

T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN AKNE
VULGARİSLİ OLGULARDA İLACIN OKSİDATİF
STRES ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. AHU YORULMAZ DEMİR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AHMET METİN

ANKARA 2010

TEŞEKKÜR YAZISI

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli Hocam Prof. Dr. Ahmet Metin'e; bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi aşamasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen Biyokimya Bölümü Klinik Şefi Prof. Dr. Özcan Erel ve asistanları Dr. Semra Işıkoğlu, Dr. Salim Neşelioğlu'na; uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her konuda ilgi ve anlayışlarını gördüğüm Dermatoloji Bölümü uzman, asistan, hemşire ve personeline; sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürler...

Ahu Yorulmaz Demir

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR YAZISI.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKNE VULGARİSİN ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ.....	2
2.2. AKNE VULGARİS PATOGENEZİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ.....	6
2.3. AKNE VULGARİSİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	11
2.4. AKNE VULGARİSTE TEDAVİ.....	16
2.5. AKNE VULGARİSTE SİSTEMİK İZOTRETİNOİN.....	20
2.6. İZOTRETİNOİN VE OKSİDATİF STRES.....	31
2.7. PARAOKSONAZ (PON)	36
3. MATERYAL VE METOD.....	42
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE PROTOKOLÜ.....	42
3.2. İSTATİSTİK.....	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR

8-OHdG:	8-hidroksi-2-deoksiguanosin
9cRA:	9-cis-retinoik asit
13-cis-RA:	13-cis-retinoik asit
17-OHP:	17- α -hidroksiprogesteron
-OH:	Hidroksil radikali
P. acnes:	Propionibacterium acnes
S.typhimurium:	Salmonella typhimurium
ACTH:	Adrenokortikotrop hormon
Apo A-1:	Apolipoprotein A-1
Apo B:	Apolipoprotein B
Apo E:	Apolipoprotein E
Apo-J:	Apolipoprotein J
ALT:	Alanin aminotransferaz
ARE:	Ariesteraz
ASA:	Asetilsalisilik asit
AST:	Aspartat aminotransferaz
AtRA:	All-trans-retinoik asit
BPO:	Benzoil peroksit
BSO:	Butionin-sulfoksimin
CAT:	Katalaz
CPK:	Kreatin fosfokinaz
CRH:	Kortikotropin salıcı hormon
DHEA:	Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S:	Dehidroepiandrostenedion sülfat
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksi ribo nükleik asit
EPR:	Elektron paramanyetik rezonans
FSH:	Follikül stimülan hormon
GGT:	Gama glutamil transferaz
G6PD:	Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GSH:	Glutasyon

GSH-Px:	Glutasyon peroksidaz
GSHR:	Glutasyon redüktaz
GST:	Glutasyon-S-transferaz
GnRH:	Gonadotropin salgılayıcı hormon
H₂O₂:	Hidrojen peroksit
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HTLV-1:	İnsan T hücre lenfotropik virüs tip 1
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH:	Lütein yapıcı hormon
MDA:	Malondialdehit
MT:	Metallotiyonein
MPO:	Myeloperoksidaz
NaCl:	Sodyum klorür
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NSAİİ:	Nonsteroidal antiienflamatuvarlar ilaçlar
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz
O₂-:	Süperoksit anyonu
ODC:	Ornitin dekarboksilaz
OSİ:	Oksidatif stres indeksi
PCOS:	Polikistik over sendromu
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
PON:	Paraoksonaz
RAR:	Retinoik asit reseptörü
ROİ:	Reaktif oksijen ara bileşenleri
ROS:	Reaktif oksijen türleri
RXR:	Retinoid X reseptörü
SHBG:	Seks hormonu bağlayan globulin
SOD:	Süperoksit dismutaz
SOR:	Serbest oksijen radikali

TBARS:	Tiyobarbitürük asit reaktif substans
TAK:	Total antioksidan kapasite
TG:	Trigliserid
TOS:	Total oksidan seviye
Trx:	Tiyoredoksin
TrxR:	Tiyoredoksin redüktaz
TSPON:	Tuzla stimüle paraoksonaz
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
XO:	Ksantin oksidaz



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Antioksidan ve oksidan özellikli molekül ve belirteçler.....	7
Tablo 2: Kontrol ve hasta grubu olgularının demografik özellikleri.....	45
Tablo 3: İzotretinoin öncesi hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri.....	46
Tablo 4: Hasta grubunda izotretinoin öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.....	46
Tablo 5: Hasta grubunda izotretinoin öncesine göre sonrası laboratuvar sonuçlarının istatistiksel önem düzeyleri.....	50
Tablo 6: Kontrol grubu ile izotretinoin öncesi ve sonrası hasta grubunun laboratuvar değerleri.....	52
Tablo 7: Kontrol ve hasta grubunun PON1 enzimi fenotipik dağılımı.....	52
Tablo 8: Hasta grubunda izotretinoin öncesi ve sonrası lipid profili değişimi.....	53
Tablo 9: Hasta grubunda izotretinoin öncesine göre sonrası laboratuvar sonuçlarının istatistiksel önem düzeyleri.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Stresin akne oluşumunda etki yolları.....	5
Şekil 2: PON1 enziminin üç boyutlu yapısı.....	38
Şekil 3: Kontrol ve hasta grubunun izotretinoin öncesi ve sonrası PON düzeyleri.....	47
Şekil 4: Kontrol ve hasta grubunun izotretinoin öncesi ve sonrası TAK düzeyleri.....	47
Şekil 5: Kontrol ve hasta grubunun izotretinoin öncesi ve sonrası TOS düzeyleri.....	48
Şekil 6: Kontrol ve hasta grubunun izotretinoin öncesi ve sonrası TSPON düzeyleri.....	48
Şekil 7: Kontrol ve hasta grubunun izotretinoin öncesi ve sonrası ARE düzeyleri.....	49
Şekil 8: Kontrol ve hasta grubunun izotretinoin öncesi ve sonrası OSİ değerleri.....	49
Şekil 9: PON ve ARE'deki değişimin izotretinoin öncesi ve sonrasına göre saçılım grafiği.....	50
Şekil 10: TSPON ve ARE'deki değişimin izotretinoin öncesi ve sonrasına göre saçılım grafiği.....	51

ÖZET

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin sık karşılaşılan, kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Hastalığın farklı tipleri ve tedavi seçenekleri mevcuttur. İzotretinoin akne patogenezinde tüm mekanizmalar üzerine etkiyen ve uzun süreli remisyon sağlayabilen tek ilaçtır. Ancak teratojenite gibi yan etkiler izotretinoinin kullanımını sınırlar. Bu yan etkilerin oluşumunda oksidatif stres de dahil olmak üzere izotretinoinin farklı etki mekanizmaları suçlanmaktadır.

Bu çalışmada, oksidatif stresin akne patogenezindeki rolünün ve izotretinoinin buna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın bu konuda bir ilk olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmada paraoksonaz, uyarılmış paraoksonaz, arilesteraz, total oksidan seviye ve total antioksidan kapasite olmak üzere oksidatif stres parametreleri araştırılmıştır. Sistemik izotretinoin tedavisi alan, 50 şiddetli akne hastası ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubundan tedavinin başlangıcında ve 45. gününde kan örnekleri alınarak, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, izotretinoinin ardından hasta grubunda oksidatif stresin arttığını gösteren parametrelerin yükseldiği tespit edilmiştir. Fakat aslında, hem tedaviden önce hem de tedaviden sonra hasta grubunda oksidatif stresin daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Antiaterojenik ve antioksidan enzimler oldukları bilinen paraoksonaz ve arilesteraz da izotretinoinle artmaktadır. Trigliserid, kolesterol, LDL kolesterol seviyelerini yükseltip, HDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü bilinen izotretinoinin; aterosklerozisle ilişkilendirilebilecek bu yan etkilere sahip olmasına rağmen, antiaterojenik özellikteki paraoksonaz ve arilesteraz seviyelerinde yaptığı artış dikkat çekicidir. Akne, izotretinoin ve oksidatif stres ilişkisinin ortaya konabilmesi için gelecekte daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: akne, izotretinoin, oksidatif stres, paraoksonaz, arilesteraz, total antioksidan kapasite, total oksidan seviye, tuzla uyarılmış paraoksonaz

ABSTRACT

Acne vulgaris is a common, chronic inflammatory disease of the pilosebaceous units. There are different treatment options and types of acne. Isotretinoin is the only drug that induces long term remission and affects almost all factors involved in the pathogenesis of acne. But there are side effects of isotretinoin like teratogenicity which limit its use. Different types of mechanisms of action involving oxidative stress, are considered to be responsible for these side effects.

