



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN  
AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA  
SERUM B12 VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceren Erkan**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Kıymet Handan Kelekçi**

**İZMİR  
EYLÜL 2015**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin planlanmasında büyük emeği olan, asistanlığım süresince eksikliklerimi hep gidermeye çalışan Prof. Dr.Şemsettin Karaca'ya; burada bulunduğum süre içerisinde bilgisini ve desteğini benden hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ali Karakuzu'ya; tezimin yazımı, planlanması ve tamamlanmasında büyük emeği olan tez danışmanım Doç.Dr. Kıymet Handan Kelekçi'ye; meslek hayatım için en değerli bilgileri öğrendiğim ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Fatma Şule Afşar ve Uzm.Dr.İlgül Bilgin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve büyük onur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma; her türlü desteği ile hem uzmanım olan, hem de bir abim gibi hep yanımda olan Uzm. Dr.Güngör Yılmaz'a, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Sıla Şeremet Uysal'a;kendisi şu an çok uzaklarda da olsa bu mesleği yaparken yol göstericim olan Uzm. Dr. Sinan Özçelik'e; tüm bu süreçte kliniğimizi güzelleştiren ve destekleri ile bizi büyük bir aile yapan klinik çalışanlarımıza en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin belirlendiği gün karnımda olduğunu henüz öğrensem de o zamandan beri bize şans getirmeye başlayan ve hep uğurumuz olan, meleşimiz Arya Erkan'a; bu tezin yazımında varlığı ile destekçim olan, en zor anlarımda bütün sorunlarımı çözmeyi başarabilen, günün her saatinde yardımına koşan varlığı ile en büyük şansım olan ve beni hep var edecek olan değerli eşim Mustafa Melih Erkan'a minnet ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Akne Vulgariste Epidemiyoloji .....	3
2.2 Akne Vulgariste Etyopatogenez.....	4
2.2.1. Anormal Foliküler Keratinizasyon .....	5
2.2.2. Sebace Bezlerin Hiperplazisi ve Sebum Üretiminde Artış .....	6
2.2.3. Bakteriyel kolonizasyon .....	9
2.2.4. İnflamasyon .....	11
2.2.5. Akne Vulgaris Gelişiminde Rol Oynayan Diğer Faktörler.....	13
2.3. Akne Klinik Özellikler .....	16
2.3.1. Akne Vulgariste Klinik Özellikler .....	16
2.3.2. Diğer Akne Tipleri .....	19
2.4. Akne Vulgariste Laboratuvar Bulgular .....	25
2.5. Akne Vulgariste Histopatoloji .....	25
2.6. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı.....	26
2.7. Akne Vulgariste Tedavi .....	27
2.7.1. Akne Vulgariste Topikal Tedavi .....	28
2.7.2. Akne Vulgariste Sistemik Tedavi .....	33
2.7.3. Akne Vulgariste Diğer Tedaviler.....	44
2.8. Homosistein .....	44
2.9. B12 vitamini .....	46
2.10. Folik Asit .....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	48
3.1. Denek Seçimi .....	49
3.2. Kullanılan Yöntemler .....	50
3.3. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi .....	51
3.4. İstatistiksel Yöntem .....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA .....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	67
7. TÜRKÇE ÖZET.....	68
8. İNGİLİZCE ÖZET .....	69
9. KAYNAKLAR .....	71
10. EKLER.....	85

## KISALTMALAR LİSTESİ

13cRA	: 13-cis retinoik asit
9cRA	: 9-cis retinoik asit
ALT	: Alanin aminotransferaz
AoG	: Androsteron glukuronid
Ark.	: Arkadaşları
AST	: Aspartat aminotransferaz
AtRA:	All transretinoik asit
AV	: Akne vulgaris
CBS	: Sistasyonin beta sentaz
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
ECLIA	: Electrochemiluminescence Immunoassay
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDA	: Food and Drug Administration
FFA	: Serbest yağ asidi
FHMT	: 5-metiltetrahidrofolat homosistein metil transferaz
GGT	: Gama glutamil transferaz
GİS	: Gastrointestinalsistem
GMCS-F	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
H1	: Histamin-1
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
ICAM	: Hücrelerarası adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İF	: İntrensek faktör

KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
M.	: Malassezia
MTHFR	: Metiltetrahidrofolat redüktaz
NF-κB	: Nükleer faktör-κB
NO	: Nitrik oksit
P. acnes	: Propionibacteriumacnes
PKOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
r ANOVA	: Repeated measures analysis of variance
RAR	: Retinoik asit reseptörü
RXR	: Retinoid X reseptörü
S.	: Staphylococcus
T.kol:	Total kolesterol
TG	: Trigliserit
TGF	: Değişirici büyüme faktörü
TLR	:Tollbenzeri reseptör
TMP/SMX	: Trimetoprim/sülfametoksazol
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör-α

## VI. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL ADI	SAYFA
Şekil 1. <i>P. acnes</i> 'in aknede komedogenez ve inflamasyona katkısının yolları	11
Şekil 2. AV patogenezinde sitokinlerin rolü	12
Şekil 3. Çene yerleşimli papülopüstüler AV	17
Şekil 4. Açık komedon, kist ve skar ile giden AV	18
Şekil 5. Ice pick skar	18
Şekil 6. Solid Fasyal Ödem	19
Şekil 7. Akne fulminans	20
Şekil 8. İnfantil Akne	21
Şekil 9. İnflame komedonun histolojisi	26
Şekil 10. Folik asit değerlerinin ortalama dağılımı	55
Şekil 11. B12 vitamini değerlerinin ortalama dağılımı	56
Şekil 12. AST değerlerinin ortalama dağılımı	56
Şekil 13. GGT değerlerinin ortalama dağılımı	57
Şekil 14. TG değerlerinin ortalama dağılımı	57
Şekil 15. LDL değerlerinin ortalama dağılımı	58
Şekil 16. T.kol değerlerinin ortalama dağılımı	58
Şekil 17. HDL değerlerinin ortalama dağılımı	59

## V. TABLO LİSTESİ

<b>TABLO ADI</b>	<b>SAYFA</b>
Tablo 1. AV'nin etyolojisinde suçlanan faktörler	4
Tablo 2. Akne şiddetinin derecelendirilmesi	19
Tablo 3. AV ayırıcı tanı	27
Tablo 4. AV'de sistemik antibiyotik tedavisi	34
Tablo 5. AV tedavisinde izotretinoin endikasyonları	38
Tablo 6. Sistemik retinoidlerin geçici yan etkileri	41
Tablo 7. Sistemik retinoidlerin ciddi yan etkileri	42
Tablo 8. Hiperhomosisteinemi nedenleri	45
Tablo 9. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri	49
Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri	53
Tablo 11. İzotretinoin tedavisiyle birlikte hastalarda oluşan yan etkiler	53
Tablo 12. İzotretinoin ile tedavi edilen AV'li hastalarda tedavinin 0. gün, 3. ve 6. ay homosistein metabolizmasından sorumlu vitaminler, Hb, KCFT ve lipidlerin ortalama değerleri	55



## 1. GİRİŞ

Akne vulgaris (AV); pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup; derinin yüz, sırt, göğüs gibi seboreik bölgelerinde; komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skatris şeklinde polimorfik deri belirtileri ile seyrederek (1,2). Primer olarak puberte döneminde görülen bir hastalık olan AV, bu dönemdekilerin %90'ını etkilemesinin yanı sıra, 3. ve 4. dekatlarda başlayıp daha uzun yıllar devam edebilir (3,4). En sık görülen deri hastalıklarından biri olan AV, kişilerin %80'ini yaşamlarının bir döneminde etkilese de AV bir adölesan hastalığıdır (5). Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülen hastalık, sıklıkla kadınlarda erişkin dönemde devam etme eğiliminde iken, erkeklerde daha şiddetli seyir gösterebilmektedir (6).

Akne vulgaris patogenezi kompleks ve multifaktöriyeldir (7). AV'nin etyopatogenezi içinde rol alan dört ana unsur; foliküler epitelyal deskuamasyon, sebum üretiminde artma, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonunda artma ve inflamasyondur (3,4).

Akne tedavisinde genellikle; multipl patogenetik faktörleri hedef alan, lezyonların şiddetini azaltan, hastalığın süresini kısaltan, postinflamatuvar pigmentasyonu ve skar oluşumunu önleyen tedavi seçeneklerinin tercihi konusunda fikir birliği vardır (8). AV tedavisinde, patogenezi içinde rolü olduğuna inanılan faktörlere karşı etkili çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı keratolitik, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve sebum salgısını azaltan çok sayıda sistemik ve topikal ajan bulunmaktadır (2). Hafif ve orta dereceli AV'de ilk tercih topikal tedavidir; şiddetli formlarda ise sistemik tedavi ön plana çıkmaktadır (2).

İzotretinoin AV başta olmak üzere birçok dermatolojik hastalık tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon sentetik vitamin A analogudur. Oral izotretinoin AV patogenezi içinde yer alan dört majör mekanizmaya da etkili tek ilaçtır. İzotretinoin özellikle nodüloistik aknenin ilk tercih tedavisidir (9).

Oral izotretinoin oldukça etkili bir ilaç olmasına rağmen birçok mukokutanöz ve sistemik yan etkiye sahiptir. İzotretinoinin kullanımına bağlı en sık mukokutanöz yan etkiler görülse de; göz, kulak, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal sistem (GİS), sinir, kas-iskelet sistemi, hematolojik sistem üzerine de yan etkiler görülebilmektedir (2). Hastalarda doz ayarlaması ve/veya ek semptomatik tedavilerle yan etkiler tolere

edilebilmektedir. Akut toksisitelerde esas olarak deri ve muköz membranlar etkilenirken, kronik toksisitelerde özellikle iskelet sistemi etkilenir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesiyle yan etkiler ortadan kalkar. İzotretinoin klinik yan etkilerin yanı sıra; hiperlipidemi, transaminaz değerlerinde yükselme, biotidinaz enzim aktivitesinde azalma gibi laboratuvar bulgularında da değişmeye neden olabilmektedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar sistemik izotretinoin tedavisinin serum B12 vitamini ve folik asit seviyesinde azalma, homosistein düzeyinde artışa neden olabileceğini söylemektedir (10,11,12,13,14,15). Ancak yapılan bu çalışmalarda hasta tedavi ve takip sürelerinin oldukça kısa olduğu görülmüş; daha uzun takip süreli çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (14). Biz de bu çalışmamızda 6 ay gibi daha uzun süreli takiple B12 vitamini ve folik asit düzeylerindeki değişimi görmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Akne vulgaris özellikle ergenlik çağında görülen; komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skatris şeklinde pleomorfiklezyonlarla birlikteliği olan; foliküler epitelyal deskuamasyon, sebum üretimi, bakteriyel proliferasyon ve inflamasyondaki anormallikleri içeren; pilosebace ünitenin kendini sınırlayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (16,17,18).

Akne vulgaris en sık görülen deri hastalıklarındandır. Deri hastalıkları çoğu zaman yaşamı tehdit etmemesine rağmen, bireyin görünümünü etkiledikleri için psikososyal durum, kişisel ilişkiler ve günlük aktiviteler açısından olumsuz değişikliklere neden olabilmektedir (17). Özellikle ergenlik döneminde fiziksel görünümün ne kadar önemli olabileceği ve AV'nin özgüven kaybı ve depresyona yol açabileceği göz önüne alındığında; toplum sağlığı açısından bu hastalığın sıklığının, hastalığa neden olabilecek tetikleyici faktörlerin bilinmesi ve AV'nin tedavi edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (17).

### 2.1. Akne Vulgariste Epidemiyoloji

Dermatoloji kliniklerinde sık karşılaşılan bir hastalık olan AV esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (18). Sıklığı 12-24 yaşları arasında yaklaşık %85, tüm yaş grupları için ise yaklaşık %15 kadardır (19,20). Hastaların sadece %8'inde lezyonların 25 yaş üzerinde devam ettiği bildirilmektedir (20). Kadınların %35'inde, erkeklerin %20'sinde üçüncüde kata kadar; kadınların %26'sı, erkeklerin %12'sinde dördüncüde kata kadar devam ettiği düşünülmektedir (2).

Kızlarda pubertenin erken başlangıcına paralel olarak daha erken ortaya çıkmaktadır. Sıklık ve şiddet açısından erkeklerde 17-19 ve kızlarda 16-17 yaş aralığında en yüksek düzeye çıkar (21). Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzer olmakla birlikte; prevalans erkek adolesanlarda belirgin derecede daha yüksektir (22). Erkeklerde hastalık daha şiddetli seyretmektedir (16). Beyaz ırkta siyah ırka göre şiddetli seyreder (2). Nodüloistik akne siyah erkeklere göre beyaz erkeklerde daha yaygın

görülmektedir (23).XYY genotipine sahip olanlarda ve polikistik over sendromu (PKOS), hiperkortizolizm, hiperandrojenizm, puberte prekoks gibi endokrin hastalıkları olan bireylerde AV gelişme riski yüksektir; daha şiddetli, standart tedaviye daha dirençli olma eğilimindedir (2).

Akne vulgarise yatkınlıkta androjen ve lipid anormalliklerine neden olan birçok gen rol oynamaktadır. Bunlar arasında sitokrom P450-1A1 veadrenal bezde androjen üretiminden sorumlu 21-hidroksilaz genleri yer almaktadır (24).İkiz çalışmaları homozigot ikizlerde %97,9; heterozigot ikizlerde ise %45,8 oranında AV geliştiğini göstermiştir (22).

## 2.2 Akne Vulgariste Etyopatogenez

Akne vulgaris; foliküler epitelyal deskuamasyon, sebum üretiminde artma, bakteriyel proliferasyon ve inflamasyondaki anormallikleri içeren pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar hastalığıdır (2). AV'nin etyopatogenezini multifaktöriyeldir ve pilosebase üniteyi etkileyen internal ve eksternal birçok faktör AV etyopatogenezinde rol oynamaktadır (25). AV etyolojisinde suçlanan faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir (26).

**Tablo 1. AV'nin etyolojisinde suçlanan faktörler (26).**

Anormal foliküler farklılaşma ve artmış duktal kornifikasyon
Anormal sebese bez aktivitesi
Pilosebase ünitenin <i>P. acnes</i> gibi mikroorganizmalarla kolonizasyonu
İnflamasyon
Hormonlar
Nöropeptidler
Sitokinler
Antimikrobiyal peptidler
Toll benzeri reseptör (TLR)
Diyet
Genetik
Stres

## Anormal Foliküler Keratinizasyon

Anormal foliküler keratinizasyonun AV oluşumunda saptanan ilk değişiklik olduğu ve AV'nin temel lezyonu olan komedon oluşumuyasonuçlandığı bilinmektedir (2). Komedon oluşumu sırasında görülen ana değişiklikler;duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyonartışıdır. Keratinositler arasındaki adezyon artışında lameller granüller olarak da adlandırılan keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır (2,27). Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonundaki mekanizma tam olarak bilinmese de androjenler, lokal sitokin üretimi, sebum yapısındaki değişiklikler ve *P. acnes*'in rolü üzerinde durulmaktadır (27,28).

Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, üst kıl folikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelir. İfundibulum keratinositlerin artmışkohezyonu nedeniyle hiperkeratotik hale gelmektedir. Hücre sayısındaki artış ve yapışıklığın artması foliküler ağzda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Oluşan bu tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin folikül içerisinde aşağı doğru birikmesine neden olmaktadır. Folikül içerisinde biriken bu katı madde, üst kıl folikülünün dilatasyonuna ve AV'nin gözle görülmeyen prekürsör lezyonlarıolarak kabul edilen mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır (28).

Yapılan çalışmalarda komedonlarda folikül duvarındaki bazal keratinositlerde aktif olarak siklusa giren hücrelerden eksprese edilen bir nükleer mediyatör olan Ki 67 saptanmıştır (29). Yine komedonlara özgü 3H timidin ekspresyonu ile keratinositlerin proliferasyon ve anormal diferansiyasyon mediyatörleri olan keratin 6 ve 16 düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (29).

Foliküler keratinositlerden eksprese edilen proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin (IL)-1 $\alpha$ 'nın keratinosit hiperproliferasyonuna ve komedon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. IL-1 $\alpha$ 'nın IL-1 $\alpha$  reseptörleri ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımını uyararak doğrudan infundibuler keratinositleri etkilediği düşünülmektedir. IL-1 $\alpha$ 'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon azalışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (29,30).

Antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların, özellikle de *P. acnes*'in geç dönem komedon oluşumunda roloynadığını akla

getirmektedir (31,32). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 $\alpha$ , tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir. *P. acnes*'in IL-1 $\alpha$  üzerinden folikülerkeratinizasyonda rol oynadığı da iddia edilmektedir. Ayrıca *P. acnes*, ürettiği hücre dışı lipaz sayesinde sebumdaki trigliserit (TGA)'ten serbest yağ asidi (FFA) oluşumunu sağlayarak da komedon oluşumunda etkili olabilmektedir. Hastaların sebumunda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitin artması sonucunda da foliküler hiperkeratinizasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir (33,34). Sebum içerisinde *P. acne* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseridleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksitlerin, foliküler infundibulumda epitelyal hiperkeratozu uyarıcı özelliği vardır.

Akne vulgarisli hastalarda sebese foliküllerde derinin esansiyel bir yağ asidi olan linoleik asit konsantrasyonu düşük olarak saptanmıştır (35). Linoleik asitin normalin altında olan değerleri keratinosit proliferasyonunun artmasına ve proinflatuar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır (35).

Stratum korneumdaki sfingolipid düzeylerinin de AV oluşumunda önemli olduğu bildirilmiştir. AV'li hastalarda seramid düzeylerinin normal popülasyona oranla daha az olduğu ileri sürülmekte ve seramidlerdeki bu azalmanın derinin su bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarak komedon oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (16).

Androjenik hormonların da folliküler keratinizasyon üzerine olan etkileriyle hiperproliferasyonu uyarabileceği ileri sürülmektedir. AV oluşumunda önemli rol üstlenen androjen dihidrotestosteron (DHT)'dur. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS); 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 3 $\beta$ -HSD ve 5 $\alpha$ -redüktaz aracılığıyla DHT dönüştürülebilir. Foliküler keratinositlerde bu enzim aktivitelerinin artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca komplet androjen duyarsızlığı olan bireylerde AV gelişmemesi de androjenlerin AV oluşumundaki rolünü desteklemektedir (35).

### 2.2.2. Sebese Bezlerin Hiperplazisi ve Sebese Üretiminde Artış

Akne vulgaris patogeneğinde en önemli bölge pilosebase ünitedir. Pilosebase ünite, bir kıl follikülü ve ona açılan sebese bezden oluşur. Sebese bezler, yüzün orta

bölgesi, göğüs ve sırtta daha yoğun olmak üzere, ayak tabanı ve avuç içi dışında tüm vücutta bulunur (4).Sebase bezlerdeki sebositlerden salgılanan sebum; skualen, sterol esterleri, kolesterol, polar lipid ve TG'lerden oluşmuştur. Sebumun %57,5oranla büyük bir kısmını TG ve yağ asitleri, %26'sını balmumu esterleri, %12'sini de skualen oluşturmaktadır. Kolesterol ve kolesterol esterleri ise %4,5 ile sebumda en az bulunan lipidlerdir. Sebum salgılanmasındaki artış, lipid kompozisyonu ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik AV oluşumuyla ilişkili majör olaylardandır (26).

Akne vulgarisli hastalarda sebum üretiminin AV'si olmayanlaranazaranda daha fazla olduğu; ancak sebum yapısı açısından her iki grup arasındafark görülmediği bildirilmiştir (16).

Akne vulgaris oluşumunda sebum salgılanmasında artışın yanısıra, sebumu oluşturan lipid bileşenleri de büyük önem taşımaktadır. AV'li ikiz hastalar, AV'si olmayan ikizler ile karşılaştırıldığında; AV'si olan grupta esansiyel yağ asidi seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (36). Ayrıca AV'li hastalarda linoleik asit düzeylerinde belirginoranda azalma olduğu saptanmıştır (33). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da önemli derecede farklılık izlendiği bildirilmiş ve AV'li hastalarda tekli doymamış yağ asidinin doymuş yağ asidi oranını arttırdığı gösterilmiştir (28,32).

Sebumun AV oluşumu üzerindeki bir diğer etkisi, özellikle skualenin peroksidasyonu ve major sebum antioksidanı olanE vitamininin azalmasına bağlı lipoperoksit oluşumudur (37,38). Lipoperoksit oluşumu; komedon oluşumuna, sebase bez hiperplazisine, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPAR) aktivasyonuna neden olmaktadır (39). PPAR'ler lipid metabolizması ve aynı zamanda inflamasyonun kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$  sebosit biyolojisinde etkili olan izoformlardır (38,39). PPAR $\alpha$  yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve lipid katabolizmasıyla; PPAR $\gamma$  aktivasyonu ise lipidogenezle ilişkilidir. Araşidonik asit yolağında görev alan lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), PPAR $\alpha$ 'nın; 15-hidroksieikozatetraenoik asit ise PPAR $\gamma$ 'nın ligandıdır. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz ve diğer enzimlerin AV'li hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir. Prostaglandin (PG)'lerin de sebosit biyolojisinde önemli bir rol

üstlendiği ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 ekspresyonu ve PGE2 düzeyleri artmış olan farelerde, sebace bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış olduğu görülmüştür (38).

Liver-X reseptör ligandları, histamin (H) retinoidler ve vitamin D sebosit biyolojisini düzenleyen diğer faktörlerdendir. Oluşan ligand-reseptör kompleksleri; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, lipogenez, hormon metabolizması ve sitokin/kemokin salınımını sağlayan yolları aktive ederek etki göstermektedir (35). Sebace bezlerde H1 reseptörleri tanımlanmış ve bir H1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebace bezlerdeki skualen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (36). Retinoidler ise sebositlerde eksprese edilen retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR) aracılığıyla etki gösterir. RAR ve RXR doğal ligandları olan all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 13-cis retinoik asit(13cRA) izoformu, antiproliferatif etki sergileyerek sebosit diferansiyasyonunu velipid sentezini inhibe etmektedir (40,41,42).*In vitro* çalışmalarda 1,25dihidroksivitamin D3'ün de sebositler üzerinde doz bağımlı olarak, hücreproliferasyonu, lipid içeriği ve IL-6, IL-8 sekresyonu üzerinde etkili olduğugösterilmiştir (43).

Gonadal ve adrenal kaynaklı seks hormonlarına bağımlı olan sebace aktivite; artmış androjen üretimi, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yetersizliği sonucu oluşan serbest androjen artışı, hedef dokudaki 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesinde veya intrasellüler reseptörlerin hormona bağlanma kapasitesinde artışıyla sebum üretimine neden olmaktadır (4,12,44)

Sebace bezler DHEAS'yi, en potent androjen olan DHT'ye çevirmek için gerekli olan 3- $\beta$  HSD, 17- $\beta$  HSD ve 5- $\alpha$  redüktaz enzimlerinin hepsine sahiptir (2). Sebace bez bazal tabakasında ve kıl folikülünün dış kök kılıfında yer alan keratinositlerde bulunan androjen reseptörleri; potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye duyarlıdır. Yapılan çalışmalarda AV yerleşim bölgelerindeki sebace bezlerde 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (44).

