosite ile yakından ilişkilidir (10). Çeşitli kimyasalların mutajenik ve karsinojenik etkilerinin, özellikle kromozomlarda oluşan yapısal değişimlerin araştırılmasında önemli bir yere sahiptir (10, 25). Bu yöntemde DNA kırıklarını görünür duruma getirmede hücre kültürlerine DNA'da timin analogu gibi davranan Bromodeoksiüridin (BrdU) eklenmekte ve bunun hücre döngüsü sırasında kardeş kromatitlerin arasına girmesi sağlanarak homolog kromozomlardaki DNA parçalarının karşılıklı değişimi gösterilmektedir. Ultraviyole lambasıyla ışınlanmaya maruz bırakıldığında DNA içine yerleşmiş olan BrdU daha açık renkte boyanmış bölgeler olarak görülmektedir (10).

e) Mikronükleus (MN) Testi

Mikronükleuslar hücre mitozda iken metafaz/anafaz geçişi sırasında oluşan küçük, nükleus dışı cisimciklerdir. Hücre sitoplazması içinde ana nükleus dışında ancak onunla aynı yapı, şekil ve boyanma özelliği gösteren küçük küresel yapılar olarak tanımlanmaktadır (26).

MN oluşumunun temelini, DNA hasarı oluşturmaktadır. Organizmanın çeşitli mutajenik, klastojenik ve karsinojenik ajanlara maruz kalması sonucunda DNA'da harabiyet meydana gelmektedir (10, 26, 27). Genetik hasar ölçümünde, MN testinin toksikolojide, ilaç sanayide, diyetle, kanser riski oluşumu şüphesinde, radyoterapide önemi anlaşılmıştır. DNA hasar oranının *in vivo* ve *in vitro* olarak belirlenmesinde, en ekonomik ve pratik tekniklerden biri haline gelmiştir.

Bu teknik insan periferik lenfositlerinde, kemik iliğinde ve bukkal mukoza hücresinde kimyasal ajanların genotoksik etkilerinin analizinde kullanılmaktadır. Tekniğin kolay olması, hızlı bir şekilde sonuç vermesi ve DNA harabiyetinin belirlenmesinde güvenilir olması bu yöntemi önemli hale getirmiştir. Günümüzde birçok kanser çeşidiyle spesifik kromozom düzensizlikleri arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Bu sebeple kanserli olgularda mikronükleus testi yapılmakta ve anlamlı sonuçlar elde edilmektedir (27).

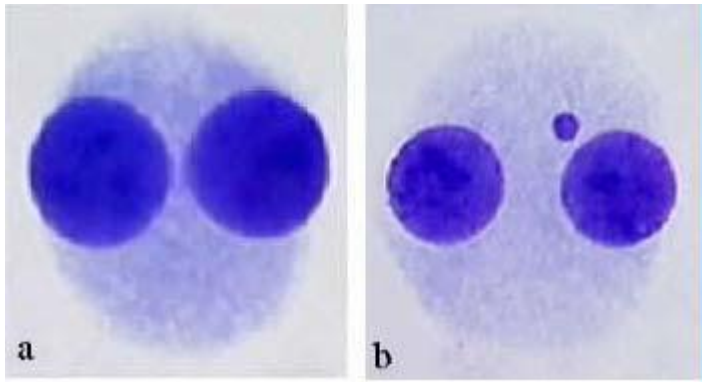
Mikronükleus, esas olarak kromozom segregasyonundan sorumlu mekanizmalardaki kusurlardan oluşur. Bunlar, hücre siklusunu kontrol eden genlerdeki kusurlar, kinetokor ve diğer mitotik aparatüs parçalarındaki bozukluk, mitotik iğcikte bozukluk ve sentromerik DNA hipometilasyonudur.

➤ Mikronükleus oluşum mekanizmaları

- DNA kırıkları sonucu oluşan asentrik kromozom fragmanları
- Kromozomun tamamının kromatidin kinetokorları üzerindeki tubulin fiberlerinin tutunmasında bozukluk sonucu nükleus dışında kalması
- Sentromerik DNA'da hasarlar sonucu kromozom/kromatidlerin nükleus dışında kalması
- Kinetokor proteinlerinde kusurlar sonucu kromozom/kromatidlerin nükleus dışında kalması
- Histon modifikasyonları ve geç replikasyon
- Nükleoplazmik köprü oluşumu ve kırılması sonucu mikronükleus oluşması
- BFB (*bridge-fusion-brea-kırık-füzyon-kırık*) döngüleri sonucunda meydana gelen gen amplifikasyonları nedeniyle nükleer tomurcuklanma (26).