This research aims to explore the role of oxidative stress in the pathogenesis of acne and the effects of isotretinoin on oxidative stress. To our knowledge, this is the first study investigating this issue. In this research, we studied the oxidative stress parameters paraoxonase, stimulated paraoxonase, arylesterase, total oxidant status and total antioxidant capacity. Fifty patients with severe nodulocystic acne which were treated with oral isotretinoin and fifty healthy subjects were included in this study. Comparing with the controls, we took blood samples from the patients before beginning and at the forty-fifth day of the treatment.

Our study revealed that when compared with the control group, the parameters which indicate increased oxidative stress were significantly increased in patients after isotretinoin treatment. But actually, it is affirmed that oxidative stress was lower in patients both before and after the treatment. Isotretinoin also increases the levels of paraoxonase and arylesterase which are known to be antiatherogenic and antioxidant enzymes. It is well established that isotretinoin rise the levels of triglycerides, cholesterol, LDL cholesterol and decreases HDL cholesterol. Though isotretinoin has these side effects which may be correlated with atherosclerosis, the increased levels of antiatherogenic enzymes paraoxonase and arylesterase is noteworthy. We think further studies with larger groups are needed to figure out the relationship between acne, isotretinoin and oxidative stress.

Key words: acne, isotretinoin, oxidative stress, paraoxonase, arylesterase, total antioxidant capacity, total oxidant status, stimulated paraoxonase

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Sık görülen deri hastalıklarından biri olup özellikle adölesan çağıdaki bireyleri etkiler (1). Birçok inflamatuvar deri hastalığında olduğu gibi akne vulgarisin patogenezinde de nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler tarafından oluşturulan reaktif oksijen türleri yer alır. Şiddetli akne vulgarisli olguların serumlarında, hidrojen peroksit gibi bazı oksidatif stres parametrelerinin seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (2).

Akne vulgaris her ne kadar kendi kendini sınırlayabilen bir hastalık olsa da (3) sık görülmesi (4), görünümü bozması ve tedavisiz kaldığında sıklıkla skar bırakarak iyileşmesi yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir (3).

İzotretinoin diğer tedavilere yanıtız, şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılan bir sentetik retinoik asit derivativesidir. Akne patogenezinde rol oynayan birçok faktör üzerine etkilidir ancak kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (5). Araştırmalar izotretinoinin birçok yan etkisinin temelini oksidatif hasarın oluşturabileceğini ortaya koymuştur (6). Bununla birlikte izotretinoin ve oksidatif stres ilişkisi tüm yönleriyle aydınlatılabilmemiş değildir.

Bu tez araştırmasıyla; Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran ve sistemik izotretinoin tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 45. gününde serum paraoksonaz, uyarılmış paraoksonaz, arilesteraz, total antioksidan kapasite, total oksidan seviye değerlerine bakıldı. Bunların akne etiyopatogenezindeki rolü ve sistemik izotretinoin tedavisinin oksidatif strese etkisi ortaya konmaya çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİSİN ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

TANIM: Akne vulgaris ergenlik döneminde sık karşılaşılan, sebore, eritematöz papül ve püstüller, nadiren nodül ve psödokistlerle karakterize seyir gösteren, bazen de skar bırakabilen, pilosebace ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıdır (1).

EPİDEMİYOLOJİ: Hastalık her iki cinsten ve her ırkta görülür. Adölesanlarda akne vulgaris prevalansının % 70-87 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7). İkinci dekada ulaşan erkeklerin %90, bayanların ise %80'inden fazlasında akne vulgaris görülmektedir (8). Akne her ne kadar adölesan ve genç erişkinlerin hastalığı gibi kabul edilse de, yenidoğan döneminden itibaren hemen her yaşta görülebilir (9). 20 yaşını aşkın bireylerde hayatlarının herhangi bir döneminde akne vulgarise ait bulguya rastlanma olasılığı % 73,3'tür (10).

ETİYOPATOGENEZ: Aknenin etiyojisinde çok sayıda faktörün rolü bulunmaktadır (11-25).

Sebore: Sebum artışı akne oluşumunda rol oynayan temel mekanizmalardan biridir (15). Üretilen sebum miktarı ile akne şiddeti arasında paralel bir ilişki mevcuttur (26). Sebace bezler tarafından üretilen proinflamatuvar lipidler, sitokinler, periglandüler peptid ve nöropeptidler ile sebace bezler yakınında yerleşmiş sinir uçlarından salgılanan substans P maddesi de akne gelişimine ayrıca katkıda bulunur (27).

Hiperkeratinizasyon: Akne etiyojisinde etkili ve önemli faktörlerden biridir. Follikül epitelinin anormal deskuamasyonu sonucu hiperkeratinizasyon ve duktal obstrüksiyon oluşur (15). Komedogenez olarak da adlandırılan bu süreçte keratinosit proliferasyonunun yanı sıra anormal keratinosit diferansiyasyonu da gerçekleşir (28). Önce mikrokomedon meydana gelir. Folliküler kanalın tıkanmasının ardından normal deri flora üyesi *Propionibacterium (P). acnesin* kolonizasyonu ve

inflamasyon meydana gelir. Folliküler kanalın obstruksiyonu ve inflamasyon ayrıca pilosebase ünitenin geçirgenliğini arttırarak *P. acnes* ile inflamatuvar mediatörlerin geçişini kolaylaştırır (15).

Mikroorganizmalar: Normal deri florasında bulunması nedeniyle *P. acnesin* akne patogenezindeki yeri halen tartışmalıdır (1). Bununla birlikte bakterinin tam genom analizi yapılmış ve akne vulgaris patogenezinde ana unsurlardan biri olan inflamasyona yol açtığı ortaya konmuştur (29). *P. acnes* follikülde lipaz, proteaz, hiyalüronidaz salgılayarak doku hasarına neden olur (30). Follikül duvarından çevreye sızan kemotaktik faktörler, polimorfonükleer lökositleri (PMNL) ortama çekerek inflamatuvar süreci başlatır. *P. acnesin* klasik ve alternatif yoldan komplemanı aktive etmesi de inflamatuvar cevabı arttırır (22). Sonuçta *P. acnes*, keratinositlerden antimikrobiyal peptid ve kemokin ekspresyonuna, inflamatuvar hücre göçüne, neticede de proinflamatuvar sitokin salınımı ile akne lezyonlarının inflamatuvar özellik kazanmasına neden olur (22,30,31).

Hormonlar: Androjen hormonlar her ne kadar akne oluşumunda primer faktör olarak suçlanmış olsalar da, çoğu hastada serum androjen seviyeleri normaldir. Androjenlerin, deride yerel hiperandrojenizm oluşturmalarının yanısıra androjen reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak da akneye neden oldukları öne sürülmektedir (15).

Akne patogenezinde insülin rezistansı da suçlanmaktadır (14). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) adreno-gonadal androjen sentezinde rol alır. Androjenlerin pilosebase ünitenin proliferasyonuna, dolayısıyla akneye sebep oldukları bilinmektedir. Bu nedenle serum IGF-1 seviyesinde artışa neden olduğu bilinen puberte, puberte prekoks, polikistik over sendromu (PCOS), akromegali, hiperinsülinemi, süt ve süt ürünleri ile yüksek glisemik indekse sahip gıdalarla beslenmek de akneye yol açabilir (14).