Serum androsteron glukuronid (AoG) androjen metabolitidir ve AV'li kadınlarda yüksektir. Prospektif randomize bir çalışmada serum AoG düzeyi orta şiddette aknesi bulunan kadınlarda yüksek bulunurken; testosteron, serbest testosteron ve DHEAS



seviyeleri normal olarak saptanmıştır (45). Diğer yandan DHEAS'nin genç kızlarda AV gelişimi ile korele olduğu gösterilmiştir (46).

Androjenlerin sebace bez üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamış olsa da; androjen ve nükleer androjen reseptör kompleksinin sebace bez hücre DNA'larındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri düşünülmektedir. Rosenfield ve arkadaşları (ark.)'nın yaptığı bir çalışmada DHT'nin PPAR ligandları ile etkileşerek sebositlerin diferansiyasyonunu ve lipid sentezini uyardığı gösterilmiştir (47).

Dehidroepiandrosteron sülfatın serum seviyelerindeki artış ile prepubertal dönemde AV gelişimi arasında ilişki olması, serum androjen seviyeleri yüksek olan bireylerde şiddetli akne görülmesi, sistemik testosteron ve DHEAS uygulanmasının sebace bez boyutunu ve sekresyonunu arttırdığının gözlenmesi, androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebum üretilmemesi ve AV gelişmemesi, ayrıca adrenal bez veya overde androjen üreten tümör varlığında AV oluşumunun sık olması androjenlerin artmış sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır (48,49).

Östrojen androjenlerin aksine sebace glandların hem boyutlarını hem sekresyonlarını azaltır (12,50). Östrojenlerin etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamış olsa da; östrojenlerin androjenlerin sebace bezler üzerindeki lokal etkisini tersine çevirme, negatif feedback etkisiyle hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjen üretimini inhibe etme ve sebace bez büyümesini veya lipid üretimini negatif etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla etkili olabileceği düşünülmektedir. Progesteron ise androjenik etkiyle AV'de alevlenmeye neden olur (50). Sebum üretiminde androjen ve östrojenlerin yanı sıra büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), melanokortinler ve bazı nöropeptidlerin de etkili olduğu ileri sürülmektedir (51). Kannabinoidler, P maddesi ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) sebum üretiminde etkili diğer nöropeptidler arasında sayılabilmektedir (51).

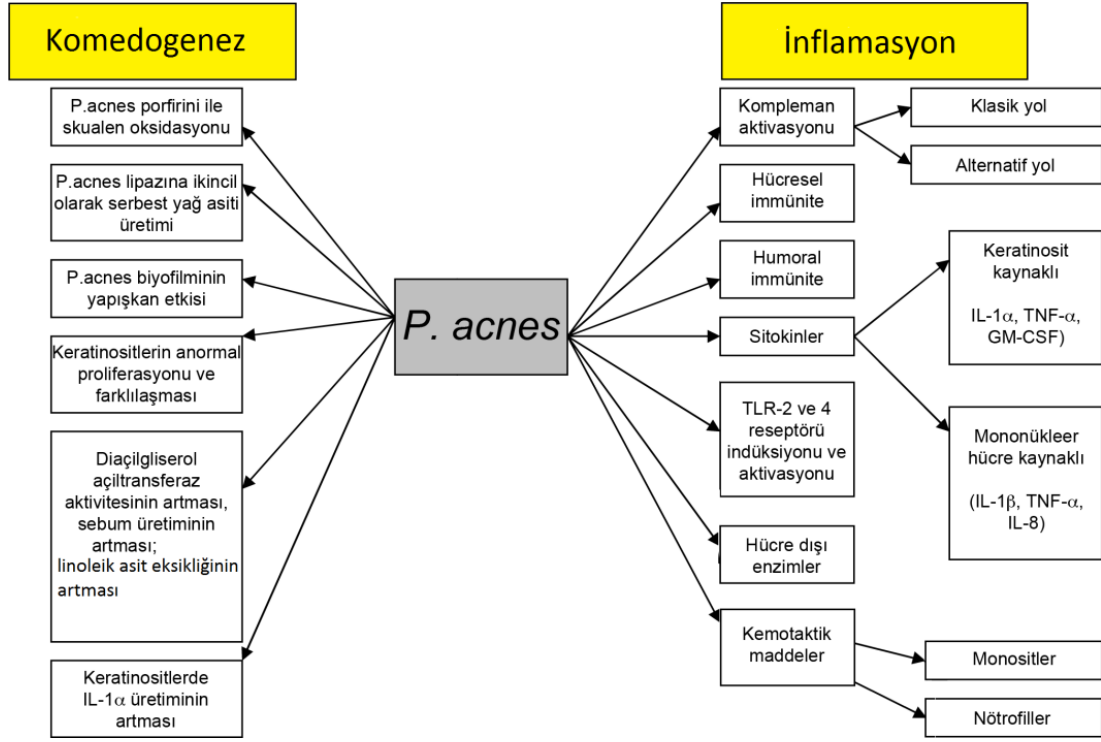
### **2.2.3. Bakteriyel kolonizasyon**

Enfeksiyöz bir hastalık olmadığı bilinen AV'li hastalarda antibakteriyel tedavilerle lezyonlarda gerileme izlenmesi, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir. AV etyopatogenezinde deri florasında bulunan *P. acnes*, *Staphylococcus (S.) epidermidis* ve *Malassezia (M.) furfur* gibi kommensal mikroorganizmalar suçlansa da, AV enfeksiyöz bir hastalık değildir (52,53). AV'li adolesanlarda kendi yaş gruplarıyla karşılaştırılan kontrol gruplarına göre belirgin olarak yüksek miktarda *P. acnes* sayısı saptanmış ancak hastalık şiddeti *P. acnes* sayısı ile ilişkili bulunmamıştır (2).

*S. epidermidis* ve *M. Furfur* folikülün daha çok yüzeye yakın bölümünde bulunur ve patolojik önem taşımaz. *P. acnes*, sebace foliküler mikroflorada en fazla bulunan, normal koşullarda patojenik olmayan bir organizmadır. Gram (+), anaerobik ve mikroaerobik, hareketsiz, pleomorfik bir difteroiddir (53). Saçlı deri ve yüz gibi sebace bezlerden zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunmaktadır. *P. acnes*; bir dizi kemotaktik faktör, proinflamatuvar madde ve enzimatik faktörler (fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz ve lesitinaz gibi proteolitik enzimler) üreterek AV'nin inflamatuvar fazını başlatır (53).

*Propionibacterium acnes* TG'lerini gliserole ve FFA'ne hidroliz eden ekstrasellüler lipaz üretmektedir. FFA, komedon oluşumuna katkıda bulunur ve nötrofil kemotaksisini indükler. *P. acnes* porfirinleri aracılığıyla skualen oksidasyonunu arttırarak komedon oluşumunu tetikler. *P. acnes* nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aracılığıyla monosit aktivasyonunu indükler (54,55). *P. acnes* ile indüklenen monositler; TLR-2 aracılığıyla proinflamatuvar mediyatörler olan IL-1 $\alpha$ , tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-8 salgılar (2). Özellikle IL-8'deki artış nötrofil kemotaksisini tetikler. Nötrofiller lizozomal enzimler ve reaktif oksijen türleri gibi inflamatuvar mediatörleri salar (56).

Bozulmuş keratinizasyon ve aşırı sebun üretimi ile folikül içi basıncı artar ve nötrofillerden salınan lizozomal hidrolazlar, *P. acnes*'ten salınan enzimler ile folikül duvarı parçalanır. Ayrıca *P. acnes*'in ürettiği ısı şok proteinleri hipoksi yaparak lokal inflamasyona ve komedon oluşumuna katkıda bulunur. Sonuç olarak *P. acnes* hem doğrudan hem de dolaylı yolla AV oluşumunda önemli rol oynar (57,58). *P. acnes*'in AV kliniğinde komedon oluşumuna ve inflamasyona katkısındaki rolü Şekil 1'de gösterilmiştir (59).

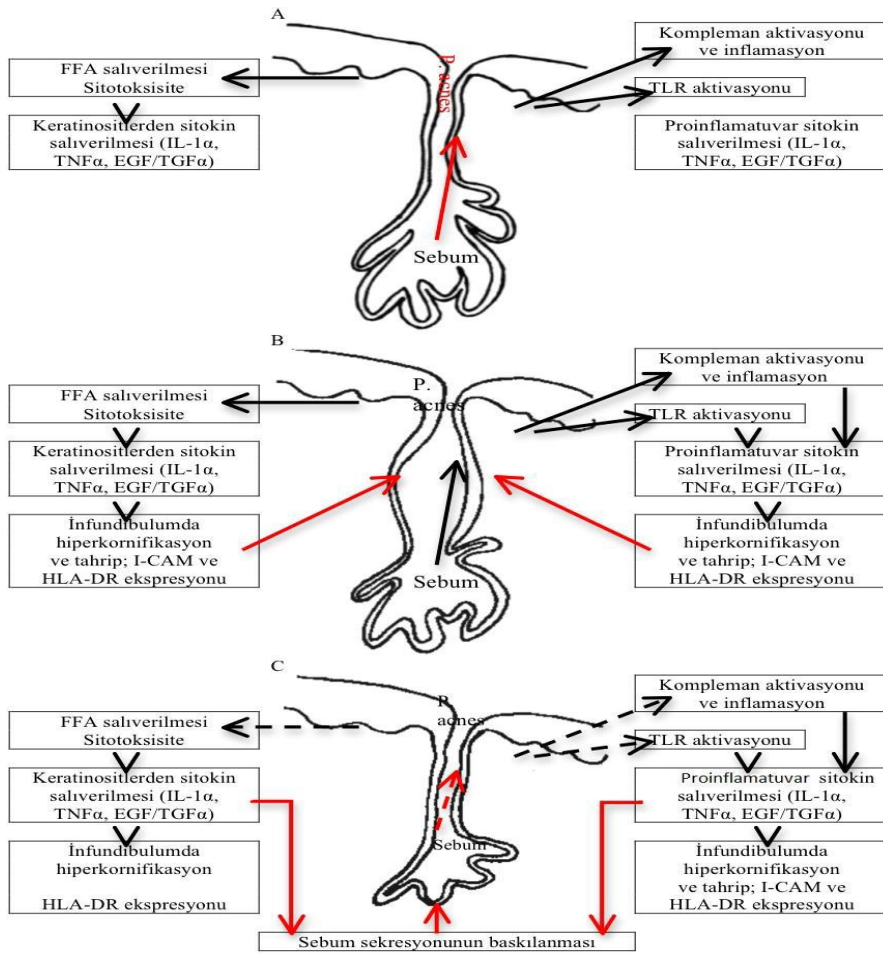


Şekil 1. *P. acnes*'in akne de komedogenez ve inflamasyona katkısının olası yolları(59).

## 2.2.4. İnflamasyon

Akne vulgariste immunolojik mekanizma, patolojik olayı başlatan bir faktör olmayıp, genellikle diğer faktörlere ikincil olarak oluşur. Nötrofillerden ve *P. acnes*'ten salınan enzimler ile komedonal folikül duvarında masif rüptür gelişir. Komedonal içerik dermise yayıldığında *P. acnes*'in hücre zarındaki karbonhidratlarına karşı antikor oluşarak kompleman aracılı inflamasyon başlar (60). Komplemanın litik etkisi ve elastaz ile pilosebase folikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanır. Sonuçta papül, püstül veya abseler oluşur (2).

Akne vulgaris inflamasyonunda rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğubilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişiminde IL-1α ve FFA üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (61). Sebositler TLR2, TLR4, TLR6 ve CD14 eksprese ederek; keratinositler TLR2 ve TLR4 ekspresyonuyla sitokinleri uyararak T lenfositleri aktif hale getirir. AV patogenezinde sitokinlerin rolü Şekil 2'de gösterilmiştir (61).



**Şekil 2. AV patogenezinde sitokinlerin rolü(EGF : Epidermal büyüme faktörü, TGF : Değiştirici büyüme faktörü, IFN : İnterferon, ICAM :Vasküler intersellüler adezyon molekülü, HLA : İnsan lökosit antijeni) (61).**

Keratinositlerin ve sebositlerin katelisinin ve beta defensinler gibi antimikrobiyal peptidler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit (NO) üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev aldıkları gösterilmiştir (62,63,64).

Akne vulgaris lezyonlarında, birçok proinflatuar sitokin genlerinin upregülasyonunda kritik rol oynayan NF- $\kappa$ B' nin aktive olduğu gösterilmiştir. AV'li hastalarda AV'si olmayanlara oranla TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 ve IL-10 mRNA gen seviyelerinin önemli derecede arttığı görülmüştür. Yine AV'li hastalarda perifoliküler IL-1 seviyelerinde artış saptanmıştır ve busitokinin kutanöz

inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (63).

LT ve PG gibi aktif lipid mediyatörleri de akneinflamasyonunda rol oynamaktadır. Nötrofiller için kemoatraktan görevi gören bir proinflamatuvar sitokin olan LTB<sub>4</sub>'ün, PPAR $\alpha$  için doğal ligand olduğu ve bu reseptörebağlanarak sebositlerdeki lipid metabolizması üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir (64).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AV inflamasyonunda vasküler inflamatuvar mediyatörlerden olan ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in de rol oynadığı üzerinde durulmaktadır (64,65).Başta IL-1 $\alpha$  olmak üzere IL-4, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi inflamatuvar sitokinlerin vasküler endotelial hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyararak; ICAM-1 ve VCAM-1 artışını sağladıkları ileri sürülmektedir (65).

### **2.2.5. Akne Vulgaris Gelişiminde Rol Oynayan Diğer Faktörler**

#### **Genetik Yapı**

Akne vulgaris multifaktöriyel kalıtmı bir hastalıktır (2,66). AV'ye yatkın ailelerde akne sıklığı ve şiddetinin yüksek olduğu bilinmektedir. İngiltere'de AV'li ikizlerde yapılan retrospektif bir çalışmada monozigot ve dizigot ikizlerde akne gelişiminde uyuma saptanmıştır (67). On dokuz AV'li ikizler aknesiz ikizlerle karşılaştırıldığında apolipoprotein A1 arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Ailede AVhikayesi olması da riski arttırmaktadır. Her iki grup arasında kilo, vücut kitle indeksi, boy, doğum ağırlığı, saç seyrekliği, üreme faktörleri, lipid profili ve glukoz düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (67).

#### **Stres**

Akne vulgaris belirgin psikolojik strese neden olabilen bir hastalıktır. Stresin AV'ye nasıl neden olduğu bugün için aydınlatılamamıştır. Stresin AV'yi alevlendirmesi hormon düzeylerini arttırarak veya inflamasyonla indüklenen nöropeptid üretimiyle açıklanabilir (68).Son yıllarda yapılan çalışmalarda AV patogenezinde substance

P'nin rol aldığı gösterilmiştir (69). Substance P invitro olarak sebace bezlerin proliferasyon ve diferansiasyonuna katkıda bulunmakta ve sebace germinatif hücrelerdeki nöropeptitleri azaltan nötral endopeptidazı indüklemektedir. CRH hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın en proksimal elemanı olup nöroendokrin ve strese olan davranışsal cevabı koordine etmektedir. CRH testosteron sentezinde önemli olan 3- $\beta$  HSD mRNA düzeylerini upregüle eder ve sebace lipid sentezini artırır (68).

## Diyet

Akne vulgaris gelişiminde diyetin önemi tartışmalı bir konudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar adolesanların %62-72 kadarının diyetin AV gelişimine katkıda bulunduğuna inandıklarını göstermektedir (70). Bu düşünce 1960 ve 1970'li yıllar da çikolata, fıstık, kola, kızartma, iyot, B1 ve B6 ve diğer suçlanan gıdalarla yapılan ve AV alevlenmesinin gözlenmediği küçük gruplarla gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları temel alınarak ortaya çıkmıştır (71,72). Süt ve süt ürünlerinin AV patogeneziindeki rolü araştırılmış ve yapılan üç geniş çalışmada süt ve süt ürünleri tüketimi ile AV gelişmesi arasında ilişki saptanmış, sütte bulunan IGF-I, 5 $\alpha$ -steroidler ve  $\alpha$ -laktalbumin gibi hormonların pilosebace birimi etkilediği ileri sürülmüştür (73,74). Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerin sürekli tüketimi ve doymuş yağdan zengin diyetin AV lezyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (74,75). Batı tarzı beslenmede olduğu gibi yüksek glisemik yük içeren diyetler, kan insülinini ve IGF-1'i akut ve kronik olarak yükseltebileceği, bu hormonların adrenal ve gonadal androjen üretimini uyararak sebum üretimini artırıp, AV gelişimine neden olabileceği ileri sürülmüştür (73,74,75).

## Sigara

Danimarkalı adolesanlarda yapılan bir çalışmada sigara kullanımı AV ile ilişkili bulunmamıştır (76). Yapılan bir çalışmada AV'nin sigara içenlerde az görülmesi sigaranın antiinflamatuar etkisiyle açıklanmıştır (77). Sigara içeriğinde yüksek oranda bulunan araşidonik asit ve polisiklik aromatik hidrokarbonların araşidonik asit sentezini stimüle eden fosfolipaz A2 inflammatuar yolunu indüklediği

gösterilmiştir (77). Toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir araştırmada akne sıklığı ve şiddeti ile günlük sigara sayısı arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır (78).

### Ultraviyole Radyasyon

Akne vulgarisli hastalarda ultraviyole A ve ultraviyole B ışınlarının komedon oluşumuna neden olduğu ve sebum sekresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (4). AV lezyonlarını arttırma bakımından doğal radyasyona göre suni ultraviyolenin daha etkili olduğu düşünülmektedir.

### Hijyen ve Cilt Bakımı

Hastalar sıklıkla AV'nin kirli deri ile ilişkili olduğunu düşünür ve yüzlerini aşırı derecede yıkamaya eğilimlidir. Yapılan bir çalışmada günde iki kere yüz yıkamanın AV lezyonlarında iyileştirici olabileceği sonucuna varılmıştır (79).

Kozmetikler de AV oluşumuna neden olabilecek ekzojen faktörlerden biridir. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir (52).

### Terleme ve Egzersiz ve Premenstrüel Alevlenme

Egzersiz yapan kişilerde AV lezyonlarının gövdede geliştiğini gösteren bir çalışma mevcuttur (80). Terleme ile AV lezyonlarının artmasından foliküler kanalın su içeriğinin artması sonucu oluşan tıkanma sorumlu tutulmaktadır (4).

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde AV lezyonlarında alevlenme olduğuna dair yaygın bir düşünceye sahiptir. Premenstrüel dönemde akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, cilt ödeminin sebumun deri yüzeyine salınımını engellemesine bağlı olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür (81). Oral kontraseptif kullanımının AV prevalansında azalmaya sebep olması da bunu desteklemektedir (76).

## 2.3. Akne Klinik Özellikler

### 2.3.1. Akne Vulgaris Klinik Özellikler

Akne vulgaris, seboreik bölgelerde komedonlar, çoğu olguda ek olarak inflamatuvar lezyonlar ve bazı olgularda inflamatuvar lezyonlar sonrası gelişmiş izler ile kendini gösterir. Akneli hastaların muayenesinde sebore belirgin ve sık rastlanan bir bulgudur (2). AV seboreik bölgelerden en sık yüzü etkiler, göğüs ve sırtta da yerleşebilir. Yüzde malar bölge ve alın en çok etkilediği bölgelerdir. Gövdede yerleşen lezyonlar genellikle orta hatta yoğunlaşmaktadır. AV lezyonların klinik görünümüne göre inflamatuvar, noninflamatuvar veya lezyon sayısı ve şiddetine göre sınıflandırılabilir (57).

Akne vulgarisin noninflamatuvar olan primer lezyonu komedon olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda patognomonik kabul edilen komedonlar genç hastalarda daha sık görülür. Açık komedonların foliküler orifisleri dilatedir ve açık komedonlar deri ile aynı seviyede veya deriden kabarık, ortasında keratin ve lipidden oluşan koyu renkli bir tıkaç bulunan, ortalama 1-2 mm boyutunda olan lezyonlardır (2). Ortasındaki siyah renkten melanin birikimi ve lipid peroksidasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kapalı komedonlar ise foliküler açıklık veya eritemin izlenmediği, yaklaşık 1-3 mm boyutunda, sert ve çıplak gözle görülmesi genellikle zor olan deri renginde veya beyazımsı papüllerdir. Kabarıklıkları dokunmakla veya yandan aydınlatmakla kolayca saptanır (82). Kapalı komedonlar, açık komedonlarda göre daha sık inflamatuvar lezyonlara dönüşür (82). Komedonlar buz sarkıtı (ice pick) tipinde skarlara neden olabilir (2).

Akne vulgarisin inflamatuvar lezyonları; papül, püstül, nodül ve kistlerdir. İnflamatuvar lezyonlar, komedonun dermise açılmasıyla oluşur. Dermiste oluşan şiddetli inflamatuvar reaksiyon, klinik olarak eritemli küçük bir papülden, püstüllere ve büyük nodüllere kadar değişik şekillerin oluşmasıyla sonuçlanır. Papüller; solid, eritematöz, bazen hafif ağrılı, 1–5 mm çaplı lezyonlardır (19). Püstüller ise püye içeren 1–5 mm çaplı, inflamatuvar lezyonlardır (Şekil 3). Nodüller uzun süreli derin dermal inflamasyona bağlı oluşan, inflame, indüre, ağrılı lezyonlardır. Şiddetli akne için karakteristik olan bu lezyonlardan abses veya fistül gelişebilir (19,23). Akne kistleri epitelyumla döşenmemiştir, gerçek kistler olmayıp, nodülün bir formudur (Şekil 4).



Abseler ise bir grup papül veya püstülün birleşmesiyle oluşan, endüre, eritematöz, ağrılı lezyonlardır. Abseler kan, püy ve sebum içerir. Şiddetli akne formlarında görülür ve geniş skarlar bırakır (23). AV'nin papülleri ve yüzeysel püstülleri 7-10 gün içinde çoğunlukla kalıcı bir iz bırakmadan yok olurken; derin püstülleri, nodülleri ve kistleri kalıcı izler bırakabilir (82).

Hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar akne lezyonları iyileşirken eritem veya hiperpigmente maküller bırakabilmektedir. Persistan eritem şeklinde görülebilen postinflamatuvar hiperpigmentasyon, sıklıkla inflamatuvar akne lezyonlarının gerilemesi ile oluşmaktadır ve AV lezyonlarının oynanması ile meydana gelebilmektedir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon ile kalıcı eritem genellikle inflamatuvar akneyi karmaşık duruma getirir (2). Her ne kadar AV kontrol altına alındığında pigmenter değişiklikler genellikle birkaç ay içinde çözüme kavuşturulabilirse de zaman zaman kalıcı olabilir (2).

Derin inflamatuvar lezyonlarda doku reaksiyonunun şiddeti nedeniyle sıklıkla skar oluşumu gözlenir. Ancak yüzeysel lezyonlar da skar oluşumuna neden olabilir (57). Akne skarları; ice pick, rolling, boxcar ve hipertrofik ice pick, rolling, boxcar ve hipertrofik olmak üzere dört farklı şekilde izlenmektedir (83). Karakteristik akne skarları olan ice pick skarın dış yüzeydeki açıklığı dardır ancak derine uzanır (Şekil 5). Bu tür skarlar 'buz kıracağı' şeklinde diye tanımlanır (2). Hipertrofik skarlar ise sırt ve omuzlarda görülür; daha seyrek, zamanla iyileşme eğilimindedir (57).