➤ **Değerlendirme**

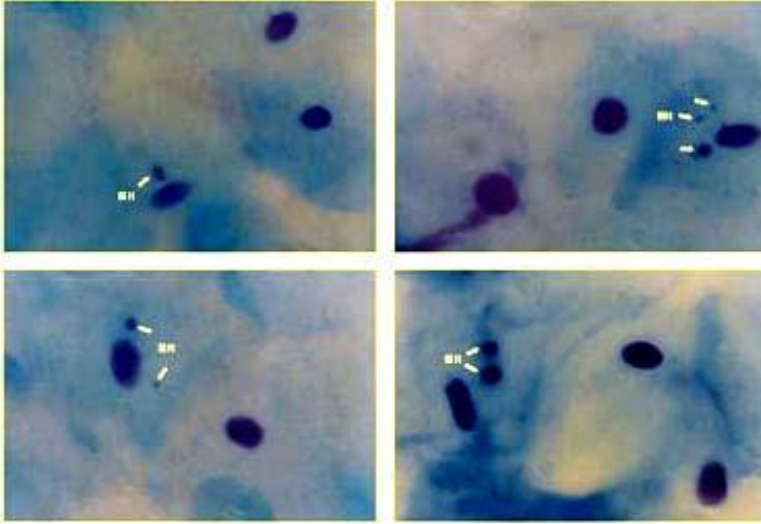
- MN, nükleusa morfolojik olarak benzer, ancak küçük, çapı ortalama asıl nükleus çapının 1/ 16- 1/ 3'ü arasında olmalı) binükleat (BN) hücrede bir asıl nükleusun kapladığı alanın 1/ 256-1/ 9'una karşılık gelmektedir.
- MN' nin asıl nükleus ile ilişkisi olmamalı
- MN asıl nükleus ile benzer boyanma yoğunluğunda olmalı
- Hücreler sağlam nükleer membranlı, binükleer olmalı ve aynı stoplazma sınırı içine yerleşmeli
- Her lam için 1000 binükleer MN sayılmalı (lamın % 10'u değerlendirilmeli) (26, 28).



Şekil 2.5. a) Binükleer hücre **b)** Binükleer hücre içinde mikronükleus (Giemsa boyama ile elde edilen görüntü)

in vitro MN testinde, uygun koşullarda inkübe edilen kültürlerde ilk mitozdan önce sitokalsin-B maddesi eklenmektedir. Sitokalsin-B sitokinezi inhibe ederek bir hücre siklusunu tamamlayan çift nükleuslu hücrelerin oranı saptanmaktadır.

in vivo MN testinde ise, sitokinezi bloke edilmemiş memeli eritrosit hücrelerindeki MN sıklığı saptanmaktadır. Kemik iliğinde veya periferik kan hücrelerindeki polikromatik eritrositlerin MN oluşumu analiz edilmekte ve test edilen maddenin genetik bir hasar oluşturup oluşturmadığı saptanmaktadır (10).



Şekil 2.6. Oral bukkal mukoza epitel hücrelerinde oluşan mikronukleüsler (29).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma grubuna, yaşları 20-23 arasında olan, akne tanısı almış ve en az 3 ay süreyle isotretionin kullanan, bunun dışında herhangi bir ilaç kullanmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, sigara ve alkol alışkanlığı olmayan 30 bayan birey dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise yaşları 20-23 arasında olan, daha önce isotretionin kullanmamış, ayrıca herhangi bir ilaç kullanmayan, sigara ve alkol alışkanlığı olmayan 30 bayan birey dahil edilmiştir. Tüm bireylerden etik kurallar çerçevesinde, “bilgilendirilmiş olur formu”nu doldurmaları istenmiş ve çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Daha sonra, bu bireylerden bukkal smear örnekleri alınmış ve gerekli analizler yapılmıştır.