Son yıllarda yürütülen çalışmalar, sebositlerde bir kortikotropin salıcı hormon (CRH) sisteminin varlığını göstermiştir (33,34). Hipotalamik CRH'nın lipid sentezi, steroidogenez, testosteron ve büyüme hormonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu sebeple, sebositlerde işlev gören CRH sisteminin akne oluşumuna yol açan immün

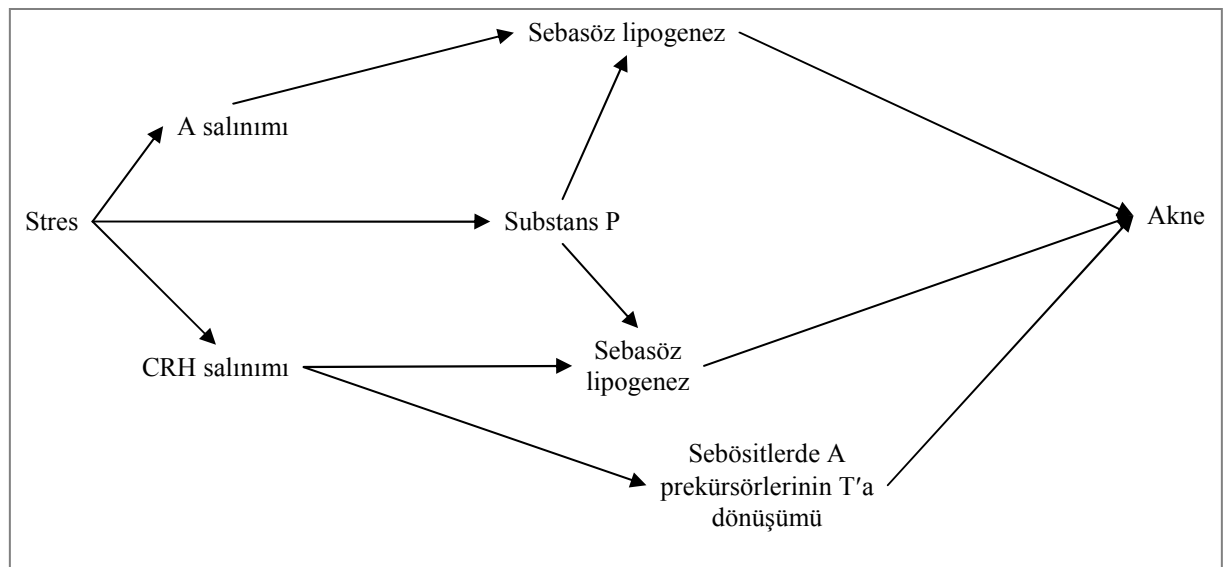
ve inflamatuvar yanıtlarda rol oynadığı, hatta stresle alevlenen aknenin esas sebebini oluşturduğu ileri sürülmüştür (16).

Diyet: Akne oluşumundaki temel faktörlerden biri olan sebum ekskresyon miktarının genetik faktörler tarafından belirlendiği gösterilmiş olmasına rağmen, klinik hastalığa diyet de dahil olmak üzere çevresel unsurların şekil verdiği bir diğer hipotezdir (35). Her ne kadar toplumda çikolata ve yağlı yiyeceklerin akneyi başlatan ve/veya şiddetlendiren besin öğeleri olduğu yönünde genel bir kanı bulunsa da (36-38), son yıllarda bu inanışın kanıta dayalı gerçekleri taşımadığı ileri sürülmüştür (39-41). Süt tüketiminin endojen hormonları etkileyerek akne prevelans ve şiddetinin arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur (42-44). Düşük glisemik indeksli besinleri tüketmeye dayanan bir diyetin akneyi azalttığını gösteren çalışmalar bulunmakla beraber (45,46), gıdasal glisemik indeksin akne vulgaris etiopatogenezinde rolü olmadığını öne süren bildiriler de mevcuttur (47). Çalışmalar, akne ile çikolata ve doymuş yağ asitlerinden zengin beslenme arasında net bir ilişki ortaya koyamamış ancak tuz tüketiminin akne sebebi olmadığını göstermiştir (48).

Genetik: Akneye yatkın ailelerde hastalık daha erken yaşta ortaya çıkıp daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Bunlarda tedaviye cevap da daha azdır (49). Aknenin genetik karakteristikler taşıyan bir hastalık olduğuna dair veriler özellikle ikizlerle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (35,50-54). Buna rağmen homozigot ikizlerde aknenin değişken şiddet ve dağılım gösterebileceği de görülmüştür (38). Heterozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada, ikizlerden sadece %54'ünde her ikisinin de akneli olduğu saptanmıştır (55). Familial hiperandrojenizmin neonatal tip akneyle (56), 21 hidroksilaz eksikliği ve CYP21 gen mutasyonunun ise akne vulgaris ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Heterozigot ve homozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda sadece homozigot ikizlerde benzer sebum ekskresyon miktarı tespit edilmesi (39), kalıtım faktörünün androjen ve lipid metabolizması bozuklukları üzerinden akne oluşumuna katkıda bulunacağı savını doğurmuştur. Bununla birlikte akneli ikizlerde, olmayanlara göre sebum wax esterlerinin daha az apoprotein A1 (54) ve esansiyel yağ asitleri (58) içerdiği de ortaya konmuştur. Dolayısıyla, aknenin etiopatogenezinde genetik faktörlerin rol aldığını söylemek mümkündür. Son yıllardaki çalışmalar, genetik analizler ve neden olan genleri tespit etmeye odaklanmıştır (59).

Sigara: Akneyi tetikleyen bir faktör olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (38,60,61). Bununla birlikte sigara içimi ve akne arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı (62,63), hatta nikotinin akne lezyonları üzerinde antinflamatuar etki göstererek koruyucu özellik taşıdığı da öne sürülmüştür (64,65). Sigaranın mikrovasküler fonksiyonları bozarak (66), C vitamini eksikliği yaparak (67), kollajen sentezini (68) ve yara iyileşmesini geciktirerek (69), ayrıca immünsüpresyon yaparak (70) akneye sebep olduğuna dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte sigara dumanının fosfolipaz A2 bağımlı inflamatuvar kaskadı aktive edecek kadar yüksek miktarda araşidonik asit ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerdiği de gündeme gelmiştir (71). Diğer yandan sigara içiminin ülseratif kolit (72), akne rozasea (73), pemfigus vulgaris (74), rekürren aftöz stomatit (75) gibi inflamatuvar hastalıkların sıklığını azalttığı ve inflamatuvar bir hastalık olarak aknenin de muhtemelen nikotinin antinflamatuar etkisi ile sigara içenlerde daha az görülebileceği öne sürülmüştür (64).

Stres: Toplumda stresin akne nedeni olduğuna dair yaygın bir inanış hakimdir (36,38,76). Stresin aknenin şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (26,77). Ayrıca akne vulgaris tanısı alan hastaların birçoğu stresli yaşam olaylarının arkasından hastalığın şiddetinin arttığını belirtmişlerdir (78,79).



Şekil 1: Stresin akne oluşumunda etki yolları

A: Androjen, T: Testosteron

Stresin glukokortikoid ve adrenal androjen salınımı yaparak sebasöz hiperplaziyi, dolayısıyla akne oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (80). Vücudun strese yanıtında etkin rol oynayan CRH'nın sebasöz lipogenezi ve sebositlerdeki androjen prekürsörlerinin testosterona dönüşümünü arttırdığı bilinmektedir (33). Stres ile, periferel sinirlerden salınan substans P'nin sebasöz bezlerin proliferasyonunu ve sebasöz hücrelerden lipid sentezini arttırdığı gösterilmiştir (81). Stresin nöroaktif mediatörler aracılığıyla inflamatuvar bir yanıtı neden olduğu (82,83) ve yara iyileşmesini geciktirerek akne lezyonları üzerinde olumsuz etki yaptığı kabul edilmektedir (84).

2.2. AKNE VULGARİS PATOGENEZİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Sık karşılaşılan dermatolojik hastalıkların başında gelen akne vulgarisin etiopatogenezi halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Sebace bez hiperplazisi, folliküler hiperkeratinizasyon, bakteriyel hiperkolonizasyon ve inflamasyon suçlanan başlıca mekanizmalar arasında yer alır (15). Son yıllarda yürütülen çalışmaların akne vulgaris patogenezinde özellikle oksidatif stresin rolünü araştırmaya odaklandığı dikkat çekmektedir (85,86).