Şekil 3. Çene yerleşimli papülopüstüler AV (21).



Şekil 4. Açık komedon, kist ve skar ile giden AV (2).



Şekil 5. Ice pick skar (2).

Yüzün solid ödemi, pyojenik granüloma, nöroma oluşumu ve uzun süreli AV sonucu olan küçük papüllerle karakterize osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar oldukça nadir görülen akne komplikasyonlarıdır (57).Solid fasyal ödem kalıcı, sert fasyal bir şişkinliktir ve nadir de olsa hastayı psikolojik olarak etkileyebilen bir AV komplikasyonudur (Şekil 6). Hem kortikosteroid, hem de izotretinoin tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (57).Pyojenik granüloma akne fulminanstan sonra gelişebileceği gibi, yüksek doz izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda da görülebilir (57). AV özellikle şiddetli olgularda depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir (17).

Akne vulgaris hastasında uygulanması gereken en uygun tedavi biçimini belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek için hastanın akne lezyonlarını objektif ve doğru bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir (86). AV pleomorfik özellikte farklı dağılım gösterebilen ve değişken seyir izleyen bir hastalıktır. Bu özelliklerinden dolayı standart bir derecelendirme sistemi geliştirmek oldukça zordur.



Şekil 6. Solid Fasyal Ödem (2).

Geçmişten bugüne 25'ten fazla değerlendirme yöntemi önerilmişse de standart kabul edilen tek bir yöntem bulunmamaktadır. Esas olarak akneyi lezyonların sayısına ve şiddetine göre değerlendiren iki farklı yaklaşım vardır. Food and Drug Administration (FDA)'nın önerdiği basit ve global sistem akne şiddetinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (85). FDA'nın akne şiddet değerlendirme sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir (86).

Tablo 2. Akne şiddetinin derecelendirilmesi (86).

Lezyon yok	
Çok az lezyon	1 papül veya püstül
Hafif	Birkaç papül/püstül, nodül yok
Orta	Birçok noninflamatuvar lezyon, az sayıda inflamatuvar lezyon ve tek nodül
Şiddetli	Çok fazla inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyon birkaç nodül.

### 2.3.2. Diğer Akne Tipleri

#### Akne Fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da adlandırılan akne fulminans, sistemik semptomların eşlik ettiği en şiddetli nodüler akne formudur (Şekil 7) (87). En çok ergenlik dönemindeki erkeklerde görülür. Etkilenen bireyler akne fulminansın başlangıcından önce sırt ve göğüste tipik hafif-orta derecede AV lezyonlarının inflame olması ile gelişir. Yüz genelde korunmuştur. Lezyonlar birleşerek hemorajik kabukları olan ağrılı ve sızıntılı gevşek plaklar ortaya çıkarır (57).

Sistemik semptomlar(ateş, hepatosplenomegali, poliartralji ve polimyalji, destrüktif artrit, myopati, fokal litik kemik lezyonları, eritema nodozum)eşlik edebilir. Laboratuvar bulguları değişkendir ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) artışı, proteinüri, lökositoz ve/veya anemi görülebilir (87).



Şekil 7. Akne fulminans (2).

### Akne Konglobata

Sıklıkla 13-16 yaşındaki erkekleri etkileyen, sistemik semptomların eşlik etmediği şiddetli bir nodülökistik akne formudur (2). Çok sayıda komedon (çoğunluğu çift veya üçlüdür), birbirleriyle bağlantılı sinüsler ve grupe inflamatuvar nodüllere sahip büyük abselerle karakterizedir (16). Genellikle gövde tutulumu görülür, fasiyal lezyonlar daha azdır.Seyri kroniktir ve şiddetli skarlara, hatta bunlar üzerinden gelişecek deri malignitelerine neden olabilir. Hidradenitis süpurativa, dissekan selülitte birlikte foliküler oklüzyon triadını oluşturur (16).

### Neonatal Akne

Neonatal akne özellikle erkek bebeklerde görülen, doğumdan sonra ilk 4 hafta içinde ortaya çıkan, yenidoğanların %20'den fazlasında görülen bir akne tipidir (88).

Yüzde görülen sarımsı papül ve püstüller, genellikle birkaç gün veya birkaç haftada kendiliğinden geriler. Patogenezi tartışmalı olsa da maternal androjenler ve *M.* türlerine karşı gelişen inflamasyonun üzerinde daha çok durulmaktadır (89). Neonatal sefalik püstülozis olarak da adlandırılabilir.

### İnfantil Akne

Yaşamın üçüncü ve altıncı ay aralığında görülen infantil akne lezyonlar pleomorfik karakterde ve inflamatuvar özelliindedir (88). Açık ve kapalı komedonların yanı sıra papül, püstül, nodül, genellikle skar oluşumu ile sonuçlanan kistler görülebilmektedir (Şekil 8) (90). Yaşla beraber (ortalama 4-5) gerilese de kısmen adolesan dönemde de devam edebilir (89). Netlik kazanmamakla birlikte etyolojide immatur adrenal bezden salgılanan DHEAS miktarının geçici olarak yükselmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (2). Ayrıca erkeklerde yaşamın 6-12. ayında testosteron üretimini uyarıcı luteinize hormon (LH) seviyelerinde artış görülmesinin akne oluşumuna katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir (2).



Şekil 8. İnfantil Akne (2).

### Akne Ekskoriye

Picker's akne veya acne excoriee des jeunes filles olarak da bilinir (2,57). Özellikle genç kadınlarda, akne lezyonlarını sıkmak ya da koparmak sonrası oluşabilen ekskoriyasyon ve skarlarla karakterizedir (16). Obsesif kompulsif bozukluk veya kişilik bozuklukları eşlik edebilir (2).

## SAPHO sendromu

SAPHO sendromu sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteomyeliti içeren bir sendromdur. Bu sendrom için tanımlanan üç çeşit tanı kriterinden birinin var olması tanıyı desteklemektedir (91). Bunlar kronik rekürren multifokal osteomyelit; püstüler psoriasis, palmoplantar püstüloz ve şiddetli akne ile birlikte görülen akut veya kronik steril artrit; steril osteoittir (91). Deri bulguları arasında; akne fulminans, akne konglobata, hidradenitis süpurativa, saçlı derinin dissekan sellüliti, püstüler psoriasis ve palmoplantar püstüloz, Sneddon-Wilkinson hastalığı, Sweet sendromu, pyoderma gangrenosum vardır (2).

## PAPA Sendromu

Steril pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne konglobatanın birliktelik gösterdiği, sistemik semptomların eşlik ettiği bir diğer akne varyantı olan PAPA sendromu; otozomal dominant geçişli kalıtsal bir otoinflamatuvar bozukluktur (2,91). PAPA sendromu kromozom 15q üzerinde yer alan CD2 bağlayıcı proteindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır (57). Proteinüri, insülin ilişkili diyabetes mellitus, hipogamaglobulinemi, idiyopatik hepatit ve üveit ile birlikte görülebilir (92,93,94).

## Akne Mekanika

Pilosebace kanalın tekrarlayan mekanik ve friksiyonel tıkanmasına bağlı olarak gelişir. Kasklar, çene bantları, keman kullanımı örnek olarak sayılabilir. Klinik olarak aralarda yer yer komedonların görüldüğü iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül veya plaklar izlenmektedir (82).

## Endokrin Aknesi

Akne ile en sık ilişkisi olan endokrinolojik anormallikler arasında PKOS, konjenital adrenal hiperplazi, SAHA (sebore, akne, hirsutizm, androjenetik alopesi)

sendromu, HAIR-AN (hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigricans) sendromu yer almaktadır (2). Her ne kadar aknesi olan birçok hastada belirgin endokrinolojik anomaliler olmasa da hirsutizm veya düzensiz menstrual periyodları olan kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir.

Androjen artışının diğer belirtileri ve semptomları seste kalınlaşma, kaslı görünüm, androjenik alopesi, değişken posterior labial füzyon ile kliteromegali ve libido artışıdır. Bu semptomlargaibi endokrinolojik bozukluk düşündüren bulguların varlığında gerekli laboratuvar testleri yapılmalıdır (82).

### Tropikal Akne

Tropikal akne, tropik bölgelerde havanın sıcak ve nemli olduğu dönemlerde meydana gelen şiddetli aknedir. Sırt, kalça ve bacaklarda nodüler, kistik ve püstüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Akne tropikalis daha erken yaşlarda AV geçirmiş genç erişkinlerde ortaya çıkar (57). Koagülaz pozitif stafilokoksik sekonder enfeksiyon gelişebilir (16).

### Apert Sendromu

Akrosefalosindaktili olarak da adlandırılan bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılan; kraniyum, vertebralar, el ve ayaklarda sinostozun izlendiği herediter bir hastalıktır (2). Bu hastalarda kollar, kalçalar ve bacaklarda görülen akneiform erüpsiyonlara şiddetli sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler hipopigmentasyon da eşlik edebilmektedir. Erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boy, kısa ve perdeli parmaklar ile akrosefali gelişir. Akne şiddetli, yaygın ve tedaviye dirençlidir. Sendromdan FGFR2 30 geninde mutasyonlar sorumludur (91).

### Akne Aestivalis

Mallorca aknesi olarak da bilinen bu nadir akne tipi baharda başlar, yazın ilerler ve sonbaharda tamamen geriler. Yalnızca 25-40 yaş arası kadınları etkiler. Özellikle yanaklarda çok sayıda, kırmızı, sert, kubbe şekilli papüller şeklinde görülür (16,57).



## Mesleki Akne ve Klor Aknesi

Foliküler oklüzyon yaparak akne gelişmesinden sorumlu olan bileşikler arasında kloronize hidrokarbonlar, endüstriyel çözücüler, kömür katranı türevleri, vazelin ve yağlar sayılabilir. Akne lezyonları sadece yüz ile sınırlı kalmayıp, maruz kalınan bileşiğin temas ettiği her yerde gelişme eğilimi göstermektedir (21). Mesleki aknede dev komedonlara ek olarak inflamatuvar lezyonlar da görülmektedir. Kömür katranına bağlı akne lezyonlarına sıklıkla hiperpigmentasyon eşlik etmektedir.

Klor aknesi, özellikle bazı toksik klorinize hidrokarbonlara bağlı olarak gelişir. Daha çok malar, retroauriküler bölge, mandibuler bölge, boyun, aksilla ve skrotumda yerleşim göstermekte ve komedonlarla seyretse de inflamatuvar lezyonlarla da birliktelik gösterebilir (16). Kistik lezyonlar belirgin skarlanma ile iyileşir ve temastan yıllarca sonra tekrarlayan alevlenmeler ortaya çıkabilir (2).

## İlaç Aknesi

Gerek topikal, gerekse sistemik ilacın uygulanması, pilosebace duktusun üst kısmında hiperkornifikasyona yol açarak akne oluşumuna neden olur. Lezyonlar monomorfik görünümde olup, inflamatuvar papül veya püstüller gelişebilir. Kortikosteroidler, androjenler, azatiopürin, siklosporin, tetrasiklin, PUVA, anabolik steroidler, gonadotropinler, bromür, iyodür ve halotan, fenitoin ve fenobarbital, izoniazid, rifampisin, lityum akneye neden olan ilaçlar arasında sayılabilir (2,16).

Sistemik glukokortikoid, kortikotropin veya topikal glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkan tabloda; monomorfik görünümlü küçük püstül ve kırmızı papüller ile karakterize olan lezyonlar, AV'nin aksine en sık gövde, omuz ve kolların üst kısmında yerleşim göstermektedir (82).

## Radyasyon Aknesi

İyonizan radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon tipleri akneiform döküntülere neden olabilmektedir (82). Favre-Racouchot sendromu olarak bilinen



aşırı UV maruziyeti sonrası gelişen lezyonlar temporal ve periorbital bölgede simetrik olarak yerleşen açık komedonlarla kaplı sarı atrofik plaklardır. İyonizan radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller gelişebilmektedir (2).

#### Akne Venenata

Deriye sürülen kimyasal bir maddenin akneiform lezyonlara yol açmasıdır. Pomad aknesi ve kozmetik aknesi gibi çeşitli başlıklar bu kapsam içinde ele alınır (82).Kozmetik aknesi, içeriğinde komedojen maddeler bulunan kozmetik ürünleri uzun süre kullanan kadınlarda görülür (57). Lanolin, vazelin, bazı bitkisel yağlar, butilstearat, loril alkol ve oleik asit kozmetik aknesine neden olabilir. Pomad aknesine yağlı saç ürünleri sebep olabilir, saç çizgisi boyunca yerleşim gösteren çok sayıda kapalı komedondan oluşan akneiform döküntülere neden olabilmektedir (57).

#### 2.4. Akne Vulgariste Laboratuvar Bulgular

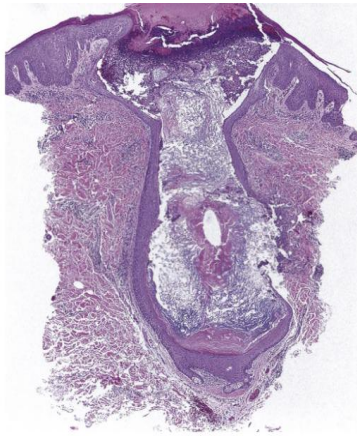
Akne vulgarisin rutin laboratuvar incelemesinde özel bir bulgu yoktur (82).Şiddetli akne formlarında yüksek ESH, proteinüri, lökositoz, lösemik reaksiyon ve anemi görülür (4).Şiddetli AV olgularında *P. acnes*'e karşı oluşan antikor seviyelerinde belirgin artış saptanabilmektedir (95).

Etkili tedavilere rağmen tekrarlayan, özellikle ileri yaşlarda görülen şiddetli ve tedaviye dirençli AV'si olan ileri yaş kadın hastalarda veya AV lezyonları ile birlikte adet düzensizliği, hirsutismus, erkek tipi alopesi, akantozis nigrikans, trunkal obesite ve libido artışı olan kadın hastalarda mutlaka over veya adrenal tümörleri, PKOS, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksikliği araştırılmalıdır (82). Hastaların serum DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri, LH/FSH oranı, 17 hidroksi progesteron düzeyleri değerlendirilmelidir (4).

#### 2.5. Akne Vulgariste Histopatoloji

Mikrokomedonlar AV'nin öncül lezyonunu oluşturmaktadır ve histopatolojisinde infrainfundibuler kanalın hafifçe genişlemesiyle keratinosit retansiyonunun artması

ve altındaki granüler katmanın belirginleşmesi görülür. Komedonlarda epitelin inceldiği, foliküler kanalın genişlediği ve foliküler kanalın lipid dolu lamellar keratinöz materyalle dolu olduğu gözlenir(Şekil 9) (27). Genişleyen folikülü mononükleer hücre infiltratı çevreler. Açık komedonlarda büyük foliküler açıklık vardır ve foliküler distansiyon daha büyüktür (2). Foliküler epitel genişledikçe dermise rüptüre olur ve inflamatuvar yanıt başlar, inflamatuvar yanıtın başlamasıyla püstüller oluşur. Enflame olmayan nodüler lezyonlarda yabancı cisim tipi dev hücreler ve fibroblast proliferasyonu gözlenir(57).



Şekil 9. İnflame komedonun histolojisi (27).

## 2.6. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı

Hastanın yaşı, cildinin yağlı olması, lezyonların kronik seyretmesi ve ayırıcı tanıdaki birçok hastalıkta komedon görülmemesi ile akne tanısı çoğu zaman kolaylıkla konulur. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar Tablo 3'de gösterilmiştir (2,16,21,82).

## 2.7. Akne Vulgariste Tedavi

Akne vulgaristede tedavinin amacı hastalığın şiddetini ve süresini azaltarak, bu süreci en az fiziksel ve psikolojik hasarla atlattır. AV'nin tedavisinde uygulanan standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Tedavi akne lezyonlarının tipine, şiddetine, tutulum yerine ve hastanın yanıtına göre seçilmeli, uzun süreli tedavi

uygulanmalı ve iyileştikten sonra da idametedavi ile devam edilmelidir (2). Bu nedenle her hastaya göre farklı tedavi yöntemleri tercih edilir.

**Tablo 3. AV ayırıcı tanı (16,21).**

Rozasea	Lupus Eritematozus
Perioral dermatit	Tuberoskleroz (adenoma sebaceum)
Miliya	Pilotrofik lenfoma
Akneiform ilaç erupsiyonu	Sarkoidoz
Nevus komedonikus	Hidradenitis süpürativa
Familiyal akantolizis diskeratozis komedonikus	Mikozis fungoides
Favre Racouchot sendromu	Nörotik ekskoriasyonlar
Anjiofibroma	Akne nekrotika (varioliiformis)
Trikoepitelyoma	Akne keloidalis
Erken başlangıçlı sebace hiperplazi,	Steatokistoma multipleks
Eruptif vellus kıl kisti	Akne sifilitika
Gram negatif folikülit	Dermatitis herpetiformis
Kandidal folikülit	Psödofolikülitis barba
Stafilokokal folikülit	Verrü plana
Demodex folikülit	Yaygın eozinofilik folikülit
Pitrosporium folikülit	Behçet hastalığı
Ofuji folikülit	Çinko eksikliği
Derin mikoz	Dental sinüs
Deri tüberkülozu	Epidermoid kistler

AV tedavisinde kullanılacak ilaçlar, etyopatogenezde rol alan dört temel mekanizma (keratolitik, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve sebum salgısını azaltılması) üzerine etkili olmalıdır. Sistemik ve topikal retinoidler, sistemik ve topikal antimikrobiyaller ve sistemik hormon tedavisi mevcut olan ana tedavi sınıflarıdır (16). Tedavide başarısızlık ilaç etkileşimleri, beraber bulunan diğer hastalıklar veya antibiyotik direncinden dolayı olabilir fakat en sık ve en önemli sebep hastanın tedaviye uyumsuz olmasıdır. İyi tolere edilebilen, uygun doz aralıklarına sahip tedaviler hasta uyumunu arttırabilir (26).

### 2.7.1. Akne Vulgariste Topikal Tedavi

Komedonal, hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar akne de tek başına veya sistemik ilaçlarla kombine olarak kullanılırlar (96). Hem etkileri, hem de yan etkileri sistemik tedavilerden azdır. Günümüzde AV tedavisinde en çok kullanılan topikal ajanlar; A vitamini türevleri, benzoil peroksid ve topikal antibiyotiklerdir. Topikal preparatları başlamadan önce hastaya 6-8 haftadan önce beklediğimiz etkinin görülemeyeceği ve preparatların sadece lezyon bölgesine değil, tüm yüze uygulamasının gerektiği anlatılmalıdır. Birçok hastada oral ve topikal tedavi kombinasyonu ile AV lezyonları kontrol altına alındıktan sonra, topikal tedavi idame tedavi olarak seçilmektedir (26).

Yüzeydeki sebümü temizlemenin akneyi azalttığına dair bilgi yoksa da bu işlemler subjektif yarar sağladığından temizleyiciler AV tedavisine eklenmektedir. Derinin daha fazla kurumaması için yumuşak veya nötr pH'deki temizleyicilerin kullanılması önerilebilir. Benzoil peroksit veya salisilik asit içeren medikal temizleyiciler sırt gibi ulaşılması güç bölgelerde güvenle kullanılmaktadır (97).

#### Topikal retinoidler

Komedolitik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle hafif ve orta şiddetli AV tedavisinde ve idame tedavide kullanılmaktadır. Retinoidler RAR ve RXR'ye bağlanarak, bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek spesifik yanıt oluşturur. TLR, sitokinler ve NO salınımında etkili olarak inflamasyonu azaltmaktadır. Ayrıca antibiyotikler ile birlikte kullanıldıklarında penetrasyonlarını ve etkilerini artırır (19,96). Yan etkileri; eritem, irritasyon, kuruluk, kaşıntı ve fotosensitizasyondur. Tedavinin başlangıç döneminde püstüller alevlenmeye neden olabilir. Bu etkiler düşük dozda başlayıp, yavaşça dozun artırılması ve güneş koruyucu eklenmesi ile önlenir. Teratojen etkisi olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır (98).

#### -Adapalen

İyi tolere edilen, sentetik bir retinoid olan adapalen aromatik naftoik asit türevidir. RAR- $\gamma$  reseptörüne spesifik olarak bağlanır. %0,1'lik formu vardır. Komedolitik ve

antienflamatuar etkinliği vardır. Işıktta stabil olduğundan sabahları veya akşamları uygulanabilir. Tretinoinine göre daha az irritasyon yapar; steroid ve nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında antienflamatuar etkisi artar (99). Ayrıca koyu tenli kişilerde oluşan hiperpigmentasyonu azaltır (19). Gebelik kategorisi C'dir (100).

#### -Tretinoin

Akne için ilk kullanılan ilaçlardandır. Antienflamatuar etkisi yok veya çok azdır. Bu nedenle inflamatuvar lezyonlardan çok komedonal lezyonlara etkilidir (99). Tretinoinin%0,025 ve %0,05 krem bazları popüler formları arasındadır. Hastanın toleransına göre uygun konsantrasyonda ve gerekirse güneşirı uygulanmalıdır. Tedavinin başlangıcında geceleri güneşirı tercih edilip, tolerans geliştikten sonra geceleri günlük uygulamaya geçilebilir. En sık görülen yan etki lokal irritasyondur. Güneşe çıkınca daha kolay yanık gelişebilir. Benzoil peroksit ile eş zamanlı olarak kullanıldığında inaktive olmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir (100).

#### - Tazaroten

Diğerlerine göre daha güçlü olan tazaroten bir sentetik asetilenik retinoiddir, RAR- $\gamma$  reseptörüne spesifik olarak bağlanır; aktif metaboliti olan tazarotenik aside dönüşerek etki göstermektedir (100). %0,05 ve %0,1'lik formları vardır. Günde bir kez veya güneşirı geceleri uygulanmalıdır. İrritan etkisi diğerlerine kıyasla daha fazladır. Gebelik kategorisi X'dir (100).

#### - Topikal İzotretinoin (13-cRA)

Oral izotretinoin gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermemektedir. %0,05'lik formu vardır. Etkinliği tretinoin ile benzer oranda iken irritasyon riski daha azdır (100).

- Retinaldehit

A vitamini metabolizmasının ara metabolitidir. EtkisiniatRA'ya dönüşerek gösterir.Komedolitik etkisi vardır. Glikolik asit ile kombinasyonunun etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. İrritasyon etkisi azdır (101).

Benzoil peroksit (BPO)

Hafif ve orta dereceli aknesi olanlarda kullanılır. BPO güçlü antimikrobiyal, düşük antienflamatuar ve komedolitik etkiye sahiptir (2). BPO'nun %2,5, %5 ve %10 gibi değişik konsantrasyonlarda jel, sabun, losyon ve krem formları mevcuttur ve günde bir veya iki kez uygulanması önerilmektedir. Antimikrobiyal etkisine karşı bugüne kadar direnç gösterilmemiştir (57). Antibiyotiklerle birlikte kullanımı hem direnci önler, hem de etkinliği ve toleransı artırır. Topikal retinoik asitlerle birlikte kullanıldığında oluşan etki, iki ilacın ayrı ayrı etkilerinden daha fazladır (96). Deride kuruluk ve irritasyona, nadiren de allerjik kontakt dermatite neden olabilmekte, saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir (100).