3.1. Kullanılan Cihazlar, Kimyasal ve Cam Malzemeler

- Binoküler Işık Mikroskobu (Nikon Eclipse E200, Japonya)
- Giemsa Boyası (Merck 1092040500)
- Metanol (Merck 1060082500)
- Lam (Isolab)
- Dikey Cam Şale

%5 lik Giemsa Boya Çözeltisi: 5ml giemsa boyası 95ml distile suya karıştırılarak elde edilmiştir.

3.2. Mikronükleus Analizi Yöntemi

Mikronükleus (MN) testi için; her bireyden ağızlarını çalkalamaları istendikten sonra, tahta spatula ile ağız iç mukozasından bukkal smear örnekleri alınmış ve lamlara yayılarak oda ısısında kurutulmuştur. Ardından, 12 saat soğuk metanolde fikse edilmiştir. Fiksasyon sonrası havada kurutulan preparatlar %5'lik giemsa boya çözeltisi içerisinde 10 dakika boyanmıştır. Akan su altında yıkanan preparatlar kurutularak, mikroskopik incelemeye hazır hale getirilmiştir.

Hazırlanan preparatlar binoküler ışık mikroskopunda 40'luk objektif ile incelenmiştir (Nikon Eclipse E200, Japonya). Bu incelemeler sırasında her birey için 1000 adet epitel hücre incelenmiş ve bu hücreler içerisinde gözlenen mikronükleus sayısı kaydedilerek total mikronükleus frekansı (% MN) saptanmıştır.

Deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığını saptamak için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Yapılan analizlerde, SPSS for Windows v16 paket programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışmada akne tedavisinde, özellikle gençler arasında yaygın olarak kullanılan isotretioninin, genetik toksisitenin en yaygın kullanılan biyolojik belirteçlerinden biri olan mikronükleus (MN) frekansına etkisinin olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmamızın kontrol grubunu 30 sağlıklı bayan birey meydana getirirken, deney grubunu ise akne tanısı almış ve en az 3 ay süreyle isotretionin kullanan 30 bayan birey oluşturmaktaydı.

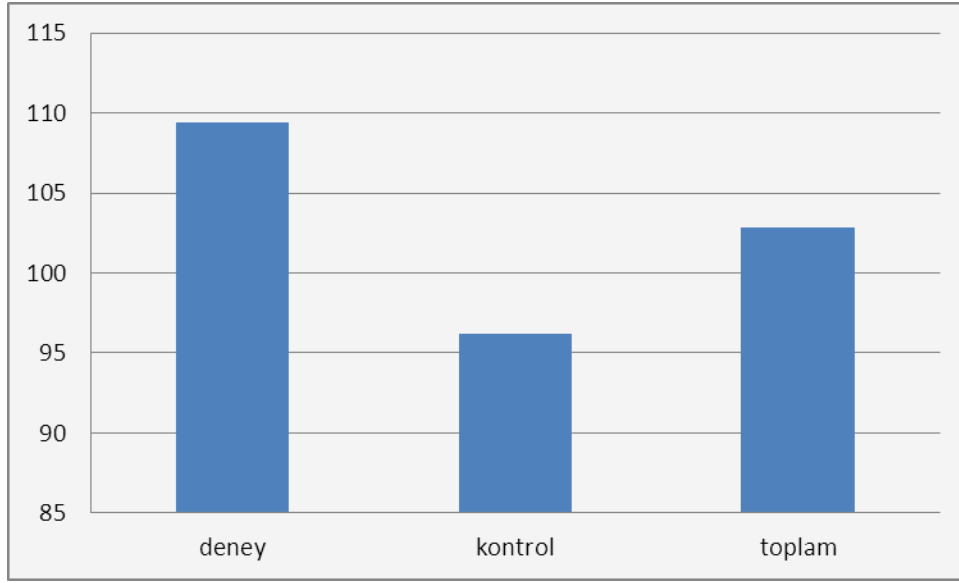
Yaptığımız çalışmada kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bayan bireyi değerlendirmeye aldık. Kontrol grubunun yaş ortalaması $22,3\pm 0,73$, deney grubunun yaş ortalaması ise $22,1\pm 0,67$ olarak bulunmuştur. Yaş bakımından deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.534$).