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal ürünlerdir. Dış orbitalde iki ile bölünmeyen elektron varlığı, atom veya molekülü reaktif kılar (87). Serbest radikaller her ne kadar bir çok enzimatik reaksiyondaki rolleriyle yaşam için gerekli olsalar da, aşırı miktarda üretildiğinde lipid, protein ve DNA gibi temel hücre yapılarını oksitleyerek onlara zarar verirler (88).

Biyolojik sistemlerde zararlı serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Yapısında oksijen atomu olan bu serbest radikaller, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) olarak adlandırılırlar (89). Diğer yandan insan vücudu sürekli olarak egzos, ultraviyole ve X ışınları, sigara dumanı, kimyasallar, ilaçlar gibi ekzojen kaynaklı serbest radikal oluşumu yapan faktörlere de maruz kalır. Serbest radikallerin hücrede artışı neticesinde hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye 'oksidatif

stres' denir (88). Buna karşılık, hücrelerde serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşturduğu oksidan hasara karşı çeşitli enzimler ve besinlerden oluşan, antioksidanlar olarak nitelendirilen birçok koruyucu mekanizma bulunmaktadır (90).

Süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutasyon S-transferaz (GST), A, C, E vitaminleri, hemoglobin, miyoglobin, ferritin, transferin, metionin, sistein, albümin, ürat, serüloplazmin, laktoferrin, bilirübin, glutasyon (GSH), sitokinler endojen kaynaklı antioksidanlardır. Ksantin oksidaz (XO) inhibitörleri ve allopurinol-oksopurinol gibi enzim inhibitörleri, rekombinant SOD, kalsiyum kanal blokörleri ve NSAİİ (nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar) gibi nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz inhibitörleri ise ekzojen kaynaklı antioksidanlardır (91). Tablo 1'de bazı oksidan ve antioksidan özellikteki molekül ve belirteçler görülmektedir.

Tablo 1. Antioksidan ve Oksidan Özellikli Molekül ve Belirteçler

<i>Antioksidan Molekül ve Belirteçler</i>	<i>Oksidan Molekül ve Belirteçler</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Süperoksit dismutaz • Katalaz • Glutasyon • Glutasyon peroksidaz • Glutasyon S-transferaz • Glutasyon redüktaz • Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz • Metalloitiyonein • Tiyoredoksin • A, C, E vitaminleri • Kateşin • Bilirübin • Ürik asit • Albümin • Serüloplazmin • Hemoglobin • Miyoglobin • Ferritin • Transferin • Metionin • Sistein • Laktoferrin • Sitokinler • Likopen • Koenzim Q 	<ul style="list-style-type: none"> • Ksantin oksidaz • Nitrik oksit • Myeloperoksidaz • Benzoil peroksid • Hidrojen peroksid (H₂O₂) • Malondialdehit • Tiyobarbitürik asit reaktif substans • Peroksidler • Hidroklorik asit • Süperoksit radikali (O₂-) • 8-hidroksi-2-deoksiguanosin • Hidroksil radikali (-OH) • Siklooksijenaz • Monoamin oksidaz

Son yıllarda akne hastalarında özellikle GSH-Px (86,92,93), CAT (85,86,93,94), glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) (85,94), SOD (85,86,93-96), myeloperoksidaz (MPO) (85,94,96), XO, nitrik oksit (NO) (94) ve malondialdehit (MDA) (85) gibi oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri ölçülerek akne ve oksidatif stres ilişkisi araştırılmaktadır.

Akne vulgaris ile ilişkili olarak antioksidan enzimler ilk olarak Michaëlsson ve Edqvist (97) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada akneli erkek hastaların eritrositlerinde GSH-Px aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (97). Sonraki yıllarda GSH-Px ve kofaktörü selenyumun hücre membranı lipid, protein ve nükleik asitlerini hidrojen peroksit (H₂O₂) ve lipid peroksit tarafından oluşturulan peroksidatif hasardan koruyarak, hücre bütünlüğünü sağlamada temel rol aldığı (92) fikrinden yola çıkarak, akne ile GSH ve selenyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışan çalışmalar yapılmıştır (86,92,97, 98).

Aybey ve ark.'nın (92) yaptıkları çalışmada, akne vulgarisli hastalarda kontrol grubuna göre GSH-Px seviyelerinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Ancak aknenin şiddetine göre ayrılan gruplar arasında GSH-Px seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, artan akne şiddeti ile orantılı olarak GSH-Px enzim seviyesinin de azalmış olduğu gözlenmiştir (92).

ROS'lerden biri olan H₂O₂'nin akne patogenezindeki yeri de araştırma konusu olmuştur (2). *P. acnes* tarafından üretilen düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler nötrofil göçü yaparak aknedeki inflamatuvar süreci başlatır (99). Nötrofiller, fagositozun ardından lizozomal enzimler de dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve follikül epitelinin hasarına yol açar (100,101). Aktif nötrofiller inflamasyon alanında doku hasarı yapan ROS üretirler (102). Akamatsu ve ark. nötrofillerce üretilen H₂O₂ düzeylerinin, inflamatuvar lezyonlara sahip hastalarda komedon lezyonlarına sahip olanlar ve kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede arttığını göstermiştir (2). Bu çalışmada minosiklin hidroklorid tedavisi ardından H₂O₂ düzeylerinin azaldığı da tespit edilmiştir (2).

Oksiradikallere karşı koruyucu antioksidan özellikte enzimler içeren SOD-CAT sistemi H₂O₂'nin SOD tarafından oluşturulması ve CAT tarafından yıkılması esasına

dayanır. İnflamatuvar birçok hastalıkta bu sistemin aktivitesinin artmış ya da azalmış olduğu görülür (85). Hücre membranı fosfolipid tabakasındaki poliansature yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oksidatif stresin önemli göstergelerindendir. Serbest radikaller lipid peroksitlerin yapımına neden olur. MDA, membran lipidlerinde oksidatif hasara bağlı açığa çıkan daha stabil son ürün olup, lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılır (93).

MPO, H₂O₂ yıkımını katalizleyerek hücreyi oksidatif hasara karşı korur (96). MPO, nötrofillerin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Oksijen varlığında MPO, H₂O₂ ve iyodit, bromit, klorit gibi halit iyonlarından birinin kofaktörlüğü ile antibakteriyel etki gösterir (103).

G6PD, pentoz fosfat yolağının ilk ve hız sınırlayan enzimidir. Pentoz fosfat yolunun temel görevi, birçok hücresel reaksiyonda koenzim olarak görev yapan NADPH ile nükleik asit sentezi için gerekli olan riboz-5-fosfatı üretmektir. NADPH'nin önemli bir antioksidan bileşik olması, eritrositlerde okside GSH'nin redükte hale gelmesi için gerekliliğinden kaynaklanır. Redükte GSH, oksidatif etkenler varlığında GSH-Px enzimi aracılığı ile okside GSH haline geçerek hücreyi oksidatif hasardan korur (104).

XO hipoksantin kstantine, ksantin de ürik aside dönüştüğü reaksiyonları katalizleyen, pürin metabolizmasında yer alan bir enzimdir. Normal şartlar altında XO, serbest radikal oluşturmayan ksantin dehidrojenaz şeklinde bulunur (94). Hipokside (105), inflamatuvar süreçlerde ksantin dehidrojenaz geri dönüşümsüz olarak XO'ya çevrilir (94). XO ise NADPH oksidaz ile birlikte serbest radikal oluşturan temel enzim sistemlerinden birisidir (106).

NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arjinin'den sentezlenir (94). İmmün sistem, nöronal ileti, düz kas kasılması, vasküler tonüs ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. NO'nun aşırı üretimi nörodejenerasyon, diyabet, artrit, kronik inflamasyon, vasküler şok gibi ölümcül hastalıkların fizyopatolojik mekanizmalarında yer alabilir. NO'nun sitotoksiteyi, apoptozisi ve DNA hasarını artırıcı etkisi peroksinitrit anyonundan kaynaklanmaktadır (107). Peroksinitrit

NO'nun süperoksitle reaksiyonu sonunda oluşur ve oldukça güçlü oksidatif etkiye sahiptir (94).