Topikal antibakteriyeller

Akne tedavisinde kullanılmakta olan topikal antibiyotiklerin primer etkisi özellikle foliküllerde olmak üzere deride *P. acnes*'i azaltarak neden olduğu inflamatuvar yanıtı baskılamaktır. Ayrıca topikal antibiyotikler komedogenezisde yer alan noninflame lezyonlara da etki gösterirler (102). Bu etki özellikle çinko ve benzoil peroksit ile kombine edilince artar (3).

Genellikle topikal antibiyotiklere tolerans mükemmeldir. Yan etkileri eritem, kuruluk, deskuamasyon ve yanma hissidir. Ancak giderek artan dezavantajı direnç gelişimidir (103).Uzamış tedavi süresi direnç gelişiminde en önemli faktördür (103). Antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek için monoterapi olarak kullanılmamalı, eğer monoterapi olarak kullanılacaksa 6-8 hafta içerisinde yanıtızsızlık

varsa tedavi kesilmelidir. En fazla 12-18 hafta süreyle tedavi kullanılmalıdır. Tedaviye ara verilmesinden bir süre sonra tekrar antibiyotik tedavisi başlanacaksa daha önce etkili olan antibiyotikten başlanmalıdır. *P. Acnes* direncini azaltmak amacıyla benzoil peroksit, azelaik asit, çinko asetat veya topikal retinoidler ile kombine tedaviler önerilmektedir. Eritromisin direnç gelişiminin en sık olduğu antibiyotiktir, bunu klindamisin ve tetrasiklin izler. AV tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisin (104).

Eritromisin makrolid grubu bir antibiyotiktir, ribozomun 50S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller, bakteriyostatik ve bakterisidal etkiye sahiptir. Eritromisinin %1, %2 ve %4'lük formları vardır. *P. acnes*'in eritromisine karşı artan direnç gelişimini engellemesi için eritromisin konsantrasyonu %2'den %4'e çıkarılmıştır (105).

Topikal klindamisin kullananlarda psödomembranöz kolit gelişimi rapor edilmiştir (105). Topikal klindamisin %1'lik formları vardır. Etkinliği 500 mg/gün dozdaki oral tetrasikline eşdeğerdir (96). İnflamatuar barsak hastalığı olanlar kullanmamalıdır (100).

Tetrasiklin ribozomun 30S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller, bakteriyostatik etkilidir. Fotosensitivite etkisi belirgin olduğundan gündüz kullanılmamalıdır. Ayrıca sistemik emilimi olabileceği için gebelikte tercih edilmemektedir (100).

Sodyum sülfasetamidi tolere edilen bir topikal antibiyotiktir. Paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimini kompetitif olarak inhibe ederek *P. acnes* artışına engel olur (2). %10'luk formu vardır. %5'lik formu ise genellikle sülfür ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Fotosensitizasyon özelliği yoktur, gündüz kullanılabilir. Literatürde direnç gelişimi bildirilmemiştir (106). Sulfonamide karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır (57).

Nadifloksasin florokinolon türevidir. Nadifloksasinin %1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra, nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır (107).

### Azelaik asit

Dikarboksilik asit türevi olan azelaik asit; antiinflatuar, komedolitik ve antibakteriyel etkiye sahiptir. Komedonal, inflamatuvar ve noninflamatuvar akne tedavisinde kullanılır. Tirozinazın kompetitif inhibitörü olması, postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılmasına olanak tanımaktadır (2,108). Azelaik asitin%15 ve %20'lik krem ve jel formları mevcuttur. Günde 2 kez uygulanır. Azelaik asite karşı bakteri direnci bildirilmemiştir (66). Eritem, kaşıntı ve geçici yanma hissi gibi yan etkiler dışında iyi tolere edilmektedir. Gebelik kategorisi B'dir (109).

### Salisilik asit

Salisilik asit, topikal komedolitik ve hafif inflamatuvar etkili bir ajandır. Salisilik asit% 2, %5 ve % 10'luk konsantrasyonlarda kullanılır. İritasyon, kuruluk, eritem ve soyulma yapabilir. Yüksek konsantrasyonda uzun süreli kullanımları salisilat toksisitesi yapabilir. Güneşe duyarlılığı artırıcı etkisi yoktur. Yan etkilerinden, en sık görüleni lokal iritasyondur (100).

### Alfa hidroksi asit

Korneositler arasındaki adezyonu azaltarak deskumasyona ve hücre döngüsünde artmaya neden olur. Alfa hidroksi asit%6 ve %15'lik konsantrasyonda kullanılır. Eritromisin ve BPO'nun etkinliğini artırır. Retinoidlerden daha iyi tolere edilir (100).

### Nikotinamid ve Dapson

Vitamin B3'ün amid türevi olan antiinflatuar etkisinden dolayı inflamatuvar akne tedavisinde kullanılabilir. Nikotinamidin%4'lük jel formu mevcuttur (66).



Dapsonun%5'lik jeli, antiinflamatuvar etki göstererek ve dolaylı yoldan *P. acnes* aktivitesini azaltarak akne tedavisinde kullanılabilir. Çabuk etki göstermesi ve iritan özelliğinin oldukça az olması akne tedavisinde güvenle kullanılmasını sağlamaktadır (110).

## 2.7.2. Akne Vulgariste Sistemik Tedavi

### Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler akne tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Orta ve şiddetli akne tedavisinde; sırt, omuzlar ve göğüsü tutan yaygın hastalık varlığında; topikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda; fiziksel skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyona meyilli olan orta şiddetteki akne sistemik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir (111).

Sistemik antibiyotikler *P. acnes*'in büyümesini baskılar. Tetrasiklinler ve eritromisin antiinflamatuvar etkinlikleri de vardır. Perifoliküler lenfosit birikimini önleyerek indirekt olarak komedogenezi azaltır. AV tedavisinde en sık kullanılan oral antibiyotikler tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin ve azitromisindir. Akne oral antibiyotik tedavisi ortalama 4-6 ay sürdürülmelidir. En kısa süreli kullanımın 6-8 hafta olabileceğini de savunanlar vardır (9,111). Çok uzun süreli antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Direnç gelişimi eritromisine karşı en fazla görülmekteyken, diğerleri sırasıyla tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklidir.

Antibiyotığın AV tedavisinde etkili olabilmesi için *P. acnes*'in proliferasyonu olduğu pilosebace folikülün yağdan zengin ortamına ulaşması gerekir (111,112). Penisilinler ve sefalosporinler hidrofilik olduklarından etkili değildirler. Klindamisin ve trimetoprim-sülfometaksazol (TMP/SMX) toksik epidermal nekroliz ve psödomembranöz enterokolit gibi yan etkilerinden dolayı pek tercih edilmez. Tedavide ilk seçilecek olan ilaç tetrasiklin olup, doksisisiklin de sıklıkla kullanılmaktadır.

Oral antibiyotik tedavisi altında iken görülen alevlenme ya bakteriyel direnç ya da gram negatif folikülit işaret eder. Gram negatif folikülit; *Escherichia*,

Enterobacter, Klebsiella gibi bakterilerin yol açtığı bir tablo olup, çene etrafından yüze yayılan püstüller ve nodüller oluşturabilirler (9,111). Kültür ile doğrulama sonrası en sık ampisilin veya izotretinoin ile kontrol altına alınabilir (100).

Akne vulgariste sistemik antibiyotik tedavisinde önerilen dozlar, oluşabilecek yan etkiler Tablo 4’te gösterilmiştir (113).

**Tablo 4. AV’de sistemik antibiyotik tedavisi (113).**

İlaç	Doz	Kullanım önerileri	<i>P. acnes</i> direnci	Yan etkiler
Tetrasiklin	500 mg x 2/gün	Aç karnına alınmalı	Orta derecede	GİS yan etkiler, vulvavajinal kandidiyazis, fotosensivite
Doksisiklin	50-100 mg x 2/gün	Gıda ile alınabilir	Orta derecede	Fotosensivite
Minosiklin	50-100 mg x 2/gün	Gıda ile alınabilir	Orta derecede	Baş ağrısı, vertigo, hiperpigmentasyon, otoimmün hastalıklar
Eritromisin	500 mg x 2/gün	Gıda ile alınmalı	Yüksek	GİS irritasyon, vulvavajinal kandidiyazis, fotosensivite
Azitromisin	250 mg haftada 3gün 500 mg haftada 4gün	Gıda ile Alınabilir		GİS yan etkiler
Limesiklin	150-300 mg x 1	Gıda ile alınabilir	Orta derecede	Hiperpigmentasyon, vestibüler bozukluklar, fotosensivite
TMP/SMX	800 mg-SMX 160 mg-TMP	Gıda ile alınabilir	Orta derecede	İlaç erüpsiyonu, ciddi alerjik reaksiyon
Klindamisin	150 mgx3/gün			Psödomembranöz kolit gelişme riski, karaciğer hastalığı olanlarda önerilmez.

-Tetrasiklin

Akne için en sık kullanılan ve en etkili antibiyotiktir (113). İnflamatuvar lezyonlar kaybolana dek 1gr/gün dozunda kullanılan tetrasiklin, belirgin klinik iyileşme gözlenince daha sonra 500 mg/gün dozuna düşülerek sürdürülebilir.Şiddetli akne formlarında, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) takip edilerek doz 3500 mg/gün'e kadar artırılabilir. İlacın absorpsiyonu gıdalarla etkileşim gösterdiğinden yemekten bir saat önce veya yemekten en az iki saat sonra alınmalıdır (113). GİS irritasyon, vulvovajinal kandidiyazis ve fotosensitiviteye yol açabilmektedir. Ayrıca gebelerde kontrendike olan ilaç, 12 yaşın altındaki çocuklarda kemik ve dişlerde kalıcı diskolorasyon yapması nedeniyle önerilmemelidir (110).

- Doksisiklin

İkinci kuşak tetrasiklidir. Günde50-200 mg dozunda kullanılan doksisiklinin emilimi yemeklerden etkilenmez. Tetrasikline göre daha az GİS yan etkilere sahiptir. Yemeklerle birlikte alınabilir. Pilosebase foliküllere geçişi de daha iyidir. Diğer tetrasiklinlere göre daha fotosensitizandır (110,113).

-Minosiklin

Tetrasiklin deriveleri içinde en etkili olanıdır. 50-200 mg/gün dozunda kullanılan minosiklinin emilimi yemeklerden etkilenmez. GİS yan etkileri daha az olmakla birlikte, başağrısı, vertigo, hiperpigmentasyon, SLE benzeri otoimmün hastalıkları indüklemeye gibi yan etkilere sahiptir (9).Minosiklin alan hastalarda 3-4 ayda birKCFT ve antinükleer antikor çalışılmalıdır (111).

- Eritromisin

1 gr/gün dozunda kullanılır. GİS irritasyon, vulvovajinal kandidiyazis ve fotosensitiviteye yol açabilmektedir (9).Gebelerde kullanımı güvenlidir (114).

- Limesiklin

Yeni bir tetrasiklin türevidir olup, akne tedavisinde 150-300 mg/gün dozunda kullanılabilir (111). Başlangıç dozu 300 mg/gün olup, iki hafta sonunda 150 mg/gün'e düşürülür. Hiperpigmentasyon, vestibüler bozukluklar, fotosensitivite en önemli yan etkileridir. Gıda ile alınabilir (115).

-Azitromisin

İlk azalid grubu antibiyotiktir. Haftada üç kez 250 mg veya ayda 4 gün 500 mg gibi çeşitli doz şemalarında benzer etkinliği göstermiş yeni kuşak bir makroliddir (116,117).GİS'de anoreksi bulantı kusma ve diyare gibi yan etkiler oluşturabilmektedir (9).

Hormonal tedavi

Hormonal tedavinin ana amacı androjenlerin sebace bezler üzerindeki etkilerini önlemektir.Androjenlerin etkisini bloke etmenin birkaç yolu vardır.Birincisi, gonadlardaki ya da adrenal bezdeki testesteron üretimini azaltmak (glukokortikoidler, oral kontraseptifler, GnRH agonistleri); ikincisi potent androjenlere dönüşümü gerçekleştiren enzimlerin inhibe etmek (dutasterid, spironolaktone, oral kontraseptifler); üçüncüsü androjen reseptörlerini bloke etmek (spironolaktone, siproteron asetat, flutamid) ve sonuncusu ise serbest ve dolaşan biyolojik olarak aktif androjenleri globülin bağlayıcı proteini düzeylerini değiştirerek azaltmaktır (oral kontraseptifler) (57) .

İzotretinoin (13-cRA)

Retinoidlerin gelişimi AV tedavisinde yeni bir çağ başlatmıştır (118). A vitamini ve A vitamini ile yapısal veya işlevsel benzerlik gösteren bileşikler retinoidler olarak isimlendirilir. Retinoidlerin vücutta görme, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonu, kemik büyümesi, immun yanıt ve tümör supresyonu gibi birçok önemli işlevleri bulunmaktadır. İzotretinoin (13-cRA) A vitamininin metabolize olmasıyla ortaya çıkan doğal fizyolojik bir bileşiktir (7). İzotretinoin1955'te sentezlenmesine rağmen, klinik çalışmalar sonra yapılmıştır. Teratojenite ve psoriaziste alınan şüpheli sonuçlar

izotretinoin çalışmalarını geçici bir süre durdurmuştur. İzotretinoin 1971 yılından itibaren Avrupa'da akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (2,7,8). İzotretinoin 1982 yılında FDA tarafından oral antibiyotik tedavisine cevap vermeyen şiddetli ve nodülözik akne için onay almıştır. Şiddetli nodüler akne ve geleneksel tedavilere cevap vermeyen orta derecede AV için ilk seçenekte tedavi olarak kabul edilmiş ancak daha sonra tedaviye dirençli ve özellikle skar bırakan AV'de yararları gösterilmiştir (2,7,8,119).

İzotretinoinin, oral alındıktan sonra yaklaşık % 25'i GİS kanaldan emilip, yağlı yiyeceklerle alınması ve günde iki kez yemekle birlikte alınması durumunda absorpsiyonu artar. Absorbe edildikten sonra karaciğere ulaşır ve burada retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturur. Bu kompleks kanda prealbumine, sebositlerde ise bağlayıcı proteinlere bağlanır ve hücre içinde hızlı bir şekilde atRA'ya dönüşür (101). Bu aktif metabolit, etkisini nükleer RAR'a bağlanıp, sebositin gen ekspresyonunu etkileyerek gerçekleştirir. Sebum salgılanmasında 3-4 hafta içinde %90'lara varan azalma olabilir. Tedavinin kesilmesinden sonraki bir ay sonra sebum üretimi bazalseviyesinin yaklaşık %40 altına iner (101). İzotretinoin oral alımı takiben 2-4 saat içerisinde serum maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Serumdaki etkili eşik konsantrasyona ise yaklaşık bir hafta içinde erişmektedir. İlacın yarılanma ömrü 10-20 saat olup, metabolitlerinin ise 11-50 saattir. İzotretinoinin ana metabolitleri 4-hidroksi-izotretinoin ve 4-oksi-izotretinoin'dir. Metabolitler karaciğerde glikolizasyon sonucu metabolize edilerek safra ve idrarla atılır. İzotretinoin serum, deri ve derialtı dokuda depolanmaz. Tedavi sonlandırıldıktan sonraki 2-4 hafta içinde serum ve deriden kaybolur (120).

Oral izotretinoin AV patogeneğinde yer alan dört majör mekanizmaya da etkili tek ilaçtır (121). Sebace bezlerin boyutlarını küçültür, sebum üretimini önemli ölçüde azaltır, foliküler keratinizasyonun normale çevirir, mikrokomedon ve komedon oluşumunu önler, foliküler ortamı değiştirerek *P. acnes* çoğalmasını indirekt olarak inhibe eder ve monosit kemotaksisine bağlı olarak direkt antiinflamatuvar aktivite gösterir (7,9,97,119). Retinoidlerin sebace gland fonksiyonları üzerindeki gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte, izotretinoin muhtemelen kompetitif retinol dehidrogenaz inhibisyonu ile sebum üretimini azaltır (101,118). İzotretinoin DHT oluşumunu %80 azaltır ve androjen reseptör bağlama kapasitesinde iki kat azalma

oluşturur (101).Bu etkiler nedeniyle izotretinoin, sadece kalıcı tedavi sağlamakla kalmaz; aynı zamanda uzun süreli remisyon da sağlar (8,119).

İzotretinoin özellikle nodülokistik aknenin ilk tercih tedavisidir (9). AV tedavisinde izotretinoin endikasyonları Tablo 5’de gösterilmiştir (7). İzotretinoin 30-60 yaşlara kadar dirençli AV tipinde de etkili olabilir (8,119). Yapılan çalışmalarda kapalıkomedonal ve mikrokistik aknenin izotretinoin tedavisinemuhtemel dirençli formlar olduğu bildirilmektedir (7).Akne ekskoriye tedavisinde genellikle bir kür izotretinoin faydalı olur (119).Şiddetli rozase, granulomatöz perioral dermatit, pyoderma fasiyale de de etkili olduğu bildirilmiştir (7,9,119). İzotretinoin prepubertaldönemde ve 12 yaş öncesinde önerilmez (7,97,122).

**Tablo 5. AV tedavisinde izotretinoin endikasyonları (7).**

Bir kür yeterli dozda antibiyotik veya 4 aylık hormonal tedavi dozundan sonra orta derecede akne relapsı (<%50 düzelme durumunda)
Belirgin psikolojik bozulma
Belirgin eşlik eden sebore
Gram negatif folikülit
Belirgin gövde ve yüz tutulumu
Skatris veya kalıcı diskromi

Paraben alerjisi olanlarda, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, A hipervitaminozunda, kan lipid düzeyleri aşırı yüksek olan hastalarda oral izotretinoin tedavisi kontraendikedir. Gebelikte kullanıldığında merkezi sinir sistemi anomalileri, körlük, sağırılık, yüz anomalileri, kardiyak anomaliler ve fetal ölüme sebep olabileceğinden gebelerin ve gebelik planlayanların kullanması kontrendikedir. İzotretinoin tedavisinin bir ay öncesinden başlamak üzere tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden bir ay sonrasına kadar kontrasepsiyon zorunludur (2). Rölatif kontrendikasyonlardoz ayarlanması ile azaltılabilir (119).

İzotretinoin genel olarak günlük 0,5-1 mg/kg/gün dozunda ve 16-20 hafta süreyle önerilir (2,101). Doz yemekle birlikte, tek seferde ve ikiye bölünmüş halde verilir. 0,1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılan hastalar da olsa çalışmalaroptimal yararın 1 mg/kg/gün dozunda oluştuğunu ortayakoymuştur (97,121).Erken

alevlenmeleri önlemek için genellikle ilk 3 hafta günde 0,5mg/kg/gün dozunda başlanır, tedaviden bir aysonra etkiye ve yan etkilere göre doz ayarlanır(7,8,9,97,119).Gövde tutulumu ve şiddetli, dirençli tutulumlarda 1,5-2 mg/kg/gün dozlar verilebilir (101). Fakat genellikle artan dozlarda yan etki de artacağından 1 mg/kg geçilmemelidir (7,101).Düşük dozlardabenzen etkiler sağlamakla birlikte, tam düzelmeaha uzun süre alır ve relapslara daha sık rastlanır. Hastaların %40'ında tekrarlayan kürler gerektirebilir (2,7,101).Tedavi sonrası nöksleri önlemek için kümülatif dozun 120-150 mg/kg ulaşması önemlidir, 120 mg/kg/gün altındaki totaldozlarda ise tedavi sonrası relaps oranları artar (2,7,9,119).Bu nedenle son zamanlarda total kümülatif120mg/kg dozuna ulaşılmasının hedeflenmesi önerilmektedir (9,101,119).İzotretinoinin150mg/kgüzzerindeki dozlarında ek fayda gösterilememiştir (9,119).

Şiddetli belirgin inflamatuvar AV'si olanlarda ilk ay içerisinde nedeni bilinmeyen bir alevlenme gözlenebilir. Alevlenme şiddetli ise 2-3 hafta boyunca 0,5-1 mg/kg/gün dozunda başlanan ve yavaş olarak azaltılan prednizon ile kontrol edilebilir (7,9,119).Şiddetli durumlarda ve sistemik semptomlar varsa izotretinoin dozunun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir (7,9).İzotretinoin kesilirse, tekrar başladığındagünde 0,1 mg/kg veya gün aşırı 10 mg olmaküzere düşük dozda verilebilir ve yavaş olarak 0,5mg/kg/güne çıkılabilir (2,9).

Son zamanlarda düşük doz veya aralıklı tedavi protokollerinin etkin olduğu ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Aralıklı izotretinoin protokolü özellikle hafif ve orta şiddetteki AV'de alternatif bir tedavi olabileceği bildirilmiştir. İzotretinoin klasik dozu tolere edemeyen hastalarda düşük yan etki ve tedavi maliyeti avantajı nedeni ile tercih edilebilir (101,123). Düşük doz tedavinin (her ay 1 hafta günlük 0,1-0,5 mg/kg veya haftada 3 gün 10 mg, toplam tedavi süresi 6 ay) AV kontrolünde etki sağlayabildiği bildirilmiştir (9).

Benzer dozlar matür akne, akne konglobata, gram negatif folikülit, pyoderma fasiale, hidradenitis süpurativa ve saçlı derinin disekan sellülitinde de kullanılır (119). Pyoderma fasiale, akne fulminans ve rozase fulminansda izotretinoin başlanmasından önce ilk 4-6 hafta prednizon kullanılmalıdır (2,119).

İlk yanıt püstüllerin silinmesiyle 1-2 hafta içerisinde gelişir. İzotretinoin etkisi 8 hafta içinde görülür ve 20 hafta boyunca etki artarak devam eder. Tedavisonlandırıldıktan sonraki 2-5 ay süresince de düzelmedevam eder ve bazen tedaviden sonraki birkaçhaftada tam temizlenme görülebilir (2,7,9,101).Püstüller, papül ve nodüllerden daha hızlı iyileşir; yüz, üst kol ve bacak lezyonları gövdeden daha hızlı cevap verir (7).

Şiddetli AV'li hastaların çoğu tek bir 4–6 aylıkkür ile tedaviye iyi cevap verirler (7). Hastaların %15-45'inde relaps gelişir (3). Relaps riski; akneli genç hastalarda, geç başlangıçlı aknesi olan kadın hastalarda,düşük doz tedavide, gövdetutulumu ve nodüler lezyonu olmayan gövde tutulumundave PKOS'lu kadın hastalardadaha yüksektir (2,7,9).İlk kürden sonra ikinci kür gerektiğinde 3-6 ay beklenmelidir (2,101). Oral tedavi kesildikten sonra topikal retinoidlerle idame tedavi başlanması mikrokomedon oluşumunu engelleyerek relapsları kontrol edebilirve skarları azaltabilir. Hiperseborenin uzun süreli kontrolü haftada iki kere 20–30 mg izotretinoin ile sağlanabilir (7).