Deney ve kontrol grupları arasındaki MN frekansına baktığımızda, deney grubunda MN frekansı $109,4\pm 13,84$; kontrol grubunda ise $96,2\pm 10,13$ olarak saptanmıştır. MN frekansı açısından deney ve kontrol grupları arasındaki fark, istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuş ve bulgular Çizelge 4.1'de gösterilmiştir ($p=0.026$).

Tablo 4.1. Deney ve kontrol gruplarındaki MN dağılımı

Grup	Ortalama MN Frekası	N	Standart Sapma	Minimumu MN Değeri	Maksimum MN Değeri	Ortalama MN Değeri
Deney	109,4	30	13,8419 7	87,00	128,00	111,5000
Kontrol	96,2	30	10,1302 6	86,00	118,00	94,5000
Toplam	102,8	60	13,6095 9	86,00	128,00	98,5000

Deney ve kontrol gruplarına ait MN frekansı Şekil 4.1'deki grafikte toplu olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Tüm gruplardaki MN Frekansı dağılımı.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda isotretionin içeren akne ilaçlarının genotoksitesini incelemek amacıyla bu ilaçları kullanan hastalarda ve kontrol grubundaki bireylerde hücrede oluşan MN oluşum sıklığı arasındaki farkı araştırdık. Çalışmamızda tüm hastaların ortalama yaşı, cinsiyeti, isotretion kullanım süresi gibi özellikleri değerlendirilmiş olup elde ettiğimiz veriler genel olarak literatürdeki verilere benzer bulunmuştur.

Yıldırım ve ark.'nın matbaacılar sanayinde çalışan üzerinde yaptığı bir çalışmada, MN oranları için tüm deney ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; deney grubunun MN yüzdesi $0.29 \pm 0,16$ iken, kontrol grubunda $0.13 \pm 0,61$ olarak saptamışlardır (30). Bizim çalışmamıza benzer şekilde matbaada kimyasala maruz kalanlarda MN değerini daha yüksek bulmuşlardır.

Şengün ve ark.'nın MN testini kullanarak bir florid jelinin insan bukkal epitel hücrelerinde genotoksik ve/veya sitotoksik etkilerini inceleme çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde acidulated phosphated fluoride (APF) jelinin kullanımı oral bukkal mukoza epitelyum hücrelerinde MN görülme sıklığını artırdığını bulmuşlardır (29).

Seval Nağaç'ın Maraş otu kullanımının MN oluşumu üzerine etkisi inceleyen yüksek lisansı tezinde bizim çalışmamıza benzer şekilde Maraş otu kullanan bireylerde ortalama MN frekansı 7,27 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu değer 4,30 olarak gözlenmiştir (25).

Özçakmak ve ark. tarafından yapılan isotretinoin verilen rat modelinde serum, kas karnitin seviyesi ve histopatolojik bulguların değerlendirdiği çalışmada, yüksek doz isotretinoin kullanılan rat modelinde karaciğer enzimlerinin, serum CPK seviyesi yükselebileceğini ve total protein düzeyinin azalabileceğini gözlemlemiştir. Yüksek doz isotretinoine bağlı serum ve kas karnitin seviyesinin azalabileceğini ve nötrofilik miyozit meydana gelebileceğini ve karnitin desteğiyle oluşabilecek bu yan etkilerin engellenebilir olduğu sonucuna varmıştır (22).

Jale Yüksek'in yaptığı bir çalışmada, AV'de isotretinoin tedavisinin anti-inflamatuvar etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla, isotretinoinin bazı inflamasyon mediyatörleri (CD3 (+) T hücre, CD4 (+) T hücre, ICAM-1) üzerindeki etkisini incelemiştir. Elde ettiği verilerle, AV olgularının inflamatuvar lezyonlarında, perivasküler ve periadneksiyal CD3(+) ve CD4 (+) T hücre düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin isotretinoin tedavisi ile anlamlı olarak azalmış olduğunu gözlemlemiştir. AV inflamasyonunda rol oynadığı düşünülen CD3(+) ve CD4 (+) T hücrelerinin isotretinoin tedavisi sonrasında azalması ilacın anti-inflamatuvar etkinliğinin en azından bir bölümünü bu hücreler üzerinden gerçekleştirdiği olasılığını güçlü olduğunu belirtmiştir (11).