Arıcan ve ark. tarafından 43 akne vulgarisli hastanın serum örneklerinde CAT, G6PD, SOD ve MDA seviyeleri araştırılmıştır. Değerler kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hastalığın şiddeti, dağılımı ile her bir parametre seviyesi arasında korelasyon kurulmaya çalışılmıştır. İstatiksel olarak CAT ve G6PD seviyelerinin azaldığı, SOD ve MDA seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bununla birlikte aknenin şiddeti, dağılımı ve enzimlerin ortalama değerleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Ancak akne vulgarisli hastalarda oksidatif stresin rolünü kanıtlar biçimde, enzimlerin birbiri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (85).

Benzer şekilde, Kurutaş ve ark.'nın çalışmasında da (96) 43 akne vulgarisli hastada SOD, MPO aktiviteleri spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. SOD aktivitesi akneli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, SOD aktivitesi ve hastalığın şiddeti arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MPO aktiviteleri benzer bulunmuştur.

Papulopüstüler akne vulgarisli olgular ile sağlıklı kontrol grubunu SOD, GSH-Px, CAT, kendisi de bir oksidatif stres belirteci olan tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) aktiviteleri açısından karşılaştıran bir çalışmada da, akneli grupta SOD ve GSH-Px aktiviteleri azalmış olarak saptanırken, CAT aktivitesi ile TBARS seviyesinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın şiddeti ile GSH-Px aktivitesi arasında zayıf bir ilişki kurulmuştur (86).

Akne vulgarisli hastaların SOD ve MDA aktiviteleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da, gruplar arasında enzim aktiviteleri açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Ancak şiddetli akne vulgarisli olgularda hafif ve orta seyirli olgulara kıyasla enzim aktivitelerinde anlamlı fark bulunmuştur. Dikkate değer bir şekilde hafif akneli olgularda, orta-ağır şiddetteki ve kontrol grubuna göre artmış SOD aktivitesi; şiddetli akneli olgularda da düşük SOD ve yüksek MDA aktivitesi gösterilmiştir (95).

Oksidatif stres ve akne ilişkisini ele alan son çalışmalardan birinde ise oksidatif stresi belirleyen önemli parametrelerden CAT, SOD, XO, NO ve MDA araştırılmıştır. Akneli olgularda serum MDA, XO aktiviteleri kontrol grubuna göre artmış, SOD ve CAT aktiviteleri ise azalmış olarak saptanmıştır. Her ne kadar akneli grupta serum NO seviyeleri daha yüksek bulunmuş olsa da, istatiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (94).

Tüm bu araştırmalar akne vulgarisin patogenezinde oksidatif stresin rolü bulunduğunu desteklemektedir. Araştırmacılar, benzer çalışmaların patogenezdaki mekanizmaları daha da aydınlatacağını ve gelecekte oksidatif stresi hedef alan tedavi modalitelerinin, akne sağaltımında yeni seçenekler olarak yer alabileceğini vurgulamaktadır (85,93,94-96).

2. 3. AKNE VULGARİSİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Akne lezyonları en sık yüz bölgesi olmak üzere, gövdede özellikle göğüs n yüz, omuzlar ve sırtta yerleşir. Fizik bakıda belirli bir lezyon tipi dikkati çekse de, hastalık polimorfik lezyonlarla seyrederek. Lezyonlar inflamatuvar karakter taşıyıp taşımamalarına göre ikiye ayrılır (3).

İnflamatuvar olmayan lezyonlar: Açık veya kapalı komedonları içerir (3).

Açık komedonlar: Siyah nokta adıyla da bilinen, deri ile aynı seviyede veya hafif kabarık, keratin ve lipitten oluşan koyu renkli folliküler tıkalardır. Siyah rengin nedeni kir değil okside sebumdur (3).

Kapalı komedonlar: Deriden hafif kabarık beyazımsı çok küçük papüllerdir ve fark edilmesi çoğu zaman zordur; beyaz nokta kullanılan diğer bir ifadedir. Deri gerilerek palpe edilirse daha kolay saptanır (3). Sıklıkla enfeksiyon ve inflamasyona neden olurlar (1).

İnflamatuvar lezyonlar: Aknenin inflamatuvar lezyonları papül, püstül veya nodüllerden meydana gelir. Lezyonun tipi dermisteki inflamatuvar infiltratın derinliğine bağlıdır (3).

Kistler inflamatuvar lezyonlar arasında kabul edilse de kist terimini akne vulgaris lezyonları için kullanmak doğru değildir. Çünkü bu lezyonlar epitel içermez, dolayısıyla bu lezyonlara nodül demek en doğrusudur (1).

Sıklıkla derin inflamatuvar lezyonların ardından hastalarda skar oluşumu gözlenir (1). Skar artmış kollajen üretimi (hipertrofik skar, keloid) veya kollajenin azalması sonucu (icepick skar, deprese fibrotik skar, atrofik maküller, perifoliküler elastolizis) gelişebilir. Keloidler en yaygın olanlarıdır ve sıklıkla gövdede yerleşirler (1).

Neonatal akne: Sağlıklı yeni doğanlarda doğum esnasında veya ilk dört hafta içinde ortaya çıkan akne tipidir. Erkek cinsiyette daha sık olmak üzere yenidoğanların yaklaşık %20'sinde görülür (108). Genellikle yüz ve boyunda, nadiren de gövdede bulunan komedon, papül ve püstüllerle karakterizedir (109). Kendiliğinden gerileyen, selim seyirli bir hastalık olmasına rağmen, adölesan dönemde şiddetli akne ile ilişkili olma ihtimali nedeni ile önem taşır (108). Enfeksiyöz hastalıklardan, virilizasyon nedeni olabilecek patolojilerden ayrımının yapılması gerekir.

Her ne kadar normal deri florasında yer alıyor olsalar da, neonatal akneli olgularda *Malassezia türlerinin* patojenik kolonizasyonu gösterilmiştir (112). Ancak neonatal akne patogeneğinde suçlanan temel mekanizma neonatal androjenler tarafından uyarılan sebace bezlerin hiperreaktivitesidir (110). Çoğu zaman tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Gerektiğinde yerel azeleik asit, tretinoin, eritromisin, benzoil peroksit/klindamisin kombinasyonu verilebilir. Sistemik tedavi seçeneği olarak eritromisin kullanılabilir (108).

İnfantil akne: Adölesan aknesi ile birçok ortak özellik taşıyan infantil akne nadir rastlanılan, kronik inflamatuvar bir dermatozdur (111). Genellikle 3-6 ay arasında görülür ve infantil akneye göre daha az sıklıkla rastlanılır. Ancak daha inflamatuvar ve inatçı bir seyir izler. Neonatal akne gibi erkeklerde daha sık görülüp,

yanakları en sık tutar (109). Komedon, inflamatuvar papül ve püstüller, nadiren de yanaklarda yerleşen nodüler lezyonlarla karakterizedir. Endokrinopatilerle ilişkisi bulunmayıp (111), yine neonatal akne de olduğu gibi fetal adrenal bez ve testisler tarafından üretilen yüksek miktardaki androjenlere bağlıdır (107). Tedavisi de neonatal akne ile aynıdır (112).

Ergenlik öncesi akne: Adrenal androjenlerin [dehidroepiandrostenedion (DHEA) ve dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S)] neonatal adrenal bezler tarafından 1 yaşına kadar üretilmesi fetal sürecin devamı olarak yorumlanır ve genellikle patolojik olarak yorumlanmaz. Bir yaş civarında adrenal androjen üretimi azalır ve 6-8 yaşa kadar aynı seviyede kalır. Puberte dönemindeki adrenal androjenlerde artış (adrenarş) ise yaklaşık olarak kızlarda 6-7, erkeklerde 7-8 yaş civarında meydana gelir. Orta çocukluk çağı aknesinin aksine, prepubertal çağ olarak adlandırılan ve 7 yaş sonrasında izlenen akne de, hastada hormonal patolojiyi çağrıştıracak bir fizik muayene bulgusu yoksa, hiperandrojenizm sebebi aramaya genellikle gerek yoktur (109). Adrenal androjenlerin sebace bezler üzerine etkisiyle oluşan akne, 1-7 yaş arasında yani orta çocukluk çağında tespit edilirse patolojik durumlar akla gelmeli, özellikle hiperandrojenizm nedeni olabilecek hastalıklar araştırılmalıdır (108).