İzotretinoine bağlı yan etkilerin çoğu yüksek doz vitamin A tedavisinin etkilerinebenzer ve mukokutanöz karakterdedir, genellikledoza bağımlıdır, tolere edilebilir, tedavi edilebilirve çoğunlukla kendini sınırlayan özelliktedir, teratojenite dışında tedavinin kesilmesi ile düzelir (9,119,122).

Akut toksisitelerde esas olarak deri ve muköz membranlar etkilenirken,kronik toksisitelerde özellikle iskelet sistemi etkilenir. Sistemik retinoidlerin geçici yan etkileri Tablo 6'da gösterilmiştir (101).

En sık mukokutanöz yan etkiler; dudaklarda kuruma (%100), generalize deri kuruması (%50), nazal kuruma (%30–50) ve göz kuruması (%20-50) sonucu gelişen keilit, dermatit, deri frajilitesi, epistaksis ve konjunktivittir (2,7,9,101,124). Keilitis özellikle alt dudağı etkiler. Deride kurulukla seyreden dermatit tablosu 'retinoid dermatiti' adını alır, zaman zaman hastalığın alevlenmesi ile karıştırılabilir. Hastaların %10-75'inde telogen effluvium gelişim riski vardır. Saç dökülmesi doza bağlıdır vetedavinin kesilmesinden sonraki iki ay içinde geri dönüşlüdür. Tırnak frajilitesi sık görülür. İzotretinoin gözlerde kseroftalmi, lens kullanımınaintolerans, konjunktivit yapabilir (9). Kuru ve irritegözler geçici olarak kontakt lenslerin çıkarılmasıgerektebilir ve sık olarak gözyaşı damlaları kullanılabilir (7,9).Aşırı



burun kuruluğu burun kanamasına yol açabilir, burun deliklerine nemlendiricilosyonlar kullanılması ile önlenabilir (7).

Sistemik retinoidlerin ciddi yan etkileri de vardır (Tablo 7) (101). Retinoidlerin en önemli yan etkisi teratojenitedir (7,9,101). Doza bağımlı değildir ve gebelik esnasında güvenli minimal doz yoktur (101). Biri başlangıçta ve ikincisi normal menstrual periodunun ilk üçüncü ve dördüncü gününde olmak üzere iki gebelik testi gereklidir (7,9). Başlangıç testinin tedaviye başlanmadan 2 haftaönce negatif çıkmasına dikkat edilmelidir. Ayrıcatedavi boyunca aylık testler yapılmalıdır. Tedaviyeideal olarak menstrüel siklusun 3. gününde başlanmalıdır (122). Biri bariyer yöntemlerden olmak üzereiki farklı kontrasepsiyon metodu kullanımı önerilmektedir.<sup>7</sup> Erkek hastalarda kullanımı sorun oluşturmaz (122).

**Tablo 6. Sistemik retinoidlerin geçici yan etkileri (101).**

Deriye etki	Kserozis Palmopantar, digital deskuamasyon Retinoid dermatiti Fotosensitivite Pyojenik granulom <i>S.aureus</i> enfeksiyonları
Saçlara etki	Telogen effluvium Anormal saç yapısı, kuruma
Tırnaklara etki	Tırnaklarda yumuşama, frajilite Paronişi Onikoliz
Oral yan etkiler	Keilit, özellikle alt dudakta Kuru ağız Ağrılı ağız ve dil
Buruna etki	Nazal mukozal kuruluk Mukus sekresyonunda azalma Epistaksis
Kas-iskelet sistemine etki	Artralji Myalji Kas güçsüzlüğü Tendinit
Nörolojik etkiler	Baş ağrısı Hafif depresyon
GİS	Bulantı Diyare Karın ağrısı

Myalji ve artralji en sık görülen sistemik yan etkilerdendir (2,9,119). Myaljiye hastaların %15'inde rastlanır, kreatinin fosfokinaz yükselmesi eşlik edebilir (2). Genellikle hafiftir ve tedavinin devamında kaybolur. Tedavi gerekirse, genellikle parasetamol veya nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlara cevap verir (2,9,119).

**Tablo 7. Sistemik retinoidlerin ciddi yan etkileri(101).**

Teratojenite	Retinoik asit teratojenite Kardiovasküler anomaliler Kraniyofasiyal anomaliler Oküler anomaliler Kulak anomalileri Santral sinir sistemi anomalileri Diğer anomaliler Spontan abortus
Oküler yan etkiler	Gece görüşünde azalma Göz kuruluğu
Kemiklere etki	Diffüz interstisiyel iskelet hiperostozis Osteofit oluşumu Uzun kemiklerde osteoporotik değişiklikler Prematüre epifiz kapanması
Lipidler üzerine etki	Hiperkolesterolemi Hipertrigliseridemi
GİS etkiler	Pankreatit (trigliserid yüksekliğine bağlı) İnflamatuar bağırsak hastalığı alevlenmesi
Hepatik yan etkiler	Transaminazlarda yükselme Toksik hepatit (nadir)
Diğer endokrin etkiler	Hipotroidizm
Hematolojik etkiler	Lökopeni Agranulositoz
Nörolojik etkiler	Psödötümör serebri Depresyon (tartışmalı)
Kaslara etki	Myopati

İzotretinoin kullanımının psikiyatrik yan etkilerle ilişkisi tam olarak bilinmemese de; depresyon, intihar eğilimi, psikoz ve agresif davranışlar gibi yan etkiler tanımlanmıştır (2).

En önemli santral sinir sistemi yan etkisi nadir görülmekle birlikte intrakranial hipertansiyon ve psödötümör serebridir. Geçici baş ağrıları özellikle tedavinin erken safhasında sık görülür, bununla birlikte bulantı, kusma ve görme değişiklikleri eşlik ederse hasta psödötümör serebri açısından değerlendirilmelidir (2,9,101).

Hastaların %25-45'inde TG ve T.kol seviyelerinde, %15 oranında karaciğer enzim seviyelerinde artış görülebilir (2,7,119). Karaciğer enzim seviyelerindeki yükselme hafiftir, genellikle tedavinin ilk 2-8 haftasında yükselir ve genellikle tedavinin sürdürülmesine rağmen 2-4 hafta içinde normale döner (9,101,119). Lipidler tedavi kesilmesinden sonra hızla düşer (7). Lökopeni, trombositopeni, trombositoz ve ESR artışına da rastlanabilir. Bütün bu yan etkiler ilacın kesilmesi ile geriler (2,101).

Metabolik ve hematolojik etkiler açısından laboratuvar izlem yapılmalıdır. Tedaviden önce tam kan sayımı ve açlık trigliserid, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaza (ALT) bakılmalıdır (119). Bu testler başlangıçta, tedavinin 1. ve 2. ayında ve daha sonra 3 aylık aralıklarla yapılmalıdır, klinik durum göre daha sık takipler gerekebilir (9,97,122).

İzotretioninin vitamin ve diğer elementler üzerindeki etkilerine bakıldığında ise farklı vitaminler üzerine farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. Bilindiği üzere izotretionin bir A vitamini derivativesidir. Bu nedenle A vitamini ile birlikte alındığında ciddi oranda intoksikasyon riski vardır ve beraber kullanılmamalıdır. B vitamini üzerindeki etkileri ise bizim de bu araştırmada bulmayı amaçladığımız bir durumdur. Kimi araştırmalara göre izotretionin kullanımı B vitamini düzeylerini azaltırken kimi araştırmalara göre etkilememektedir. Bizim araştırmamızın sonuçları da ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır. C vitamini, D vitamini ve E vitamini üzerindeki etkilerine bakıldığında literatürde bu alanda yapılmış bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Elementler üzerindeki etkilerine bakıldığında en önemlilerden bir tanesi çinkodur. Yapılmış bir çok çalışma izotretionin kullanımının kan çinko seviyelerini azalttığını gösterse güncel bazı çalışmalar herhangi bir değişiklik olmadığını bulmuştur (125). Sonuç olarak vitamin ve element düzeyindeki etkileri halen net değilse de özellikle ciltteki kuruluk etkisini azaltmak için Koenzim Q10, betakaroten, E vitamini, C vitamini ve linoleik suplementasyonu önerilmektedir (125).

### 2.7.3. Akne Vulgariste Diğer Tedaviler

Akne tedavisinde komedon ekstraksiyonu; elektrokoterizasyon; kriyoterapi; akne sonrası gelişen hiperpigmentasyonun tedavisi için kimyasal peeling; kısa süreli ve hızlı etki için fototerapi gibi yöntemler; ibuprofen, inflamatuvar lezyon sayısını hızlı azaltmak için oral glukokortikoidler ve çinko gibi antiinflamatuvar ajanlar denenmiştir (2). Akne skarlarının tedavisinde ise intralezyonel kortikosteroid, lazer, kimyasal peeling, dermabrazyon, skar eksizyonu, zımba greftler ve kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu kullanılabilir (16).

### 2.8. Homosistein

Homosistein; diyet proteini içinde bulunan metiyonin aminoasitinin derivasyonu ile oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Dolaşımdaki homosistein; ya redükte veya proteine bağlı olarak veya kendi kendisiyle birleşmiş şekilde homosistin olarak (homosisteininüriner formu), ya da sistein gibi sülfhidril grubu içeren maddelerle birleşerek miks disülfürler şeklinde bulunabilir. Vücutta remetilasyon yollarıyla metiyonine ve transsülfürasyon yolu ile de sisteine metabolize olur.

Metiyonin esansiyel bir aminoasit olmasına rağmen, vücutta homosisteinin remetilasyonundan elde edilir. Protein alımı düştüğü durumlarda homosistein iki remetilasyon yolundan biriyle metiyonine dönüşür. Bu reaksiyon 5-metiltetrahidrofolat homosisteinmetiltransferaz (FHMT) tarafından katalize edilir ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından üretilen 5-Metiltetrahidrofolat (5MTHF)'a gereksinim duyar. B12 vitamininin bir formu olan metilkobalamin de kofaktör olarak görev yapar. Diğer bir remetilasyon reaksiyonu da karaciğerde ve nadiren böbrekte, vitaminleri kofaktör olarak kullanmayan betain homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyonla gerçekleşir (126). Homosisteinin büyük kısmı remetile edilmez ve serin ile birleşerek sistatyonin beta sentaz (CBS) aracılığı ile sistatyonine katabolize edilir (126). Homosisteini sisteine dönüştüren bu yol transsülfürasyon yolu olarak bilinir.

Plazma homosistein düzeyindeki yükselmeler ya homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektine ya da beslenme bozukluğuna bağlı olabilir. Hiperhomosisteinemi nedenleri Tablo 8'de gösterilmiştir (126,135).

Homosistein yüksekliği prematür ateroskleroz ve okluziv arter hastalıklarına yol açabilmektedir. Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarına neden olduğu düşünölmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğunun mekanizması tam olarak bilinmese de etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini düşöndüren kanıtlar bulunmaktadır. Homosistein plazmaya katılınca hızla miks disülfid homosistein ve homosistein tiolaktona okside olur (127). Süperoksit ve hidrojen peroksitin içinde yer aldığı güçlü reaktif oksjen radikalleri bu oksidasyon sırasında üretilir ve hidrojen peroksit hiperhomosisteineminin damar toksisitesinde rol oynar. Homosistein faktör XII ve faktör V'in aktivitesini hızlandırır, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir (128). Homosistein aynı zamanda trombomodölin ve heparan sülfat salınımını baskılayarak, doku faktörünün salınımını uyarır. Tüm bu etkiler protrombotik bir ortam yaratır. Normal endotel hücrelerinin homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO saldığı gösterilmiştir (129). Hiperhomosisteinemide endotelial NO sentaz salınımı lipid peroksidasyonu azalır ve NO parçalanması artar, böylece NO'nun endotelial üretimi azalır. Homosisteinin damar düz kası hücrelerinin proliferasyonu yoluyla da aterogenezi hızlandırdığı ileri sürölmüştür. Homosistein bütün bunlara ek olarak damar hücrelerinin biyokimyasal ve biyosentetik fonksiyonlarını etkileyerek doğrudan matriks hasarına sebep olur (127).

**Tablo 8. Hiperhomosisteinemi nedenleri (126,135).**

<b>Genetik bozukluklar</b>	<b>Vitamin eksikliği</b>	<b>Kronik hastalıklar</b>	<b>İlaçlar</b>
CBS defekti	B12 vitamini	Kronik böbrek yetmezliği	Metotreksat
B12 vitamini transport defekti	Folik asit	Ağır lenfoblastik lösemi	Fenitoin
B12 vitamini koenzim defekti	B6 vitamini	Hipotiroidi	Karbamazepin
FHMT defekti		Psoriasis	NO
MTHFR eksikliği		Sistemik lupus eritematozus	Teofilin
		Diyabetes Mellitus	İzotretinoin
		Kronik gastrit	Kolestipol
		Bazı kanserler (meme, over)	

Özellikle B12 vitamini ve folik asit homosistein metabolizmasında kofaktör olduğundan, eksikliklerinde FHMT enzim aktivitesi bozulacağından plazma veya serum homosistein düzeyleri yükselir. B12 vitamini ve folik asithomosistein metabolizmasında gerekli olup, subklinik eksikleri hiperhomosisteinemili hastaların çoğunda görülür (10).Homosistein metabolizması için gerekli olan B12 vitamini ve folik asitin alınan besindeki eksikliği hiperhomosisteine neden olabilir. Belirgin olarak yükselmiş homosistein konsantrasyonları esansiyel B12 vitamini kofaktörü ve folik asidin diyetdeki eksikliğinde de gözlenmiştir (130). Normal kişilerde serum B12 vitamin düzeyi, folik asit ile homosistein düzeyleri arasında negatifbir korelasyon vardır. Yapılan bir çalışmada hiperhomosisteinemili hastaların yaklaşık 2/3'ünde B vitaminlerinde bir veya daha fazlasının eksikliği gözlemlenmiştir (130). Bunların besinlere eklenmesi homosistein düzeylerini normalleştirse de kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi düzeltip düzelmediği bilinmemektedir. B12 vitamini ve folik asitin homosisteinden bağımsız olarak aterosklerozla ilişkili olup olmaması ve diyetle taze meyve yemenin kardiyovasküler hastalık riskini düşürüp düşürmediği epidemiyolojik çalışmalarla tam olarak belirlenememiştir (131,132). İzotretinoin kullanan hastalarda hiperlipidemi ve transaminaz yüksekliğiyle birlikte hiperhomosistein düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (10,11,12,14).İzotretinoin tedavisinde karaciğer disfonksiyonuna bağlı CBS inhibisyonu gelişmekte, böylece plazma homosistein seviyesi artmaktadır (133,134). CBS enzim aktivitesi için de B12 vitamini ve folik asit gerekmektedir (135).

Artmış homosistein konsantrasyonun normal seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, altta yatan nedenlere göre değişmektedir. Bununla birlikte bu yönde etkili madde folik asittir. Folik asidin, B6 vitamini ve B12 vitamini ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma homosistein seviyesini düşürebilir (135,136,137).Folik asit tek başına plazma homosistein düzeyini %25, B12 vitamini ile kombine edilirse %32 oranında düşürür. Folik asitin ender de olsa subklinik B12 vitamini eksikliği olanlarda spinal kord dejenerasyonu yapıcı etkisi olması nedeniyle, B12 vitamini ile kombine edilmesi tavsiye edilir (135,136,137).

## **2.9. B12 vitamini**

B12 vitamini (kobalamin) insanlar için hayati önemi olan bir koenzimdir. Doğada mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. Doğadaki diğer B grubu vitaminlerden farklı olarak bitkisel sentezi söz konusu değildir. B12 vitamini ihtiyacını hayvansal kaynaklardan sağlar. B12 vitamininden zengin gıdalar özellikle karaciğer, böbrek, kas, yumurta, peynir, süt ve deniz ürünleri gibi hayvansal besinlerdir. Günlük ihtiyaç erişkinde 2µg, ilk yaşta 0,3-0,5µg, 1-10 yaş arasında ise giderek artan miktarda 0,7-1,5µg kadardır. Gebeliğin ikinci trimesterinde 0,5µg/gün, üçüncü trimesterinde ise 1µg/gün ilave ihtiyaç söz konusudur. Laktasyonda da günlük ihtiyaç 2,5-3µg kadardır. B12 vitamini emilimi birkaç aşamalı bir süreçtir.(11,130)

Besinlerle alınan kobalaminler midenin asit ortamında serbest kalıp, tükrük salgısı ile gelen kobalofilinlere(R proteini) bağlanarak duodenuma geçer. Duodenumda R proteinleri pankreatik proteaz ile yıkılır, B12 vitamini ise intrinsik faktöre (İF) bağlanır. İF midenin fundus ve korpusundaki parietal hücrelerinden salgılanır. Bu salgı midede gıdanın varlığı ile uyarılır ve vagusun kontrolündedir. Ayrıca histaminle uyarılmakta ve H2 reseptör blokerleri ile engellenmektedir. İF-kobalamin kompleksi distal ileumdaki özel reseptörler (kubilin, amnionless yoluyla) absorbe edilir. B12 vitamini transkobalamin (TC) II'ye bağlanır, İF ise serbest kalır. Plazmadaki B12 vitamini daha çok metilkobalamin şeklindedir ve TC ile bağlıdır. TCII ile bağlı şekli plazma kobalaminlerinin %10-30'unu oluşturur ve fizyolojik olarak çok önemlidir. Eksikliği ciddi bir megaloblastik anemi nedenidir. TCI daha ziyade depo fonksiyonu içermekte ve B12 vitamininin %90'ını bağlayabilmektedir. TCIII ise TCI'e benzemekte ancak çok düşük bir miktarda B12 vitamini bağlamaktadır. TCII karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken; TCI ve TCIII granülositler tarafından sentez edilir (132).

DNA sentezini ilgilendiren kimyasal reaksiyonlarda önemli bir koenzim rolü üstlenen B12 vitamini özellikle normal hematopoezin idamesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için çok gereklidir. İnsanlarda B12 vitaminine bağlı iki reaksiyon bilinmektedir. Bunlardan birincisi metilmalonil koenzim A'dan süksinil koenzim A oluşumudur. Bir diğer reaksiyon ise homosisteinden metiyonin oluşum sürecidir. Bu reaksiyon hem B12 vitaminine, hem de bir folik asit koenzimi olan ve reaksiyona bir metil transferi amacıyla katılan metiltetrahidrofolata ihtiyaç duyar (15).

B12 vitamini bütün vücut hücreleri için esaslı bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak ağır bir şekilde deprese olur. Bunun nedeni B12 vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasıdır. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar. Sebep ne olursa olsun kobalamin eksikliği megaloblastik anemi, atrofik glossit ve sinir sistemi değişikliklerinden oluşan üç tip kardinal klinik belirtiyi neden olur (132).

## 2.10. Folik Asit

B grubu vitaminler arasında yer alır. Bitkiler ve bazı mikroorganizmalar tarafından üretilir. Folik asit değeri yüksek besinler yeşil yapraklı sebzeler, karaciğer ve böbrek gibi parankimatöz organlar ve mayalardır. Keçi sütü folik asitten fakir bir besindir. İnsan sütü veya hazır bebek mamalarında ise folik asit mevcuttur. Kaynatma veya pişirme sırasında ise bu vitaminin %50-90'ı kaybolmaktadır. Normal gereksinim yaşamın ilk on yılında 3,6 mg/kg/gün, daha sonra ise 3 mg/kg/gün düzeyindedir. Gebelerde ihtiyaç 500 mg/gün kadardır. Laktasyonda ise günlük gereksinim normalden 100 mg/gün daha fazladır (132).

Folik asit emilim yeri esas olarak jejunumdur. Emilim için poliglutamatlar önce folat hidrolaz adlı enzim ile monoglutamat haline dönüştürülür. Emilen folik asit dolaşıma katılmadan önce hücre içi hidrolaz tarafından hidrolize edilir. Çoğunluğu metiltetrahydrofolata dönüştürülür. Serumda metiltetrahydrofolat monoglutamat halinde veya bir kısmı proteinlere bağlı olarak dolaşır. Çoğunluğu metiltetrahydrofolat poliglutamat halinde karaciğerde depolanır (132).

Folik asit eksikliğinde nörolojik semptom ve bulgular hariç klinik tablo B12 vitamini eksikliğindeki gibidir. B12 vitamini gibi folik asit eksikliğinde megaloblastik hematopoez yanında deri, sindirim ve kadın genital sistem mukozası gibi hızlı proliferasyon olan diğer dokularda da bazı değişiklikler oluşur. Ayrıca gebelerdeki folik asit eksikliğinin prematüre veya düşük tartılı doğumlara, fetusta nöral tüp defektlerine yol açabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız izotretyoninin, B12 ve folik asit düzeylerine etkilerini araştırarak olası bir eksiklik durumunda, bu vitaminlerin eksikliğinin yaratmış olacağı anemi, mukozal bariyerlerdeki defektler, GIS üzerindeki etkileri ve nörolojik etkileri araştırmaktır (133).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Denek Seçimi

Kasım 2014-Şubat 2014 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran; 15-40 yaş aralığında, ağır ve orta şiddetli AV tanısı almış ve tedavi için sistemik izotretinoin endikasyonu konmuş 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri.**

15 – 40 yaş arası ağır ve orta şiddetli AV nedenli ilk kez 1mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi başlanmasına karar verilmiş hastalar
1 yıl boyunca çocuk istemeyen hastalar
Tedavi öncesinde B12 vitamini ve folik asit düzeyleri normal olan hastalar
KCFT normal olan hastalar
Kümülatif doza ulaşılan kadar takipli olmayı kabul eden hastalar

Gebe ve emzirenler; etkili doğum kontrol yöntemi uygulamayan hastalar; ciddi hiperlipidemik hastalığı olanlar; karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar; diyabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, anemi, metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü bulunanlar; A hipervitaminozu; psikiyatrik hastalık; kas hastalığı; izotretinoin ve ilacın içindeki diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar gibi izotretinoin kullanmaya engel durumu olanlar; tedavi öncesi B12 vitamini ve/veya folik asit

replasman tedavisi alan veya B12 vitamini ve/veya folik asit metabolizma bozukluğu olan (çölyak hastalığı, pernisiyöz ve/veya megaloblastik anemi, gastrik veya ileal rezeksiyon, malabsorbsiyon sendromu) veya son 3 ay içerisinde folik asit ve B12 vitamini metabolizmasını bozan ilaç (siklosporin, fenitoin, metotreksat, trimetoprim, barbitürat) kullanım öyküsü olan, sigara kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. A vitamini içeren vitamin-mineral takviyeleri, kortikosteroidler, tetrasiklin, asitretin, karbamazepin, etretinat, balık yağı ürünleri gibi izotretinoin ile etkileşen ilaç kullanan hastalar da çalışmaya alınmadı. Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkilerin geliştiği olgularda, hastaların düzenli takibe gelmediği veya tedaviye devam etmek istemediği tüm durumlar ile ilacın kesilmesinin belirtildiği tüm tıbbi durumlarda tedavinin kesilmesi planlandı.

### 3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışma için çalışma öncesi İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Yerel Etik Kurul onayı alındı, Etik Kurul Onayı Ek-1’de gösterildi. AV nedeni izotretinoin başlanması planlanan hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi, hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutuldu, çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan ve 18 yaş altı olan hastaların velisinden imzalı onam alındı. Hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu Ek-2’de gösterildi.