Derya Tütüncü tarafından yapılan ve akne vulgaris tedavisinin burun mukozası stafilokok kolonizasyonu üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, sistemik izotretinoin

uyguladığı 20 hastada burun mukozasında *Metisiline Duyarlı Staphylococcus aureus* (MSSA) üremesinin belirgin derecede azalırken, Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üremesinin az artış gösterdiğini, toplam *S. aureus* koloni sıklığının ise anlamlı ölçüde olmamakla birlikte hafif azaldığını saptamıştır. Tütüncü çalışmasında, sistemik izotretinoin ile MSSA'da görülen azalmanın, papülopüstüler akne lezyonlarının sayıca azalması sonucu, burun çevresindeki deriden burun mukozasına taşınan mikroorganizma miktarının azalmasına bağlı olabileceğini belirtmiştir (18).

Bizim çalışmamızda ise deney ve kontrol grupları arasındaki MN frekansına baktığımızda, deney grubunda MN frekansı $109,4 \pm 13,84$; kontrol grubunda $96,2 \pm 10,13$ olarak saptanmıştır. MN frekansı açısından deney ve kontrol grupları arasındaki fark, anlamlı bulunmuş ve literatürdeki verilere uyumlu olduğu görülmüştür.

Akne vulgaris, pilosebace birimin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Esas olarak adolesan dönemde görülmektedir (4). Patogenezinde 4 temel faktör rol alır; sebum üretiminde artış, duktal hiperkornifikasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon. Sistemik izotretinoin akne tedavisinde 1982 yılından beri kullanılmaktadır. Akne patogenezinde rol alan 4 temel faktörün tümüne etkili olan tek tedavi ajanıdır (2,6,8). Ancak akne tedavisinde etkili sonuçlar vermesinin yanında birçok yan etkisi de bulunmaktadır.

Literatürlerde isotretinoinin etki ve yan etkilerini araştırmak için yapılan sayısız deneysel çalışma vardır. Biz çalışmamızda isotretinoinin MN oluşum indansını inceleyerek genotoksitesini inceledik ve isotretinoin kullanan bireyle kullanmayan birey arasında MN insidansı arasında belirgin bir farklılık olduğunu saptadık. Genotoksik etkiye sahip olma potansiyeli taşıyan fiziksel ve kimyasal ajanların mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilere sahip olup olmadıklarının ortaya çıkarılması oldukça önemlidir. Nedeni şudur ki, genetik toksisite testlerinden elde edilen sonuçlar mutajenik olan birçok maddenin aynı zamanda karsinojenik de olduğunu göstermektedir.

Bu çalışma ile isotretinoinin MN oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma ile, akne tedavisinde isotretinoin endikasyonunun daha titizlikle yapılmasının hasta, yakınları ve toplum sağlığı açısından oldukça önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Ayrıca MN oluşumu gebelikte teratojeniteye sebep olduğu bilindiği için, özellikle doğurganlık çağındaki bayanlarda isotretinoin kullanımından önce gebeliğin dışlandığından emin olunmalı, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 1 ay sonrasına kadar etkili doğum kontrol önlemleri alınmalıdır. Hasta doğru şekilde bilgilendirilmeli, tedavinin riskleri anlatılmalı ve bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Yüksek J.** Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisi sonucu CD 3 (+),CD 4 (+) T hücre ve ICAM1 üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, **2007**.
2. **Eser Aksu F.** K.S.Ü. Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğinde Sistemik İzotretinoin Tedavisi Başlanan Akne Hastalarında Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, **2009**.
3. **Tüzün Y, Dolar N.** Güncel akne tedavisi. *Dermatose* **2004**; 3(4): 220-229.
4. **Gökalp H.** Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol ve kombinasyon tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, **2010**.
5. **Mıstık S, Ferahbaş A.** Aile hekimliğinde akne vulgaris tedavisine yaklaşım. *Türk Aile Hek Derg* **2005**; 9(2): 71-78.
6. **İzol B, Başkan E, Başar Z, Tunalı Ş, Sarıcaoğlu H.** Orta şiddette akne vulgaris tedavisinde aralıklı düşük doz izotretinoin tedavisi. *Türk J Dermatol*, **2012**; 6: 7-12.
7. **Tütüncü D.** Akne vulgaris tedavisinin burun mukozası stafilocok kolonizasyonu üzerine etkileri.Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalılar Kliniği, İstanbul, **2005**.
8. **Doğu E.** İzotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda serum karnitin düzeyleri ve apolipoprotein E polimorfizmi. Uzmanlık tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermotoloji Anabilim Dalı, Mersin, **2004**.
9. **Kayaalp S O.** *Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuz-6*. 6. Baskı, Nisan Kitabevi, **2011**.
10. **Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V.** Genetik toksisite testleri. *Tübav Bilim Dergisi* **2011**; 4 (3): 221-229.
11. **Aydemir E.** Akne vulgaris; etyolojiden tedaviye. *Türk Ped Arş.* **2011**; 46 Özel Sayı: 132-134
12. **Aydemir E H.** Akne vulgaris. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu. İstanbul, 18-19 Ekim 2001: 61-63.
13. **Ertam İ, Alper S, Ceylan C, Ünal İ, Erboz S.** Akne vulgaris'de isotretinoin tedavisi ile alınan sonuçlar. *Ege Tıp Dergisi* **2000**; 39 (3): 177 – 179.
14. **Saylan T.** 1. *Basamak Sağlık Hizmetlerinde "Hekimler İçin Deri ve Zührevi Hastalıklar" El Kitabı*. 2. Baskı, Savaş Basımevi, **1991**.
15. **Aydın F.** Akne vulgaris'in topikal tedavisinde tretinoin % 0.025 jel ile % 0.1 jel'in klinik etki ve yan etkilerinin karşılaştırılması.Uzmanlık tezi,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Samsun, **2001**.