Akne pubertal maturasyonun ilk göstergesi olabilir (112). Prepubertal çağda görülen akne sıklıkla alın, burun ve çene de yerleşen komedonal lezyonlar şeklinde görülür. Pubik kıl ve aerola gelişimi ile testiküler büyüme gibi diğer pubertal bulgulardan daha önce ortaya çıkar (109). Tedavisinde yerel ajanlar, oral antibiyotikler (tetrasiklin 8 yaş sonrası), şiddetli ve tedaviye dirençli durumlarda oral izotretinoin (12 yaş sonrası), PCOS için oral kontraseptifler ve spironolakton gibi antiandrojenler, konjenital adrenal hiperplazi için düşük doz oral kortikosteroid verilebilir (108).

Adölesan Aknesi: Klinik olarak noninflamatuvar ve inflamatuvar lezyonlardan meydana gelir. Puberte ile birlikte artan androjen seviyeleri sebum üretimini de arttırır. Anormal folliküler kornifikasyon ve deskuamasyon, tıkaç oluşumu sonuçta açık veya kapalı komedon ile sonlanır. Pilosebace ünitelerinde oluşan tıkaç *P. acnes* kolonizasyonuna, *P. acnes* de sebumun serbest yağ asitleri ve peptidlere ayrışmasına

neden olur. Bakteriye ve bu metabolik ürünlere karşı oluşan inflamatuvar süreç ile sonuçta papül, püstül ve nodüler lezyonlar gelişir (113).

Adölesan aknesinin sağaltımında kombinasyon tedavileri gerekir. Yerel komedolitik ajanlar folliküler oklüzyonu kaldırıp, *P. acnesin* kolonizasyonunu ve inflamatuvar cevabı engeller. İnflamatuvar lezyonlar ağırlıklı ise sistemik antibiyotik, nodülökistik akne ise sistemik izotretinoin tedavisi önerilir (109).

Hirsutizm ve adet düzensizliği görülen kızlarda mutlaka serum total ve serbest testosteron, DHEA-SO₄, lütein yapıcı hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH), prolaktin, 17- α -hidroksiprogesteron (17-OHP) ve adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimülasyon testini de içeren hormon analizleri yapılmalıdır. Bununla birlikte serum androjen seviyelerine pilosebace ünite cevabı kişiler arasında farklılık gösterebilir. Pilosebace ünite cevabının durumuna bağlı olarak, normal serum androjen seviyesine sahip bir bireyde idiyomatik hirsutizm ve akne gelişebilirken, hiperandrojenizm tanısı olan bir hastada hiperandrojenizme ait herhangi bir deri bulgusuna rastlanmayabilir (109).

Erişkin Aknesi: Adölesan dönem aknesi erişkin döneme girilirken genelde geriler. Ancak hastaların bir kısmında erişkin dönemde de devam etme eğilimi gösterir. Çalışmalarda fasyal akne prevelansının kadınlarda %16, erkeklerde %6 olduğu gösterilmiştir (114). Prevelans 35-44 yaş arasında azalma göstermezken; 45 yaş üstünde oldukça önemli bir düşüşle kadınlarda %2, erkeklerde ise %1'e kadar iner. Persistan akne tipinden farklı olarak, geç başlangıçlı akne klinik olarak 25 yaş sonrasında akne bulgularının gözlemlendiği tiptir. Geç başlangıçlı akne kadınlarda %18,4, erkeklerde %8,3 oranında saptanmıştır (115).

Kozmetikler, ilaçlar ve meslek gibi suçlanan faktörlerin sanıldığı aksine etiolojide kayda değer bir rol almadıkları gösterilmiştir. Ancak androjenik progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı persistan akne nedeni olabilir (114). Geç başlangıçlı aknesi bulunan ve hiperandrojenizm bulguları tespit edilen kadın hastalar ovaryan, adrenal veya lokal androjen metabolizma bozuklukları bakımından ayrıntılı araştırılmalıdır (115).

Persistan erişkin akne etiyojisinde ailesel faktörler de araştırılmıştır (114). Akne duyarlı follüküllerin erken erişkin çağda akne rezistan follüküle dönüşmesi, aknenin adölesan dönemden sonra kendiliğinden gerileme eğilimde olmasını açıklar. Persistan erişkin akne etiyojisinde herediteye dikkat çekmek isteyen araştırmacılar, erişkin çağda genetik olarak yatkın bireylerde akne duyarlı follüküllerin akne rezistan follüküle dönüşümün yetersiz olduğunu vurgulamışlardır (114).

LABORATUVAR BULGULARI: Genel olarak hiperandrojenizmden şüphelenilmediği takdirde, akne vulgarisli hastalarda laboratuvar incelemelerine gerek duyulmaz (3). Kadın hastalarda akneye hirsutizm ve adet düzensizliği gibi bulgular da eşlik ediyorsa serum total ve serbest testosteron, DHEA-SO₄, LH, FSH, prolaktin, 17-OHP düzeyleri bakılarak, ACTH stimölasyon testi yapılmalıdır. Gereğinde olası bir over kistini saptamak için pelvik ultrasonografi de çekilebilir. Akantozis nigrikans da eşlik ediyorsa serum lipid ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçülmelidir (109). Serum androjen düzeyleri akne vulgaris hastalarının birçoğunda normal sınırlar içinde kalmasına karşın, şiddetli kistik akne de arttığı tespit edilmiştir (3).

Akne vulgarisli hastaların stresli dönemlerde akne lezyonlarında artış olduğunu belirtmesi, stres ile akne arasındaki ilişkiyi laboratuvar bulgularına dayandırarak kanıtlanma çabasını doğurmuştur. Stres sebese bezleri etkileyebilecek düzeyde adrenal steroid yapımını arttıran bir etmendir. Kortikotropin uygulamasından sonra idrar glukokortikoid seviyeleri ölçülen bir araştırmada, akneli hastaların kontrol grubuna göre idrar glukokortikoid miktarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (3).

AYIRICI TANI: Akne vulgaris ile en sık karışan hastalıkların başında milia, rozasea, perioral dermatit gelmektedir. Diğer yandan kandidiyal, stafilokoksik veya Gr(-) follükülit, ekzojen faktörlere veya sistemik tedavilere sekonder gelişen akneiform erüpsiyonlar da akılda bulundurulmalıdır (3).

Bakteriyel kültür veya potasyum hidroksit incelemesi ayırım için yeterlidir. Ekzojen faktörler arasında uygulanan kozmetikler, yağlar sayılabilir. Antiepileptikler, anabolik steroidler, halitler (iodidler ve bromidler), yüksek miktarda progestin içeren oral kontraseptifler akneiform erüpsiyon nedeni olabilir (116).

2. 4. AKNE VULGARİSTE TEDAVİ

Skar oluşumunu ve olumsuz psikolojik etkileri önlemek için aknenin tedavisine mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Tedavinin ana hedefi komedogenez baskılamak, inflamasyonu önlemek ve *P. acnes* sayısını azaltmak olmalıdır (117).

YEREL TEDAVİLER: Aknenin yerel tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca benzoil peroksit (BPO), azeleik asit, retinoidler ve antibiyotiklerden meydana gelir. Bunlar hafif ve orta şiddetteki akne tedavisinin temelini oluşturur. Etkileri yavaştır, yinemeleri ya da direnç gelişimini önlemek için yaygın ve sürekli kullanımları önerilir (117).

Benzoil peroksit (BPO): *P. acnes* karşı güçlü bir antibakteriyel ajandır ve halen bakteriyel direnç gelişimi bildirilmemiştir. *P. acnes* ve PMNL üzerine direkt toksik etki gösterir (118). Ayrıca folliküllere oksijen geçişini sağlayarak *P. acnes* sayısında azalmaya neden olan oksidan bir ajandır. İrritan kontakt dermatit, saç ve kıyafetlerde beyazlama yapar (117).