Çalışmaya alınacak hastalarda ilaca başlamadan önce 12 saatlik açlığı takiben, büyük antekübital venden tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler, B12 vitamini, folik asit düzeyleri bakılması için kan örnekleri alındı. Sonuçları normal sınırlarda olan hastalara sistemik izotretinoin tedavisi 1 mg/kg/gün dozunda başlandı. Hastalardan izotretinoin tedavisini sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş dozlar halinde ve yemeklerle birlikte alınması istendi. Kümülatif doz 120-150 mg/kg olarak kabul edildi; hastaların tedavisi klinik durum göz önüne alınıp, kümülatif doz aralığına ulaşıncaya kadar tedavileri kesildi.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların 2 farklı doğum kontrol yöntemi önerildi ve ilacı kullanmaya başlamadan önce, kullanırken ve kullandıktan sonra düzenli olarak gebelik testleri yapıldı. Gebelik testinin tedaviye başlamadan 2 hafta önce negatif çıkmasına dikkat edildi. Tedavi sonlandırıldıktan bir ay sonraya kadar

kontrasepsiyona devam edilmesi konusunda hastalar bilgilendirildi. İzotretinoin kullanımını sırasında ve kullanımı sonlandıktan sonraki en az 30 gün boyunca kan bağışında bulunmamaları gerektiği hastalara anlatıldı. Fotosensitivite riski nedeniyle tedavi süresince hastaların güneş gören bölgelerine en az 15 faktör güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerildi. İzotretinoin tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki en az 6 ay boyunca sir, ağda, lazer tedavisi, derin peeling veya dermabrazyon yaptırılmaması konusunda hastalar bilgilendirildi. Hastalara tedavinin ilk aylarında sivilcelerde artış olabileceği anlatıldı; dudaklarda, ağızda, burunda veya ciltte kuruluk görülebileceği için hastalara nemlendirici kullanmaları gerektiği önerilerinde bulunuldu.

Tedavi döneminde hastalar her ay klinik olarak değerlendirildi. Çalışmamızda; hastalardan tedavinin sıfıncı gününde, üçüncü ve altıncı ayında olmak üzere kan örnekleri alındı. Alınmış kan örneklerinden biyokimyasal olarak hemogram, AST, ALT, Gama Glutamil Transferaz (GGT), total kolesterol (T.kol), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), B12 vitamini, folik asit düzeyleri; tedavinin sıfıncı gününde, üçüncü ve altıncı aylarda değerlendirildi. Tedavi süresince yan etkiler yönünden her ay hastaların KCFT ve lipid profil kontrolleri yapıldı. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hiperlipidemi gelişen hastalar yakın takibe alındı.

### **3.3. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda, örnekler düz rutin test tüpüne alınıp, yarım saat süresince santrifüj edilerek serumları ayrılmış örnekler kullanıldı. Rutin biyokimya parametleri için enzimatik kalorimetrik yöntemler, B12 vitamini ve folik asit ölçümü için direkt kemilüminesan teknolojisi kullanılarak kompetitif immün yöntemle ölçüldü. Örnekler kitlerin içindeki çıkan kitapçıklara uygun olarak çalışıldı. B12 vitamin testi, Roch firmasının kitleri ile Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) ile cobas e 600 yöntemine göre çalışıldı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. Kitin ölçüm aralığı 214-914 pg/ml'dir. Folik asit testi, Roch firmasının kitleri ile ECLIA ile cobas e 600 yöntemine göre çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi. 5,38 ng/ml üzerindeki değerler normal sınırlarda olarak değerlendirildi.

### 3.4. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı ve IBM SPSS v20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Gruplar içerisinde laboratuvar ölçümleri yönünden tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı repeated measures analysis of variance (r ANOVA) testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,01$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 16-32 aralığında değişen 24 kadın, 16 erkek toplam 40 AV hastası alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması  $20,4 \pm 4,03$  olarak saptandı. Çalışmamızdaki demografik veriler Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri.**

Değişkenler	Erkek	Kadın
Yaş	$18,2 \pm 2,03$	$21,8 \pm 1,06$
Boy	$176 \pm 6,2$	$161 \pm 3,5$
Kilo	$75 \pm 10,1$	$56 \pm 9,7$

Tedavi başladıktan sonra yapılan birinci ay kontrolü sırasındaki klinik muayenede 40 hastanın tümünde keilit geliştiği gözlemlendi. Tedavi takibinde yapılan düzenli kontrollerde hastalarda meydana gelen izotretinoin yan etkileri Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11. İzotretinoin tedavisiyle birlikte hastalarda oluşan yan etkiler.**

Yan etkiler	Hasta sayısı ve yüzdesi
Keilit	40 (%100)
Kserozis	20(%50)
Epistaksis	20 (%50)
Telogen effluvium	10 (%25)
Nazal kuruma	10 (%25)
Göz kuruluğu	6 (%15)
Retinoid dermatitis	6 ( %15)
Baş ağrısı	4 (%10)

Myalji	4 (%10)
Konjuktivit	1 (%2,5)
Tırnak batması	1 (%2,5)

Keilit ve kserozis gelişen hastalara nemlendirici tedavisi; göz kuruluğu gelişen 6 hastaya göz muayenesi sonrası suni göz yaşı damlası başlandı. Bir hastada konjuktivit gelişmesi nedeniyle göz muayenesi sonrası lens kullanımına ara verilmesi istendi ve göz hekimi tarafından hastaya 10 gün süreyle tobramisin içeren göz damlası tedavisi başlandı. Tırnak batması olan 1 hastaya topical fusidik asit içeren krem tedavisi oklüzyon şeklinde önerildi, bir ay sonraki takipte gerileme gözlemlendi. Meydana gelen yan etkiler neticesinde hiçbir hasta tedaviyi sonlandırmadı.

Düzenli aralıklarla yapılan laboratuvar takiplerinde 3 (%7,5) hastada altıncı ay kontrol transaminaz düzeylerinde yükselme saptandı. Kontrol takiplerinde normal sınırlara geriledi. Üçüncü ay takiplerinde 6 (%15) hastada TG, 9 (%22,5) hastada LDL, 10 (%25) hastada T.kol düzeylerinde yükseklik; 1 (%2,5) hastada HDL düzeylerinde düşüklük saptandı. Altıncı ay takiplerinde ise 7 (%17,5) hastada TG, 8 (%20) hastada LDL, 8 (%20) hastada T.kol düzeylerinde yükseklik; 5 (%12,5) hastada HDL düzeylerinde düşüklük saptandı.

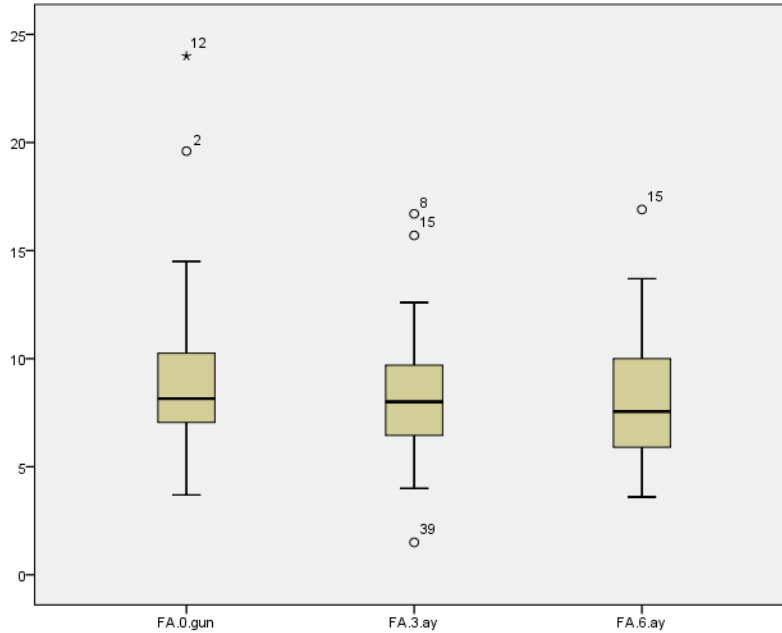
Tüm çalışma grubunda 40 hastanın 29 (%72,5)'unda üçüncü ay bakılan folik asit değerleri başlangıca göre düşük bulundu; bu hastalardan 7 (%17,5)'sinin folik asit değerlerinin referans değerlerinin de altına düştüğü gözlemlendi. 22 (%55) hastada altıncı ay folik asit değerlerinde başlangıç değerlere göre düşme saptandı. İki (%5) hastada altıncı aydaki takiplerin sonunda folik asit değerlerinin normale döndüğü gözlemlendi ancak yine 7 (%17,5) hastada folik asit eksikliği saptandı (Tablo 12). Ancak tedavinin sıfıncı gün, üçüncü ve altıncı ay ortalama folik asit değerlerindeki bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p=0,286$ ). Folik asit değerlerinin ortalama dağılımı şekil 10'da gösterilmiştir. Tüm çalışma grubu içerisinde cinsiyete göre yapılan analizde tedavinin sıfıncı günü, üçüncü ve altıncı aylarda yapılan ölçümlerde folik asit düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken (kadınlar için  $p=0,163$ ; erkekler için  $p=0,791$ ); kadınlardaki üçüncü ve altıncı ayki ortalama folik asit değerlerinin, sıfıncı günkü değerlere göre daha düşük olduğu saptandı.

Tedavinin sıfırncı gün, üçüncü ve altıncı ay ortalama hemoglobin (Hb) değerleri arasında benzerlik saptanıp, bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,258$ ) (Bkz. Tablo 12).

**Tablo 12. İzotretinoin ile tedavi edilen AV'li hastalarda tedavinin 0. gün, 3. ve 6. ay homosistein metabolizmasından sorumlu vitaminler, Hb, KCFT ve lipidlerin ortalama değerleri.**

Parametreler	0.gün	3.ay	6.ay	P değerleri
Folik asit	9,14±3,79	8,14±2,93	8,03±2,82	0,286
B12 vitamini	339±90	328,57±103,91	344,35±118,65	0,486
Hb	13,96±1,37	13,8±1,24	13,78±1,42	0,258
AST	16,3±3,47	19,36±3,72	19,92±7,42	<0,001*
ALT	14,6±6,4	16,82±9,88	17,7±12,77	0,2
GGT	14,35±4,83	16,97±5,12	18,52±7,02	<0,001*
TG	80,95±35,02	109,52±53,90	128,8±57,63	<0,001*
LDL	90,7±24,51	112,57±29,86	107,57±33,61	<0,001*
T.kol	155,45±27,76	174,6±36,7	178,42±34,57	<0,001*
HDL	48,9±11,69	43,57±10,03	43,77±10,68	<0,001*

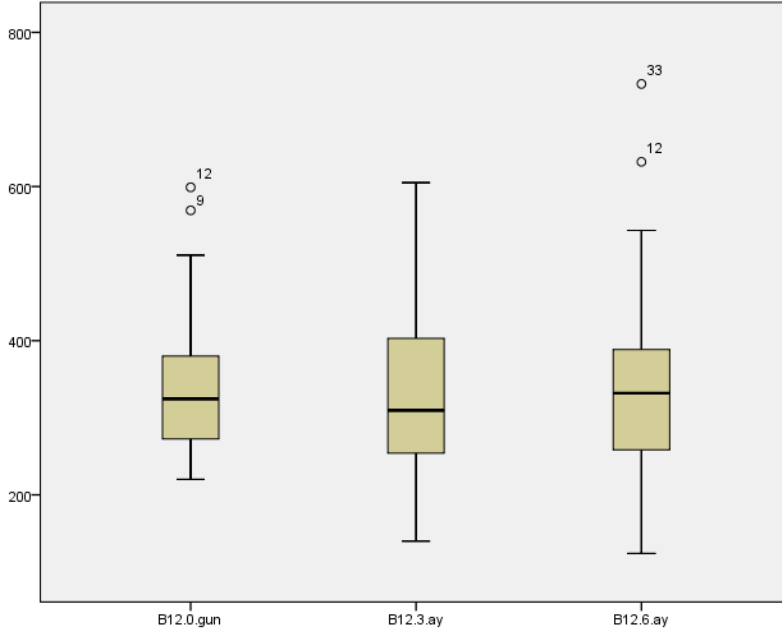
(± Standart deviasyonu; \* istatistiksel olarak anlamlı değerleri gösterir ; referans değerler: Folik asit : >5,38 ng/ml; B12 vitamini: 214-914; Hb:11-16; AST: 5-34 U/L; ALT: 0-55 U/L, GGT: 12-64 U/L; TG: 40-150 mg/dl; LDL:<130 mg/dl; T.kol: 140-200 mg/dl; HDL:>30 mg/dl)



**Şekil 10. Folik asit değerlerinin ortalama dağılımı.**

(FA=Folik asit; her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri [50.yüzdelik] gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve

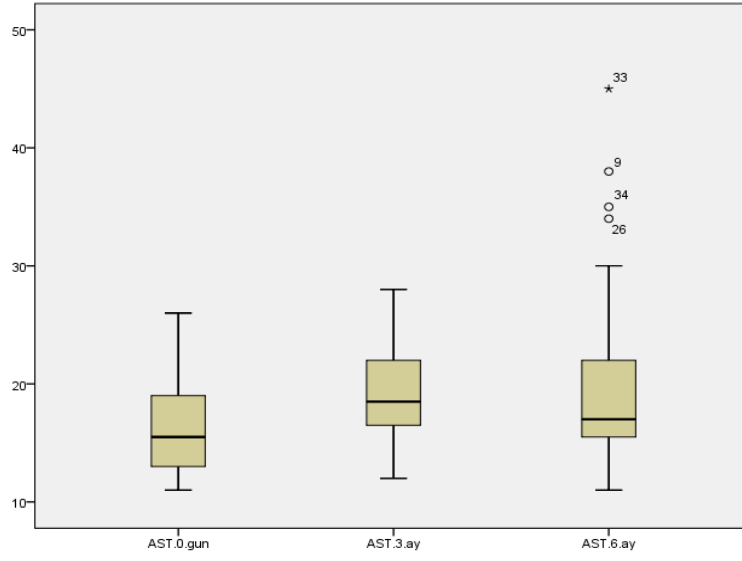
üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire ve yıldız sembolü uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir. Bundan sonraki box grafiklerde aynı şekilde yorumlanacaktır. )



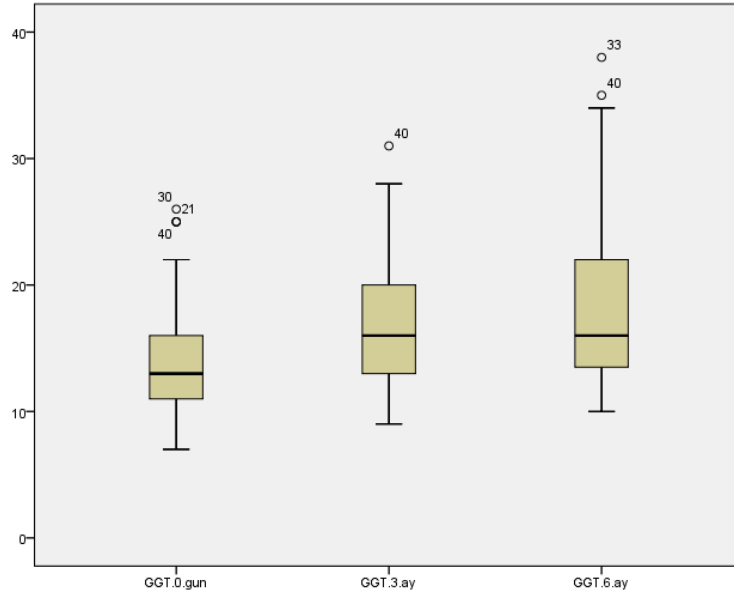
**Şekil 11. B12 vitamini değerlerinin ortalama dağılımı.**

Tedavinin sıfırıncıgünü, üçüncü ve altıncı ayındaki ortalama AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; sıfırıncıgün ortalama AST değerlerinin, üçüncüve altıncıaydaki değerlere göre anlamlı olarak düşük olduğu izlendi ( $p<0,01$ ) (Bkz. Tablo 12).Tedavinin sıfırıncıgünü, üçüncü ve altıncı ayındakiortalama ALT değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı değil iken( $p=0,2$ ); GGT değerlerinin başlangıç değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ( $p<0,01$ ) (Şekil 12, 13).



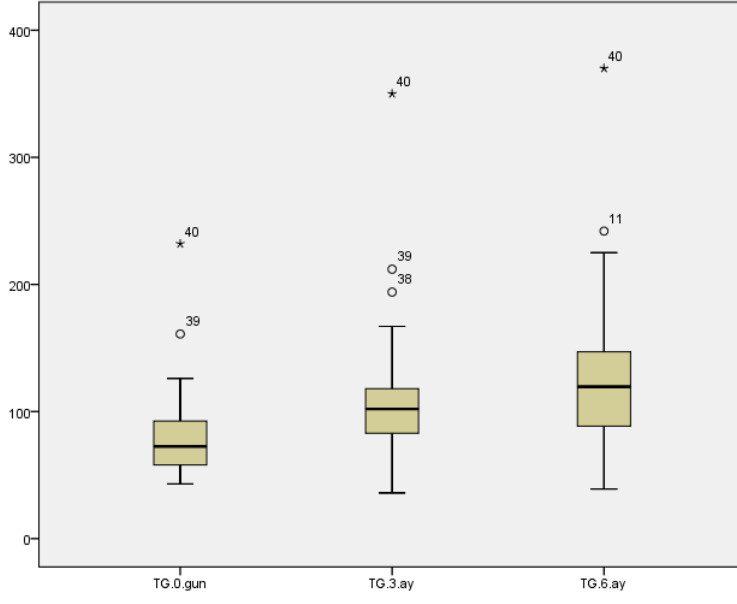


**Şekil 12. AST değerlerinin ortalama dağılımı**

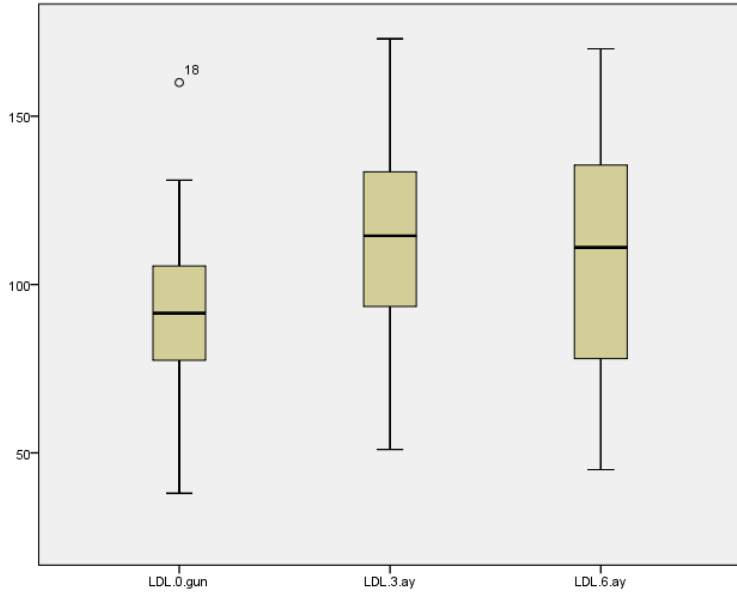


**Şekil 13. GGT değerlerinin ortalama dağılımı**

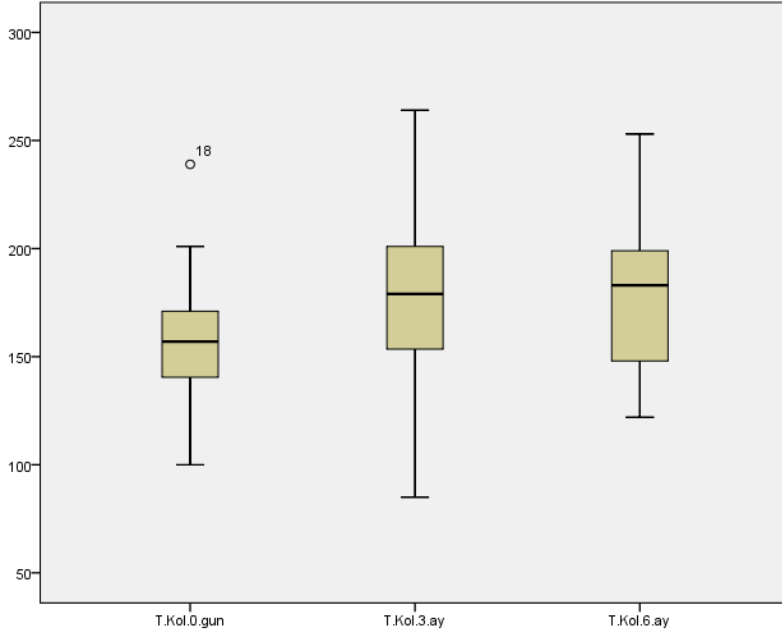
Tedavinin sıfıncıgünü, üçüncü ve altıncı ayındaki ortalama TG, LDL, T. kol değerlerinin başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı; HDL değerinin ise anlamlı şekilde azaldığı saptandı(Bkz. Tablo 12; Şekil 14, 15, 16, 17).



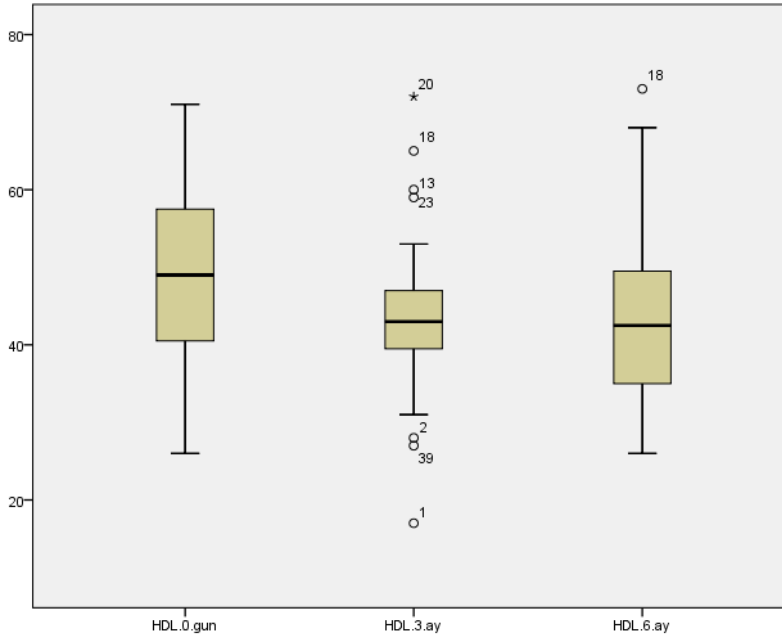
Şekil 14. TG değerlerinin ortalama dağılımı.



Şekil 15. LDL değerlerinin ortalama dağılımı.



Şekil 16. T.kol değerlerinin ortalama dağılımı.



Şekil 17. HDL değerlerinin ortalama dağılımı.