16. **Ermertcan A.** Akne ve yaşam kalitesi. *Dermatose* **2007**; 2: 91-97.
17. **Koçoğlu Y,Ural A.** Acne tedavisinde kullanılan çeşitli metodlar ve alınan sonuçlar. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, **1976**; 2:239-244.
18. **Özçakmak B.** İzotretinoin verieln rat modelinde serum, kas karnitin seviyesi ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, **2007**.
19. **Howland R, Mycek M.** Protein sentez inhibitörleri. Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. *Lippincott's Illustrated Reviews Farmakoloji*. 3. baskı, Hadımköy-İstanbul: Nobel matbaacılık, **2009**: 369-375.
20. Prof. Dr. Levent Üstünes, Rx Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2013 sürüm, 2013.
21. Tüzün Y, Savaşkan H, Kotoğyan A, Mat M C, Aydemir E H, Serdaroğlu S. Oral Retinoidler. *Dermatolojide Gelişmeler*. İstanbul, 1991: 67-71.
22. **Kayaalp S O.** *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji III*. 11. Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık, **2005**: 1307-1314.
23. **Almış H, Kum Y E, Önal Y, Yakıncı C.** Önlenebilir bir sorun: İzotretinoin embriyopatisi. *Türk Ped Arş*, **2012**; 47: 149-150.
24. **Ommaty R.** *Vademecum Modern İlaç Rehberi*. 33. Baskı, Umut Matbaacılık, **2011**.
25. **Nağaş S.** Maraş otu kullanımının mikronükleus (MN) düzeyine etkisi. Yüksek lisans tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, **2006**.
26. **Özer L.** Frajil X sendromu tanısında mikronükleus fish uygulaması. Tıbbi genetik doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, **2008**.
27. **Üstüner D.** Kromozom kırıkları ve mikronükleus-apoptoz bağlantısı. *Tübav Bilim Dergisi* **2011**; 4 (1): 64-68.
28. **Şekeroğlu V, Şekeroğlu Z.** Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* **2011**; 68(4): 241 – 252.
29. **Şengün A, Ülker M, Acar H, Duran İ, Özer F.** *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **2003**; 6 (1) : 20-22.
30. **Yıldırım A, Yıldırım M.** Matbaa sanayinde çalışan işçilerin bukkal mukoza hücrelerinde mikronükleus ve binükleotid sıklığının belirlenmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **2011**; 9 (1) : 25-28.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Serkar KOCAOĞLU

Doğum Tarihi : 03/01/1984

E- mail : serkar84@hotmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık Fakültesi	Mersin Üniversitesi	2001-2007
Yüksek Lisans	Farmasötik Teknoloji	Mersin Üniversitesi	2008-2019

ESERLER (Makale ve Bildiriler)