Yerel antibiyotikler: Klindamisin, tetrasiklin, eritromisin *P. acnes* üzerine bakteriyostatik etkili olup; hafif, orta şiddetteki akne vulgaris tedavisinde endikedir (117). Pilosebace üniteye ulaşan konsantrasyonlarının az olması nedeniyle kolaylıkla direnç gelişebilir (118). Bunu engellemeye yönelik eritromisin/çinko, eritromisin/tretinoin, eritromisin/izotretinoin, eritromisin/BPO ve klindamisin/BPO gibi kombine ürünler geliştirilmiştir. (117). Bazıları lipaz üretimini ve PMNL kemotaksisini engelleyerek antinflamatuar etkinlik sergileyebilir (118).

Klindamisin akne tedavisinde sık kullanılan bir ajandır. Tek başına veya BPO gibi ilaçlarla kombine edilerek krem, losyon ve köpük formda kullanılabilir (119). Yerel tetrasiklin muhtemelen etkisi en az olandır ve ultraviyole ışığın altında floresan görünüm yapma gibi bir dezavantaja sahiptir (1).

Eritromisin de klindamisin gibi yerel akne tedavisinde sık kullanılan bir ajandır (120). Tek başına veya kombine edilmiş ürünleri bulunur (119). Bununla birlikte

dirençli *P. acnes* suşlarının sürekli artmasına bağlı olarak aknedeki etkinliği giderek azalmaktadır (120).

Azeleik asit: Dikarboksilik asit grubunda yer alan azeleik asit, keratolitik ve antibakteriyel etkiye sahiptir. Günde iki kez uygulanan krem formülasyonu mevcuttur. Etkinliği genelde 4. haftadan sonra ortaya çıkar (119).

Retinoidler: Akne tedavisinde kullanımları, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu etkileyerek, folliküler epiteldeki bozuk deskuamasyonu düzeltme ve komedolitik etki göstermeleri esasına dayanır. Folliküldeki hiperkornifikasyonun önlenmesi hem *P. acnesin* kolonizasyonunu engelleyerek aerobik bir ortam oluşumuna, hem de diğer yerel ajanların penetrasyonunun artmasına yol açar (121). Follikül üzerindeki bu etkileri nedeniyle indirekt immünmodülatör olarak kabul edilirler. Ayrıca toll benzeri reseptör-2 ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimi engelleyerek antinflamatuar etkinlik gösterirler (117).

Yerel ya da sistemik antimikrobiyaller ile kombine edildiklerinde daha hızlı ve etkili oldukları görülür (122). Tretinoin, adapalen, izotretinoin Avrupa'da en çok tercih edilenleridir. Tazaroten Avrupa'da akne tedavisinde kullanım onayı bulunmayan, retinaldehit ise sadece kozmetik ürünlerde yer alan bir retinoittir (121).

Tretinoin (all-trans-retinoik asit): İritasyon, eritem, deskuamasyon, kaşıntı ve yanma hissi yapması tretinoinin kullanımını sınırlar. Bu nedenle jel ve krem gibi klasik formülasyonlara alternatif olarak, benzer etkinlikte ancak daha kolay tolere edilebilen mikrosünger veya mikroküreler olarak tanınan polimer formülasyonlar üretilmiştir (121).

Adapalen: Retinoik asitin bir naftoik asit derivesi, 3. kuşak yerel retinoittir. Jel, krem ve solüsyon ürünleri mevcuttur (121). Diğer yerel retinoidlere kıyasla daha az iritandır (123). Ayrıca tedavi başlangıcından itibaren belirgin bir antinflamatuar etki gösterir (1). Adapalen/BPO kombinasyonu monoterapiden daha etkili, hızlı ve güvenli bulunmuştur (124).

Yerel izotretinoin (13-cis-retinoik asit): Etki spektrumu tretinoin veya adapalene benzer. İritasyon potansiyeli tretinoin ile adapalen arasındadır. Jel formülasyonu mevcuttur (121).

Yeni yerel tedaviler:

Pikolinik asit jel %10: Triptofanın bir ara ürünü olup antiviral, antibakteriyel, immünomodülatör etkilere sahiptir. Hem inflamatuvar, hem de noninflamatuvar lezyonlarda etkilidir. %10 jel formülasyonunda günde iki kez uygulanır (122).

Dapson jel %5: Dapson hem antinflamatuvar, hem de antimikrobiyal etkiye sahip bir sülfondur. %5 jel formu günde iki kez uygulanır. Yerel kullanımıyla G6PD eksikliği olanlarda laboratuvar anormallikleri gösterilmemiştir; güvenli ve etkili bir tedavidir (122).

SİSTEMİK TEDAVİLER: Orta-ağır şiddetteki akne vakalarında tercih edilen oral antibiyotikleri, izotretinoini, hormonal tedavileri ve nadiren başvuru alan sistemik steroidleri kapsar. (117). Dapson ve klofazimin hakkında yeterli veri yoktur. Çinko glukonatın akne de etkisini gösteren çalışmalar bulunmakla beraber bu çalışmalar genel kabul görmemiştir (1).

Sistemik antibiyotikler: Oral antibiyotikler yerel tedavilere yanıtız orta şiddetteki akne ile şiddetli akne olgularında kullanılır. Genelde *P. acnes* sayısını azaltarak antibakteriyel etki sağlarlar. Ayrıca sitokin üretimini azaltmak suretiyle, makrofaj fonksiyonu ve nötrofil kemotaksisini engelleyerek antinflamatuvar etkinlik sergilerler. En sık kullanılan eritromisin ve tetrasiklinlerdir. Trimetoprim-kotrimoksazol ise, diğer antibiyotiklere karşı direnç veya kullanımları için kontrendikasyon varsa tercih edilmelidir (117).

Tetrasiklinler: Birinci kuşak tetrasiklinler (tetrasiklin hidroklorid, oksitetrasiklin) veya ikinci kuşak tetrasiklinler (doksisisiklin, limesiklin, minosiklin) sistemik antibiyotik tedavisinde ilk seçenektir. Tetrasiklin ucuz ve etkili bir ilaç olmasına karşın fotosensitivite, gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ve aç karna alınma gerekliliği dezavantajlarıdır. İkinci kuşak tetrasiklinlerin biyoyaralanımı yiyeceklerden etkilenmez, bu nedenle aç karna alınma zorunluluğu yoktur.

Doksisiklin karaciğerde metabolize olur, dolayısıyla böbrek hastalarında rahatlıkla kullanılır (117).

Tetrasiklinler arasında özellikle doksisiklinin fotosensitif etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu etki doksisiklin dozu, ultraviyole A yoğunluğu ve deri fototipine bağlıdır. Minosiklin hipersensitivite reaksiyonu, lupus benzeri sendrom, otoimmün hepatit, artrit, tiroidit, poliarteritis nodosa gibi otoimmün hastalıklar (125) ve dişlerde lekelenme (126) yapabilir. Minosikline karşı bakteriyel direnç nadirdir (117).

İkinci kuşak tetrasiklinlerden limesiklin semisentetik yapıdadır. İntestinal emilimi daha iyi, doku penetrasyonu daha fazla, atılımı da tetrasiklinden daha yavaştır. Dolayısıyla direnç gelişimi bakımından daha güvenli bir kullanım sağlamaktadır (122).

Eritromisin: Makrolidlerden eritromisin hamilelik, emzirme, 8-12 yaş altı çocuklar gibi tetrasiklin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda ilk tercihtir (117). Bakteriyel direnç en fazla eritromisine karşı görülür (122). Bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkileri de mevcuttur (117).

Azitromisin: Eritromisinin metil derivesidir. Hamilelikte de kullanılabilen güvenli bir ajandır. İshal, bulantı gibi yan etkileri vardır. Henüz *P. acne* karşı azitromisin direnci görülmemiş olsa da, toplumda azitromisine karşı yüksek bakteriyel direnç bulunması nedeniyle akne de ilk tercih değildir. Konvansiyonel akne tedavilerine alternatif ajan şeklinde düşünülebilir (122).