## 5. TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebace üniteyi tutan, multifaktöryel etyolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavi akne lezyonlarının tipine, şiddetine, tutulum yerine ve hastanın tedaviye uyumuna göre seçilmeli; uzun süreli tedavi uygulanmalı ve iyileştikten sonra da idame tedavi ile devam edilmelidir. Klasik tedaviye yanıt vermeyen orta şiddetli ve şiddetli AV'li hastalarda izotretinoinyaklaşık 15 yıldır tercih edilmektedir. Birinci jenerasyon sentetik A vitamini analogu olan izotretinoinin yan etkileri A vitamini fazlalığında görülenlerle benzerdir. Teratojenik bir ajan olan izotretinoin kullanımına bağlı mukokutanöz, göz, kulak, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, GİS sistem, sinir sistemi, kas iskelet sistemi, hematolojik sistem üzerine yan etkiler görülebilmektedir (2). Karaciğer ve lipid metabolizması açısından özellikle dislipidemi, karaciğer enzimlerinin artması, biotidinaz enzim aktivitesinin azalması gibi yan etkiler bildirilmiştir (138).

İzotretinoinin en sık ve en önemli laboratuvar yan etkisi lipid metabolizmasına olan etkisidir. Hastaların %25'inde tedavinin ilk ayında geri dönüşümlü hipertrigliseridemi görülür (139). Buna T.kol ve LDL düzeylerinde yükseklik ve HDL konsantrasyonlarında azalma eşlik etmektedir (140). İzotretinoin özellikle TG düzeyinde artışa neden olmaktadır (141). Nodülökistik akne nedeniyle 2 mg/kg/gün dozunda izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda TG %67, VLDL %56, LDL %22, T.kol %16 oranında artış göstermektedir (139). İzotretinoin tedavisi alan 13772 akne

hastası üzerinde yapılan bir çalışmada; TG yüksekliği % 44 oranda saptanmış olup, bu çalışma sonucunda transaminaz yüksekliğinin genellikle hafif olduğu ve hastaların %11'inde ortaya çıktığı, orta şiddetli ve şiddetli lipit ve transaminaz yüksekliklerinin genellikle geçici ve geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (141). Diğer geri dönüşlü ve doz bağımlı değişiklikler; lökosit ve nötrofil sayısında azalma, trombositopeni, agranulositoz, ESR, ürik asit ve homosistein seviyesinde artıştır (57).

İzotretinoin kullanan hastalarda hiperlipidemi ve transaminaz yüksekliğiyle birlikte homosistein düzeylerinde anlamlı artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (10,11,12,14). İzotretinoin tedavisinde karaciğer disfonksiyonuna bağlı CBS inhibisyonu gelişmekte, böylece plazma homosistein seviyesi artmaktadır (133,134). CBS enzim aktivitesi için de B12 vitamini ve folik asit gerekmektedir (135). Homosisteinin karaciğerde metabolize olup, transmetilasyon reaksiyonu ile metiyonine dönüşmesinde metil vericisi olarak folik asit; kofaktör olarak da B12 vitamini kullanılır. Bu nedenle hepatik bozukluklar ve/veya B vitaminlerindeki eksiklik homosisteinin azalmış metabolizması ve hiperhomosisteinemi ile sonuçlanabilir (139). Homosistein metabolizmasında rol oynayan CBS, MTHFR ve FHMT enzimlerini kodlayan genlerdeki defekt; çeşitli ilaç ve toksinler homosistein yüksekliğine neden olabileceği gibi folik asit, B12 vitamini ve B6 vitamini eksikliklerinin de hiperhomosisteinemiye yol açtığı gösterilmiştir (10,142).

İzotretinoinin sebep olduğu kan lipid parametrelerindeki değişiklik koroner arter hastalığı (KAH) için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda homosistein yüksekliğinin de prematüre ateroskleroz ve tıkaçıcı arter hastalıklarına yol açabileceği gösterilmiştir (143,144,145,146). Pancharunity ve ark.; KAH olan 101 erkek hasta ve 108 bayan hastada, artmış homosistein seviyesinin KAH başlangıcı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamıştır (146). KAH'ın yanı sıra hiperhomosisteinemi; periferik vasküler hastalık, paranoid psikoz, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer, Parkinson hastalığı gibi serebrovasküler hastalıkların da risk faktörü olabilmektedir (147,148,149). Clarke ve ark. bir çalışmada; serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, koroner kalp hastalığı olanların %30'unda, periferik arter hastalıklarının ise %28'inde hiperhomosisteinemi olduğunu göstermiştir (135). Yine aynı çalışmada koroner kalp hastalığı riski normale göre 24 kat daha fazla bulunmuştur (135). İnmeli hastalarda plazma homosistein

konsantrasyonu ile yaş, kreatinin ve folat konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (150).B12 vitamini ve folik asit eksikliği de hiperhomosisteinemi gibi birçok nöropsikiyatrik hastalık ile ilişkili olabilir (151,152,153,154,155,156).Bir çalışmada artan homosistein konsantrasyonunun; psikoz, ataksi, nöropati ve demanslı hastalarda güç farkedilen B12 vitamini eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (157).

İzotretinoinin neden olduğu yan etkilerden bazıları hiperhomosisteinemi, B12 vitamini ve folik asit eksikliği ile benzer klinik prezentasyona sahiptir (158,159,160,161). Schulpis ve ark. izotretinoin tedavisine bağlı gelişebilen hiperhomosisteinemiye ilaveten; TG, T.kol, LDL yüksekliğinin de prematüre ateroskleroz ve tıkaçıcı arter hastalıkları riskini arttırabildiğini söylemiştir (10).İzotretinoinin santral sinir sistemine geçerek dopaminerjik yolak üzerinden duygudurum bozukluğuna sebep olabileceğibildirilmiştir (140). Ancak izotretinoinin sebep olduğu nöropsikiyatrik yan etkilerle B12 vitamini ve folik asit eksikliğinin rolü araştırılmamıştır (15).Benzer şekilde izotretinoin tedavisi öncesinde ve tedavinin devamında B12 vitamini ve folik asit replasmanının, oluşabilecek nöropsikiyatrik ve okluziv vasküler hastalıkların riskini azaltabileceği vurgulanmıştır (14,15).Yapılan çalışmalarda folat ve B12 vitamininin homosistein metabolizmasında gerekli olup, subklinik eksikliklerinin hiperhomosisteinemili hastaların çoğunda görüldüğü ve bu durumun düşük doz vitamin desteği ile düzeltilebileceği bildirilmektedir (14,15,135).Bir çalışmada B12 vitamini ve folik asit replasman tedavilerininAlzheimerlı hastalarda kolinesteraz inhibitörlerine olan yanıtı etkileyerek ve uzun dönemde de yüksek homosistein düzeyi sağlayarak mental kapasiteyi arttırdığı ve böylelikle ileri yaş demansı önlemede ilk basamak tedavi olduğu öne sürülmüştür (162). Bu nedenle özellikle ailesinde Alzheimer ve demans gibi hastalıklara karşı genetik predispozan faktörü olan AV'li hastaların izotretionin tedavisi sırasında B12 vitamini ve folik asit replasmanı almaları önerilmektedir (162).

Literatürde izotretinoin tedavisinin; homosistein, B12 vitamini ve folik asit üzerine etkisini değerlendiren sadece birkaç çalışma mevcuttur (10,11,12,13,14,15).Schulpis ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada; 28 şiddetli

nodülokistik akneli hastada 0,5-0,75 mg/kg/gün dozunda izotretinoit tedavisinin 45. gününde; karaciğer enzimleri, HDL hariç lipidler, metiyonin, homosistein düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı artış saptanmış; B12 vitamini ve folik asit düzeylerindeyse anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (10).Kapulu ve ark. tarafından 2004 yılında yapılan 21 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada; 37 nodülokistik AV'li hastada 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisinin 45. gününde bakılan KCFT ve lipid düzeylerinin, tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak arttığı ve HDL düzeylerinin de anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (11). Yine aynı çalışmada; tedavinin 45. günü bakılan homosistein düzeyleri hem tedavi öncesi değerlere hem de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş; B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (11). Polat ve ark. tarafından yapılan 74 ciddi nodülokistik AV'li hasta ve 80 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada; 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisinin 45. gününde ölçülen homosistein düzeylerinde tedavi öncesi değerler ve kontrol grubuna göre anlamlı artış görülmüş, B12 vitamini ve folik asit değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (12). Bu değişikliklerin yanı sıra tedavinin 45. günü ölçülen T.kol, VLDL, LDL, AST, ALT, ALP, GGT düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (12). İzotretinoin tedavisinin kısa tutulduğu bu üç çalışmada da 45 günlük tedavi sonucunda izotretinoin tedavisinin hiperhomosisteinemi sonucunu doğurduğu; bu yükseklikten de izotretinoinin neden olduğu hepatik disfonksiyona sekonder olarak oluşan CBS enzim inhibisyonu sorumlu tutulmuştur (10,11,12). B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde anlamlı değişik saptanmayan bu çalışmalarda izotretinoin tedavisi boyunca B12 vitamini ve folik asit replasmanına gerek olmadığı sonucuna varılmıştır (10,11). Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak üçüncü ve altıncı ay AST, GGT, TG, LDL, T.kol değerlerinde, tedavi öncesi değerlere kıyasla anlamlı bir artış saptadık.

20 sağlıklı genç ve 20 sağlıklı yaşlı gönüllü üzerinde, kısa süreli izotretinoin tedavisi sırasında folik asit replasmanının homosistein ve folik asit düzeylerine olan etkisini araştırmak için yapılan çalışmada Chanson ve ark. 28 gün süren, 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi sonrasında homosistein düzeylerinde tedavi öncesi düzeylere ve kontrol grubuna göre değişiklik saptamazken; folik asit düzeylerinde

azalma saptamıştır (13).Karadağ ve ark.'ın yaptığı çalışmada 0,5-0,75 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi verilen 66 AV'li hastada tedavi öncesi bakılan homosistein, AST, ALT, T.kol, TG, LDL, VLDL düzeylerinde tedavinin dördüncü ayının sonundaki değerlere kıyasla anlamlı artış saptanırken; B12 vitamini, folik asit ve holotranskobalamin düzeylerinde ise anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (14).Yine aynı çalışmada tedavinin dördüncü ayı ölçülen Hb değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre değişmezken, HDL değerlerinde düşme gözlenmiştir (14).Bizim çalışmamızda tedavinin üçüncü ve altıncı ayı Hb değerleri tedavi öncesi değerlere değişmezken, HDL değerlerinde düşme saptandı. HDL değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (10,11,12,14). Bu çalışma izotretinoin tedavisi alan hastalarda holotranskobalamin ölçümünün yapıldığı ilk çalışma olup, holotranskobalamin konsantrasyonundaki düşüşün B12 vitamini eksikliğinin ilk belirteci olduğunu gözlemlenmiştir (14). Orta şiddetli ve şiddetli AV tanılı 120 hasta ve 100 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği Gökalp ve ark. tarafından yapılan çalışmada; hastalara 0,6-1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi verilmiş; tedavinin altıncı ayı ölçülen AST, ALT, GGT, TG, T. Kol, LDL düzeylerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış ; B12 vitamini, folik asitve HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanırken; ALP ve Hb değerlerinde ise değişim saptanmamıştır (15).Yine aynı çalışmada tedavi öncesi B12 vitamini değerleri kontrol grubuna göre hasta grupta yüksek saptanmış, bu durum da AV etyopatogenezinde B12 vitamininin rol oynadığını göstermiştir (15).1990'lı yıllardan beri yüksek dozda B vitamini kullanımının akne ve akneiform lezyonları arttırdığı saptanmış ve bu alanda literatürde birçok olgu bildirilmiştir (163). Mekanizma net olmamakla beraber bazı inflamatuvar sitokinlerin fazla salgılanması ve yarılanma sürelerinin uzaması, muhtemelen foliküler epitelde kronik bir irritasyona ve inflamatuvar sürece yol açmakta ve böylece akne ve akneiform lezyonların artmasına sebep olmaktadır (163).Bu son iki çalışma uzun süreli izotretinoin tedavisinin, hepatik disfonksiyonu takiben homosistein metabolizmasında önemli rol oynayan folik asit ve B12 vitamininin eksikliğine neden olduğunu vurgulamıştır (14,15).Bizim çalışmamızda tedavininüçüncü ve altıncı ayki folik asit ve B12 vitamini düzeylerinde, tedavi öncesindeki değerlere göre



düşüklük saptansa da B12 vitamini ve folik asit düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptandı.

İzotretinoin tedavisinin neden olduğu B12 vitamini ve folik asit eksikliğinin mekanizması henüz aydınlatılamasa da uzun dönem izotretinoin tedavisinin B12 vitamini ve folik asitin GİS absorpsiyonunu azaltarak bu vitaminlerin eksikliklerine sebep olabileceğini bildiren bir çalışma mevcuttur (15).B12 vitamini ve folik asitin homosistein metabolizmasında rol oynadığı bilgisinden yola çıkarak , izotretinoin tedavisine başlamadan önce B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde eksiklik saptanan hastalarda B12 vitamini ve folik asit replasmanının yapılmasının uygun olacağını düşünen çalışmalar mevcuttur (14,15).İzotretinoin tedavisine bağlı B12 vitamini ve folik asitteki değişimlerin yaratabileceği nöropsikiyatrik ve bilişsel semptomlarla ilgili ayrıntılı çalışmalar henüz yapılmamıştır (12,14,15).

Literatürdeki diğer çalışmaların kısıtlılıklara bakıldığında; izotretinoin kullanan hastalarda; homosistein ve metabolizmasında rol oynayan B12 vitamini, folik asit düzeylerinin kısa süreli takip edildiği görülmüştür (13,14,15). Çoğu çalışmadaki bu 45 gün gibi kısa süreli takiplerin B12 vitamini ve folik asit seviyelerindeki değişim hakkında yeterli bilgi sağlayamayacağını düşündük. Çünkü 45 günlük bu sürede B12 vitamini ve folik asit düzeylerini değiştirebilecek diğer nedenler bu çalışmalarda dışlanmamış ve homojen bir grup oluşturulmamıştır. Dolayısı ile daha uzun süreli takiplerin daha doğru sonuçlar verebileceğini düşündük. Benzer şekilde bu çalışmaların sonuçlarında da daha uzun süreli takiplerin yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (11).Literatürü ayrıntılı olarak incelediğimizde özellikle son yıllarda yapılmış uzun süreli takipleri içeren çalışmaların olduğunu gördük (14,15).Bu çalışmalara bakıldığında B12 vitamini ve folik asit seviyelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kere incelendiğini ancak yalnızca iki kere yapılan örnekleme ile gerçekleştirilen istatistiksel hesaplamaların yeterli olmayacağını gözlemledik. Çünkü iki örneklem üzerinde yapılan hesaplamalardaki rastlantı oranı temel istatistik bilgisi gereğince çoklu örneklemlere göre daha yüksektir. Dolayısı ile bu durumun yanlış sonuçlar çıkmasına sebep olabileceğini düşündük. Biz çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastalarımızda izotretinoin tedavisinden önce, tedavinin üçüncü ve altıncı ayında B12 vitamini ve folik asit seviyelerine bakarak tedaviye bağlı değişimi toplam

üç parametre ile farklı bir istatistiksel yöntem kullanarak (r ANOVA) araştırmayı amaçladık.

İzotretinoinin B12 vitamini ve folik asit düzeyleri üzerine olan etkisi üzerine yapılan uzun süreli çalışmalardan ilki Karadağ ve ark.'nın yaptığı çalışmadır (14).Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin dördüncü ayında B12 vitamini ve folik asitdüzeylerine bakılmış, çalışma sonrasında hem B12 vitamini hem folik asit seviyelerinde anlamlı derecede düşme saptanmış ve bu hastalara hiperhomosisteineminin neden olabileceği KAH ve nöropsikiyatrik semptomların önlenmesi için B12 vitamini ve folik asit replasmanı önerilmiştir (14).Çalışmada kullanılan kitte B12 vitamini için kabul edilen referans değerler 214-914 pg/mL'dir (14). Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama B12 vitaminiortalama değerleri 216 pg/mL olup, çalışmaya alt sınırdaki hastalar alınmıştır (14). Dolayısıyla B12 vitamini düzeylerinde düşüşün izotretinoin tedavisi ile ilgisi tartışmalıdır. Gökalp ve ark.'nın 2014 yılında yayınlanan;izotretionin kullanan akneli hastalardaki folik asit ve B12 vitamini düzeylerini belirlediği çalışmada ise 6 ay süresince izotretinoin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası B12 vitamini ve folik asit düzeylerine bakılmıştır (15).Bu çalışmada da tedavi öncesine göre tedavi sonrasında B12 vitamini ve folik asit seviyelerinde anlamlı derecede düşme saptanmıştır (15). Bu araştırmadaki örnekleme grubu Karadağ ve ark.'larının araştırmasına göre daha homojen dağılmıştır ve düşüşteki anlamlılık daha fazladır (14,15). Aynı çalışmada B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde referans değerlerin altına düşme olanlarda replasman önerilmiştir (15).Bizim çalışmamızdaysa B12 vitamini ve folik asit seviyelerinde literatüre uygun bir şekilde düşme saptansa da bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (14,15).Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında bakılan iki değerin karşılaştırılması yerine istatistiksel olarak daha anlamlı olacağından tedavi sırasında alınan örnekler de karşılaştırılmıştır. rANOVA yöntemini kullanarak gerçekleştirdiğimiz bu analizlerde B12 vitamini ve folik asit düzeylerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık.

Sonuç olarak izotretinoin tedavisinin B12 vitamini ve folik asit seviyelerinde düşmeye sebep olabileceği düşünülse de bu düşmenin ne kadar anlamlı olduğu ve replasman gerektirip gerektirmediği halen tartışmalıdır (15).Bizim çalışmamızın

sonuçlarına göre, izotretinoin tedavisinin B12 vitamini ve folik asit seviyeleri üzerinde anlamlı bir düşüğe sebep olmamasından ötürübu vitaminlerin replasmanının gerekli olmayacağı düşünülebilir.Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalarda da replasman gerekliliğini gösterecek düzeyde yeterli bilimsel kanıt oluşmamıştır (15).Bu noktada hastaların tedaviye başlamadan önce B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin belirlenmesi, düşük veya normalin alt sınırında saptananlarda tedavi sırasında eksiklik gelişebileceğinin akılda tutulması daha değerli bir yaklaşım olabilir.Homosistein metabolizmasında B12 vitamini ve folik asit rol oynadığı için , izotretinoin tedavisine başlamadan önce B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde eksiklik saptanan hastalarda vitamin B12 ve folik asit replasmanının izotretinoin tedavisi ile birlikte kullanılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İzotretinoin tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı olarak B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde anlamlı bir düşüş izlenmez.
2. İzotretinoin tedavisi alan hastalarda literatüre uygun şekilde AST, GGT, TG, LDL, T.kol seviyeleri artarken, HDL seviyesi anlamlı bir şekilde azalır.
3. İzotretinoin tedavisi alan hastalarda Hb değerlerinde tedavi öncesi değerlere kıyasla değişim gerçekleşmez.
4. Homosistein metabolizmasında B12 vitamini ve folik asit rol oynadığı için , izotretinoin tedavisine başlamadan önce B12 vitamini ve folik asit düzeylerine bakılarak, eksiklik saptanan hastalarda B12 vitamini ve folik asit replasmanı yapılmalıdır.

## 7. TÜRKÇE ÖZET

### **Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgarisli Hastalarda Serum B12 ve Folik Asit Düzeyleri**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı izotretinoin tedavisi alan nodülokistik akne vulgarisli hastalarda izotretinoinin B12 vitamini ve folik asit düzeylerine etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** alışmaya Kasım 2014 - şubat 2014 tarihleri arasında İzmir Katip elebi Üniversitesi Atatürk Eēitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniēi'ne nodülokistik akne vulgaris nedenli başvuran ve 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi başlanan hastalar alındı. 40 akne vulgarisli hastanın izotretinoin tedavisi öncesi, tedavinin üçüncü ve altıncı ayları hemogram, karaciēer fonksiyon testleri, lipidler, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri lld.

**Bulgular:** alışmamıza aldıēımız akne vulgarisli hastaların karaciēer fonksiyon testleri ve HDL hariç lipidleri izotretinoin tedavisinin üçüncü ve altıncı ayında tedavi öncesine göre artmış olarak bulundu. HDL düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak

anlamlydı.Hemoglobin değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı.B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ve altıncı ayı ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:**İzotretinoin tedavisi B12 vitamini ve folik asit seviyeleri üzerinde anlamlı bir düşüşe sebep olmaz. Homosistein metabolizmasında B12 vitamini ve folik asit rol oynadığı için , izotretinoin tedavisine başlamadan önce B12 vitamini ve folik asit düzeylerine bakılarak, eksiklik saptanan hastalarda B12 vitamini ve folik asit replasmanı yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Akne vulgaris,folik asit, izotretinoin, B12 vitamini

## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### **Serum Vitamin B12 and Folic Acid Levels In Patients with Acne Vulgaris Who Are Using Systemic Isotretinoin**

**Objective:**The objective of the study is to search the effect of systemic isotretinoin treatment on vitamin B12 and folic acid levels in patients with nodulocystic acne vulgaris.

**Methods:**We included the patients with nodulocystic acne who had applied the İzmir Katip Celebi University Faculty of Medicine Ataturk Training and Research Hospital Outpatients Dermatology Clinic from november 2014 until February 2015 , and who had been using 1mg/kg/d isotretinoin. Liver function tests, complete blood count, vitamin B12, folic acid and blood lipid profiles were measured three times for each 40 patients: just before the treatment, in third month and the sixth month of the treatment.

**Results:** Liver function tests and blood lipid profile except HDL levels were significantly higher in the third and the sixth months of the treatment in comparison with the beginning. We didn't find a significant relation between the CBC and isotretinoin treatment. And there is no significant changes for vitamin B12 and folic acid levels before, during and after the treatment.

**Conclusion:** Isotretinoin treatment does not cause a decrease in vitamin B12 and folic acid levels. Because of the important role of vitamin B12 and folic acid, in homocystein metabolism, we need to determine the levels of these vitamins before the isotretinoin treatment. And supplementation of these vitamins should be recommended in cases of their deficiency, so as to decrease the risks of neuropsychiatric and occlusive vascular diseases related to hyperhomocysteinemia.

**Key Words:** Acne vulgaris, folik asit, isotretinoin, vitamin B12

## 9. KAYNAKLAR

1. Gollnick HP, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. *J Dermatol.* 1991;18(9):489-499.
2. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Adnexal Diseases. In: Bologna JL, Jorizzo J, Schaffer JV (eds). *Dermatology.* 3rd ed. New Haven: Elsevier Saunders, 2012:545-561.
3. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):1-37.
4. JS S, Thiboutot D. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg M, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith L, Katz S (eds). *Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:687-712.
5. Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):840-845.
6. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206(1):7-10.
7. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):272-279.
8. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):200-210.
9. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):412-418.
10. Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S, Michas T, Tsakiris S. Elevated plasma homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne. *Int J Dermatol.* 2001;40(1):33-36.
11. Kapulu N, Oztürkcan S, Uyanık BS, Turel Ermertcan A, Sahin MT. Plazma homosistein, B12 vitamini, folik asit düzeyleri. *Türkiye Klin.* 2004;14(3):102-135.

12. Polat M, Lenk N, Bingöl S, Oztaş P, İlhan MN, Artuz F, et al. Plasma homocysteine level is elevated in patients on isotretinoin therapy for cystic acne: a prospective controlled study. *J DermatologTreat.* 2008;19(4):229-232.
13. Chanson A, Cardinault N, Rock E, Rock E, Martin JF, Souteyrand P, D'Incan M, et al. Decreased plasma folate concentration in young and elderly healthy subjects after a short-term supplementation with isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(1):94-100.
14. Karadag AS, Tural E, Ertugrul DT, Akin KO. Effect of isotretinoin treatment on plasma holotranscobalamin, Vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels: non-controlled study. *Int J Dermatol.* 2011;50(12):1564-1569.
15. Gokalp H, Bulur I, Gurer M. Decreased vitamin B12 and folic acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: a controlled study. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):630.
16. Zaenglein AL, Graber E, Thiboutot DM. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:690-703.
17. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales- a measure of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1997;136(2):202-206.
18. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr.* 2008;47(7):639-651.
19. Auffret N. What's new concerning the pathophysiology of acne?. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(1):101-106.
20. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):56-59.
21. Weller R, Hunter H, Mann M. Sebaceous and Sweat Gland Disorders. In: Weller R, Hunter H, Mann M (eds). *Clinical Dermatology.* 5th ed. Edinburgh: John Wiley & Sons, 2015:156-170.
22. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(1):8-9.
23. Burgdorf WH, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun-Falco's Dermatology.* 3th ed. Berlin: Springer Verlag, 2009:993-1018.



24. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(4):316-323.
25. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, i: pathogenesis and diagnosis. *Cutis.* 2002;70(2):101-105.
26. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):821-832.
27. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):367-374.
28. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1084-1091.
29. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1992;98(6):895-901.
30. Anttila HS, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol.* 1992;127(6):585-588.
31. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs.* 2003;63(15):1579-1596.
32. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(4):241-248.
33. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(2):221-225.
34. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol.* 1983;109(2):191-198.
35. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc.* 2001;34(1):29-40.
36. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(2):68-71.

37. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2006;126(11):2430-2437
38. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.858176. doi:10.1155/2010/858176.
39. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008;50(1):41-52.
40. Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol.* 1991;96(5):792-797.
41. Tsukada M, Schröder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):321-327.
42. Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Müller SM. Expression of retinoid-X receptors (-alpha,-beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma) in normal human skin: an immunohistological evaluation. *Histochem J.* 1997;29(2):127-133.
43. Krämer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;113(1-2):9-16.
44. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 22(5):360-366.
45. Carmina E, Godwin AJ, Stanczyk FZ, Lippman JS, Lobo RA. The association of serum androsterone glucuronide with inflammatory lesions in women with adult acne. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(9):765-768.
46. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol.* 1994;130(3):308-314.
47. Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology.* 1998;196(1):43-46.

48. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):524-528.
49. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR dos S, Nogueira VM, Terzian LR, Steiner D, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol.* 89(3):428-435.
50. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 2004;123(1):1-12.
51. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):41-49.
52. Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol.* 2003;40(7):457-462.
53. Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol.* 1988;118(2):203-208.
54. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169(3):1535-1541.
55. Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, et al. Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF-kappaB activation in human monocytes. *J Dermatol Sci.* 2002;29(2):97-103.
56. Jain A, Sangal L, Basal E, Kaushal GP, Agarwal SK. Anti-inflammatory effects of erythromycin and tetracycline on Propionibacterium acnes induced production of chemotactic factors and reactive oxygen species by human neutrophils. *Dermatol Online J.* 2002;8(2):2.
57. Altinov M. Acne. In: James WD, Berger TG, Elston DM(eds). *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology.* 10th ed. Canada: Elsevier Saunders, 2006:231-251.
58. Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clin Dermatol.* 22(5):380-384.
59. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2011;165(3):474-485.

60. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol.* 2003;42(5):366-369.
61. Downie MMT, Sanders DA, Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br J Dermatol.* 2002;147(5):869-878.
62. Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J Invest Dermatol.* 1999;113(6):1011-1020.
63. Nagy I, Pivarsci A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006;8(8):2195-2205.
64. Lee D-Y, Yamasaki K, Rudsil J, Gallo RL, Park GT, Yang J, et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol.* 2008;128(7):1863-1866.
65. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 1998;7(4):191-197.
66. Leyden JJ. Acne vulgaris is a multifactorial disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):199.
67. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1317-1322.
68. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(10):7148-7153.
69. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol.* 12(5):422-427.
70. Rigopoulos D, Gregoriou S, Ifandi A, Efstathiou G, Georgala S, Chalkias J, et al. Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school Greek pupils. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):806-810.
71. Anderson PC. Foods as the cause of acne. *Am Fam Physician.* 1971;3(3):102-103..

72. Fulton JE. Effect of Chocolate on Acne Vulgaris. JAMA J Am Med Assoc. 1969;210(11):2071.
73. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol. 2005;52(2):207-214.
74. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63(1):124-141.
75. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. Curr Atheroscler Rep. 2002;4(6):454-461.
76. Jemec GBE, Linneberg A, Nielsen NH, Frølund L, Madsen F, Jørgensen T. Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? a population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. Dermatology. 2002;204(3):179-184.
77. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(3):326-333.
78. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, et al. What is the pathogenesis of acne? Exp Dermatol. 2005;14(2):143-152.
79. Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. Pediatr Dermatol. 23(5):421-427.
80. Short RW, Agredano YZ, Choi JM, Kimball AB. A single-blinded, randomized pilot study to evaluate the effect of exercise-induced sweat on truncal acne. Pediatr Dermatol. 25(1):126-128.
81. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. Acta Derm Venereol. 1973;53(2):81-84.
82. Acar AM, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. In: Tüzün Y, Gurer MA, Serdaroglu S, Oguz O, Aksundgur VL (eds). Dermatoloji. 3rd ed. Istanbul: Nobel Tip Kitabevleri, 2008:1189-1216.
83. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001;45(1):109-117.
84. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. Dermatol Surg. 2000;26(9):857-871.

85. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the consensus conference on acne classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(3):495-500.
86. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 1:1-29.
87. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):501-507.
88. Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2015;14(1):17-21.
89. Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, Schwartz RA. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis*. 2014;94(1):13-16.
90. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):373-380.
91. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B, Melnik BC, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):637-646.
92. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(7):611-615.
93. Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1140-1143.
94. Edrees AF, Kaplan DL, Abdou NI. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) associated with hypogammaglobulinemia and elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(5):273-275.
95. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. *J Invest Dermatol*. 1985;84(6):496-500.
96. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(5):31-41.

97. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H, Layton A. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):565-571.
98. Mills CM, Marks R. Adverse reactions to oral retinoids. An update. *Drug Saf.* 1993;9(4):280-290.
99. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med.* 2000;9(2):179-187.
100. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):473-92.
101. Nguyen E, Wolverton S. Systemic retinoids. In: Wolverton S (ed) *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* 3th ed. Canada:WB Saunders Company, 2002:269-310. Acar AM, Aksungur VL.
102. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol.* 1985;20(1):11-6.
103. Leyden JJ. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis.* 2004;73(6 Suppl):6-10.
104. Smeenk G, Sebens FW, Houwing RH. Use and adverse reactions of local antibiotics and disinfectants on the skin. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143(22):1140-1143.
105. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology.* 1998;196(1):130-134.
106. Swanson JK. Antibiotic resistance of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *Dermatol Nurs.* 2003;15(4):359-362.
107. Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2006;42(2):91-99.
108. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J klin Dermatol.* 2003;4(7)473-92.
109. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis.* 1996;57(1 Suppl):20-35.
110. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol.* 21(1):33-39.

111. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 22(5):439-444.
112. Crane JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from shoulder surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3424-3426.
113. Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline--a dose-related phenomenon. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(5):425-427.
114. Good ML, Hussey DL. Minocycline: stain devil? *Br J Dermatol.* 2003;149(2):237-239.
115. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206(1):37-53.
116. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol.* 2000;39(1):45-50.
117. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol.* 2001;28(1):1-4.
118. Smolinski KN, Yan AC. Acne update: 2004. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(4):385-391.
119. Kunyetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett.* 2004;9(3):1-4.
120. Rollman O, Vahlquist A. Oral isotretinoin (13-cis-retinoic acid) therapy in severe acne: drug and vitamin A concentrations in serum and skin. *J Invest Dermatol.*
121. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 28(1):24-30.
122. Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7):773-776.
123. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(10):467-473.
124. Kim HS, Park HJ, Lee JY, Cho BK. A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: hoarseness. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1389-1390.



125. Bilgiç O, Altınyazar HC, Sivrikaya A, Unlü A. The relationship between erythrocyte zinc levels and isotretinoin use in acne vulgaris patients. *Cutan Ocul.* 2014;6:1-4.
126. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr.* 1998;157:40-44.
127. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood.* 1990;75(4):895-901.
128. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 1993;91(1):308-318.
129. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1370-1376.
130. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 1993;270(22):2693-2698.
131. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA.* 1996;275(6):447-451.
132. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 1998;279(5):359-364.
133. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D(eds). *The Metabolism Bases of Inherited Disease.* 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989:693-734.
134. Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Characterization of homocysteine metabolism in the rat liver. *Biochem J.* 2000;350(3):685-692.
135. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1149-1155.
136. Bellas RE, Lee JS, Sonenshein GE. Expression of a constitutive NF-kappa B-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2521-2527.
137. Herbert V. Making sense of laboratory tests of folate status: folate requirements to sustain normality. *Am J Hematol.* 1987;26(2):199-207.

138. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou ED, Michas T, Karikas GA. The effect of isotretinoin on biotinidase activity. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 12(1-2):28-33.
139. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology.* 1997;195:22-28;
135. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1149-1155.
136. Bellas RE, Lee JS, Sonenshein GE. Expression of a constitutive NF-kappa B-like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2521-2527.
137. Herbert V. Making sense of laboratory tests of folate status: folate requirements to sustain normality. *Am J Hematol.* 1987;26(2):199-207.
138. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou ED, Michas T, Karikas GA. The effect of isotretinoin on biotinidase activity. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 12(1-2):28-33.
139. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology.* 1997;195:22-28; discussion 38-40.
140. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):197-206.
141. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1016-1022.
142. Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998;157:50-53.
143. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(8):973-979.
144. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B, Inahara T, et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation.* 1989;79(6):1180-1188.
145. Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG, et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet.* 2002;359(9302):227-228.

146. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(4):940-948.
147. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet.* 365(9455):224-232.
148. Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2000;107(8):1588-1592.
149. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274(13):1049-1057.
150. Lindgren A, Brattström L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke.* 1995;26(5):795-800.
151. Güzelcan Y, van Loon P. Vitamin B12 status in patients of Turkish and Dutch descent with depression: a comparative cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:18.
152. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol.* 2002;51(3):285-289.
153. Issac TG, Soundarya S, Christopher R, Chandra SR. Vitamin B12 deficiency: an important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations. *Indian J Psychol Med.* 37(1):26-29.
154. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:927-943.
155. Kim H, Lee KJ. Serum homocysteine levels are correlated with behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1887-1896.
156. Coşar A, Ipçioğlu OM, Özcan O, Gültepe M. Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turkish J Med Sci.* 2014;44(1):1-9.

157. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1422-1427.
158. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(4):210-220.
159. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):41-46.
160. Behnam B, Taheri R, Ghorbani R, Allameh P. Psychological impairments in the patients with acne. *Indian J Dermatol.* 2013;58(1):26-29.
161. Bachmann C, Grabarkiewicz J, Theisen FM, Remschmidt H. Isotretinoin, depression and suicide ideation in an adolescent boy. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40(3):128.
162. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;(4):CD004514.
163. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B6 and B12. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2001;15(5):484-485.

## 10. EKLER

### Ek- 1a



#### İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:72</b>	<b>Tarih: 07.05.2014</b>
	Izmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği Hekimlerinden Yrd. Doç. Dr. Kıymet Handan KELEKÇİ sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen "Sistemik izotretinoinin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda serum B12 ve folik asit düzeyleri" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin madde 6-(1) e bendine göre çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimi görüşü sonucu çocuklarda bu çalışmanın yapılmasında sakınca olmadığını ilgil yazısı gereği, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. *Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

<b>İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Bumin Nuri DÜNDAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağ ve Hast	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Muhittin ŞENER	Ort. ve Trav.	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hast. ve Doğ.	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş-Çene Cer	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hast.	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cemal KAHYA	Biyofizik	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Asya Banu TOPUZOĞLU	Halk Sağlığı	Izmir İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Avukat	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma



İZMİR KATİP ÇELEBİ  
ÜNİVERSİTESİ

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Izmir Katip Celebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Izmir Katip Celebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik izotretinoinin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda serum B12 ve folik asit düzeyleri			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Kıymet Handan KELEKÇİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Izmir Katip Celebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlensel ilaç çalışması		<input checked="" type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
Diğer ise belirtiniz					

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						

## Ek-2

 <p>T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</b>	<b>Doküman Adı:</b> KADB- F.23-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 18.04.2013
		<b>Sayfa No:</b> 87/102
		<b>Onaylayan:</b> Daire Başkanı

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

### **Araştırmanın Adı :**

Sistemik izotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda serum B12 ve folik asit düzeyleri

### **Araştırmanın Konusu ve Amacı :**

Yüzde iltihaplı sivilce problemi olan hastaların kan örnekleri alınıp kandaki bazı vitamin değerleri olan B12 vitamini ve B9 vitamini (folik asit) seviyeleri değerlendirilecektir.

Yüzde iltihaplı sivilce problemi olan hastaların kan örnekleri alınıp kandaki bazı vitamin değerleri olan B12 vitamini ve B9 vitamini (folik asit) seviyeleri değerlendirilecektir.



İltihaplı sivilcesi olan hastalarda sivilce tedavisinde kullanılan ilaçlardan olan izotretinoin uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak bu ilacın bazı yan etkileri hastaları olumsuz etkilemekte ve tedaviye devamlılığı azaltmaktadır. Dudaklarda ve yüzde kuruma, ellerde ve vücudun diğer yerlerinde döküntüler, saç dökülmesi, kas ağrısı, kandaki yağ durumunu gösteren kolesterol seviyelerinde bozulma en sık görülen yan etkilerdendir.

Vitaminlerden olan B12 vitamini büyüme, gelişme ve doku yenilenmesine yardımcıdır; B9 vitamini (folik asit) ise hücrelerin hızlı büyümesi, gelişiminde önemli bir yer tutarken bu vitaminlerin eksiklikleri sinir sistemi ve kalp sağlığı açısından ciddi sorunlar yaratır.

Bu çalışmadaki amacımız izotretinoin tedavisi alan iltihaplı sivilce şikayeti olan hastalarda ; B12 ve B9 vitamini (folik asit) düzeylerinde azalma olup olmadığının anlaşılması ve olası yan etkileri önlemek için bu vitaminlerinin tedaviye başlamadan önce verilip verilmeyeceğinin tespitidir.

#### **Araştırmada Uygulanacak Tedaviler :**

Bu araştırmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Zaten almakta olduğunuz tedavi öncesinde ve tedavi aldığınız süre boyunca aralıklı olarak kan tahlilleri yapılmaktadır.

#### **Farklı Tedaviler İçin Araştırma Gruplarına Rastgele Atanma :**

Bu araştırmada farklı çalışma grupları ve kullanılan farklı ilaç tedavileri bulunmamaktadır. Tüm gönüllü katılımcılar aynı şekilde değerlendirilecektir. Dolayısı ile farklı araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığınız bulunmamaktadır.

#### **Araştırma Sırasında Uygulanacak Olan Tüm Yöntemler :**

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz sizden rutin olarak kan alınacaktır. Zaten bu tedavi altındayken rutin olarak kan tahlili yapılmaktadır. Bu rutin olarak yapılan kan tahlillerinde B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin sonuçları çalışma için değerlendirilecektir. Elde edilen veriler bilimsel veri için kullanılacaktır. Takip süreciniz 0. 3 ve 6. ay olarak belirlenmiştir. Takipler sırasında bir düşüklük saptanırsa 6. ayın sonunda gerekli tedavi başlanacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve / veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde iltihap ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli önlemler araştırmacılar tarafından alınacaktır.



**Gönüllünün Sorumlulukları :**

Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde bazı sorumluluklarınız olacaktır. Bunlar ilacınızı düzgün ve size açıkça anlatıldığı şekilde kullanmak, doktorunuz tarafından belirtilen tarihlerde kontrollerinize gelmek, belirlenen tarihlerde yukarıda açıkça anlatıldığı gibi kan örneklerinizin alınmasına izin vermektir. Alınan tüm kan örneklerinin sonuçları size bildirilecektir.

**Araştırmanın Deneysel Kısımları :**

Bu araştırmada tedavide kullanmış olduğunuz ilacın etkilerini gözlemektediriz. Bu ilacın kullanımı sonrasında kanınızda seviyeleri değişecek bazı maddelerin ölçümünü içeren deneysel bir işlemdir.

**Gönüllünün Maruz Kalacağı Öngörülen Riskler veya Rahatsızlıklar :**

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve / veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde iltihap ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir.

**GEBELİK :**

**Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.**

**Çocuklar :**

İltihaplı sivilce nedenli size başlanmış olan bu ilacın çocuk hastalardaki kullanımı ile ilgili bazı kısıtlamalar vardır. 12 yaşından küçük çocuklar için bu ilacın kullanımı uygun değildir. Eğer 12 yaşından küçük iseniz doktorunuza bu durum ile bilgi veriniz ve ilacı kullanmayınız. 12 yaşından büyük hastalarda bu ilaç güvenle kullanılabilir. Bu çalışmaya katılmak için 15 yaşında veya 15 yaşından daha büyük olmanız gerekmektedir. Bu tedavi takibinizde bu çalışmaya katılabilmeniz için ailenizin onayı gerekmektedir. Tedavi sürecinde sıklıkla dudaklarda, yüzde kuruma, ellerde ve vücutta kaşıntı, saç dökülmesi gibi bazı yan etkilerle karşılaşabilirsiniz. Bu şikayetlerle veya bunların dışında yeni gelişen herhangi bir şikayetiniz olduğunda mutlaka doktorunuza başvurun. Bu çalışmaya katılmanız durumunda tedavinizin 0., 3.

ve 6. aylarında sizden kan alınacak ve bazı vitamin değerleri ölçülecektir. Yukarıdaki uyarılar sizi korkutmamalıdır. Hekiminizin kontrolünde ve söylediklerine uyarak her gün düzenli olarak kullandığınız sürece ilacınız size güvenli ve etkin bir tedavi sağlayacak ve bu çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar vermeyecektir.

**Araştırmaya Katılmanın Olası Yararları ve Yarar Görmemeniz Durumunda Bilgilendirme :**

Bu araştırmaya katılmanız durumunda sizinle ve tedavi sürecinizle bizzat ilgilenen bir hekim olacaktır ve tedavi sürecinde tek bir hekime takipli olacaksınız. Bu şekilde hastalığınızla ilgili tedavi sırasında gelişebilecek herhangi bir durumda hekime ulaşmada sorun yaşamayacaksınız.

**Uygulanabilecek Alternatif Yöntemler veya Tedavi Şeması ve Bunların Olası Yarar ve Riskleri :**

Bu tedavi sürecinde sivilcelerinizle ilgili herhangi bir alternatif tedavi uygulanmayacaktır.

**Gönüllüye Verilecek Tazminat veya Sağlanacak Tedaviler :**

Yapılacak her tür tahlil, muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu çalışmaya katıldığınız için zarar göreceksiniz, gerekli olan tıbbi değerlendirmeniz sorumlu araştırma ekibi tarafından yapılacak ve gerekli sağlık hizmetini almanız sağlanacaktır.

**Gönüllülere Yapılacak Masraflara İlişkin Ödemeler :**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ulaşım, yemek gibi masraflarınız karşılanmayacaktır.

**Araştırma Kapsamındaki Giderlerin Karşlanması :**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

**Gönüllülük Araştırmayı Reddetme ve Araştırmadan Çekilme Hakkı, Araştırmadan Çıkarılma :**

Bu araştırmaya katılım tamamı ile isteğinize bağlıdır. Tüm bilgiler size verilecek ve kabul ederseniz katılacaksınız. Araştırmaya katıldıktan sonra istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz. Çalışmadan çıkmanız durumunda herhangi bir cezaya veya

yaptırma maruz kalmayacaksınız. Çalışmadan çıkmanız durumunda hiçbir hakkınızı kaybetmeniz söz konusu değildir. Tedaviniz hiçbir aksaklık olmadan devam edecektir. Şimdi veya gelecekte gereksinim duyduğunuz tıbbi bakım hiçbir biçimde etkilenemeyecektir.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilecektir.

#### **Bilgilerin Gizliliği ve Tıbbi Kayıtlar :**

İzleyiciler yoklama yapan kişiler etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllülerin orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilir. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamanız halinde gönüllü veya yasal temsilciniz söz konusu bilgilere erişime izin vermiş olacaksınız.

Çalışma sonunda elde edilen tıbbi bilgiler bilimsel yayınlar ve bilimsel toplantılarda kullanılabilir, yayımlanabilir. Ancak bu durumda bile kimliğinizi ortaya çıkarabilecek tüm kayıtlar gizli tutulacak ve kesinlikle kamuoyuna açıklanmayacaktır. Yasalarla bu haklarınız koruma altında olup kişisel bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

#### **Araştırma Süresince Çıkabilecek Sorunlar İçin İrtibat :**

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile günün 24 saatinde irtibat kurabilirsiniz.

Dr. Ceren ERKAN Telefon : +905064019384

#### **Gönüllünün Araştırmaya Katılımının Sona Erdirilmesini Gerektirecek Durumlar veya Nedenler :**

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor çalışma programının gereklerini yerine getirmede ihmaliniz olması nedeniyle ya da almakta olduğunuz tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, sizin onayınızı almadan sizi çalışma kapsamından çıkarabilir.

#### **Araştırmanın Süresi :**

6 (altı) ay

#### **Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı :**

50 (Elli)

**Gönüllülerden Elde Edilecek Biyolojik Materyal :**

Tedavi altındayken sizden rutin olarak alınan kan tahlili sonuçlandıktan sonra tıbbi kurallara uygun şekilde imha edilecektir. Materyaller herhangi başka bir amaçla kullanılmayacaktır.

**Uygulanabilecek Alternatif Yöntemler veya Tedavi Şeması ve Bunların Olası Yarar ve Riskleri :**

Bu tedavi sürecinde yüzdeki sivilcelere ilgili herhangi bir alternatif tedavi uygulanamayacaktır. Kan değerlerinde herhangi bir değişiklik saptanırsa doktorunuz tarafından gerekli önlemler alınacaktır ve size bilgi verilecektir.

**Araştırmaya Katılma Onayı :**

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim biliyorum. Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

‘Sistemik izotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda serum B12 ve folik asit düzeyleri’ araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); **sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum / ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum / hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Gönüllü Adı Soyadı :		Tarih ve İmza :
Adres ve Telefon :		

Veli / Vasinin Adı		Tarih ve İmza :
--------------------	--	-----------------

Soyadı:		
Adres ve Telefon :		

Tanık <sup>1</sup> Adı Soyadı :		Tarih ve İmza :
Adres ve Telefon :		

Araştırmacı <sup>2</sup> Adı Soyadı :		Tarih ve İmza :
Adres ve Telefon :		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