Hormonal Tedaviler: Tedaviye dirençli olgularda akneye adet düzensizliği de eşlik ediyorsa, muhtemel bir hormon bozukluğu akla gelmelidir (1). Androjen düzeyi ile akne şiddeti arasında direkt bir ilişki bulunmasa da, hiperandrojenizmin varlığında oral kontraseptifler ile flutamid, spironolakton, siproteron asetat gibi antiandrojen ajanlar kullanılabilir (127).

Oral kontraseptifler seks hormonu bağlayan globulinin (SHBG) miktarını arttırarak dolaşımdaki serbest testosteron düzeyini azaltırlar (128). Özellikle çene ve

boyunda derin yerleşimli nodüler lezyonları bulunan kadın hastalarda, etinil östradiol ve siproteron asetat kombinasyonu genellikle etkili bir tedavi seçeneğidir. Oral kontraseptifler ve siproteron asetatın yan etkileri arasında adet düzensizliği, meme hassasiyeti, bulantı, kusma, kilo alımı, başağrısı ve melazma bulunur. Erkek fetüste feminizasyon yapma riski nedeniyle tedavi sırasında gebelikten kaçınılmalıdır (117).

Spironolaktonun, androjenlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek androjen sentezini azalttığı ve hedef hücrede dihidrotestosteron ile kompetitif antagonizmaya girdiği gösterilmiştir (128). Spironolaktonun en önemli yan etkisi hiperkalemidir ve siproteron asetatı olduğu gibi erkek fetüste feminizasyon riskinden dolayı gebelikte tercih edilmemelidir (128).

Glukokortikoidler: Klinik pratikte antinflamatuar etkisinden dolayı, şiddetli akne hastalarında izotretinoin tedavisi başlangıcındaki akut alevlenmeyi önlemek amacıyla yüksek dozda önerilir. Yan etkileri sebebiyle kısa süreli kullanılmalıdır (3).

Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonistleri: GnRH hipofizer seviyede gonadotropinlerin (FSH, LH) dolayısıyla gonadol hormonların sentezi ve sekresyonunu kontrol eder. Leuprolide gibi GnRH agonistleri hipofizer GnRH reseptörlerine bağlanarak gonadotropinlerin siklik salınımını engellerler ve bu etkileri nedeniyle over kaynaklı hiperandrojenizm tedavisinde kullanılırlar. Araştırmalarda endokrinolojik patoloji olsun ya da olmasın GnRH agonistlerinin akne ve hirsutizm tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir (3). Ancak bayanlarda osteoporoz ve menopozal semptomlar oluşturma gibi yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır (3).

2. 5. AKNE VULGARİSTE SİSTEMİK İZOTRETİNOİN

Oral izotretinoinin [13-cis-retinoik asit (13-cis-RA)] 1983 yılında ilaç piyasasına girmesinin üzerinden 30 yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen, nodülökistik akne tedavisinde halen izotretinoinden daha etkili bir ilaç yoktur (5). Başlangıçta şiddetli nodülökistik akne tedavisinde endikasyon onayı almış olsa da, son zamanlarda orta, hatta tedaviye cevapsız, psikolojik bakımdan sorun oluşturan ve skar bırakma ihtimali bulunan hafif şiddetteki akne de önerilmektedir (129-133).

Zamanla antibiyotiklere dirençli *P. acnes* suşlarının gelişmesi de tedavide sistemik antibiyotiklerin yerini oral izotretinoinin almasına neden olmuştur (131).

İzotretinoinin şiddetli akne başta olmak üzere, kornifikasyon bozuklukları, rozasea, Gr (-) follikülit, cilt neoplazmlarının engellenmesi, psöriazis, miyelodisplastik sendrom, hidradenitis süpurativa gibi birçok hastalığın tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak akne dışındaki hastalıklarda tedavi süresi hem daha uzun, hem de kümülatif doz daha fazladır (134).

A vitamini epitel dokunun büyüme ve diferansiyasyonunu düzenler, görme ile ilgili fonksiyonları ve üremeyi etkiler. A vitamininin birçok metabolik süreçteki bu önemine karşın, yüksek dozda kullanımı özellikle mukokütanöz yan etkileri nedeniyle sınırlıdır (5).

İzotretinoinin retinoid reseptörleri ile etkileşime giren atRA'ya izomerize olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (134). AtRA retinoik asit reseptörlerine (RAR) bağlanırken, 9-cis retinoik asit (9cRA) ise retinoid X reseptörlerine (RXR) bağlanır. RAR ve RXR retinoidlerin nükleer reseptörleridir. Retinoidlerin varlığında RAR ve RXR, spesifik DNA regülatör sekanslara bağlanarak diğer genlerin ekspresyonunu değiştirir. Growth faktörler, onkogenler, keratinler, transglutaminler gibi birçok düzenleyici proteinleri artırır veya azaltırlar. Etretinat, asitretin, arotinoidler gibi sentetik; atRA ve 13-cis-RA gibi doğal retinoik asitler arasında yalnızca 13-cis-RA sebüm üretimi üzerinde dolayısıyla akne tedavisinde etkilidir. (133).

İzotretinoinin bazal sebosit diferansiyasyon ve proliferasyonunu, sebase bez lipid sentezini ve sebüm üretimini %90'a varan oranlarda azaltarak (135) sebase bez çapını küçülten en etkili ilaç olduğu kanıtlamıştır (129,131,135). Ayrıca antinflamatuar, antibakteriyel, mikrobiyal enzim aktivitesinin inhibisyonu, poral oklüzyonun deskuamasyonu gibi diğer etkilere de sahiptir (133). İzotretinoin keratinosit maturasyon ve adezyonunu da modifiye eder. Bu nedenle komedon oluşumunu engeller (129). İn vivo çalışmalarda her ne kadar direkt antibakteriyel etki gösterilmemiş olsa da, sebüm üretiminin azalması *P. acnes*'in yaşadığı mikroçevreyi etkileyerek indirekt olarak *P. acnes* sayısının azalmasını ve izotretinoinin antinflamatuar etki göstermesini sağlar (5).

İzotretinoinin tedavide sağladığı uzun süreli remisyon sebace bez boyutunu azaltabilme kabiliyetinden kaynaklanır ve sebostatik aktivite doz bağımlıdır (5). Tedaviye ara verilmesi durumunda sebum içeriği normale döner ancak sebum miktarı bazal seviyenin ortalama %40'ında kalır (129). İzotretinoinin sebostatik aktivitesinin mekanizması aydınlatılabilmemiş değildir. İzotretinoin yalnızca nükleer retinoid reseptörlerine değil, sellüler retinoid asit bağlayan proteinlere de zayıf bağlanır. Buna rağmen diğer retinoidlere göre güçlü sebostatik aktivitesi oldukça şaşırtıcıdır (135). İzotretinoin halihazırda akne patogenezindeki tüm süreçleri etkileyen tek ilaçtır (5,128,129,131,134,136). Lezyonlarda %38-66 oranında iyileşme sağlayan izotretinoinin, akne vulgaris tedavisindeki en etkili ilaç olduğu kabul edilmektedir (137).

İnsan sebositlerinin holokrin sekresyon öncesinde terminal diferansiyasyona uğradıkları ve bir kısım sebositin de apoptoz yoluyla elimine edildiği gösterilmiştir (138). Terminal diferansiyasyon ve apoptoz genetik olarak programlanmış farklı hücre olaylarıdır. Her ikisi de hücre ölümü ile sonlanır. Sebositlerde terminal diferansiyasyon lipid sentezi, sitoplazmada lipid damlacıklarının birikimi ve hücre çapının artmasına sebep olur. Apoptoz ise nükleer dejenerasyon varlığında gerçekleşir, hücre ölümü ile neticelenir (135).

İzotretinoinin sebasöz lipidler üzerindeki inhibitör etkisi, terminal sebosit diferansiyasyonunu engellemesine dayandırılmaktadır (139). Bu antiproliferatif etkinin de muhtemelen RAR ve RXR ile oluşturulduğu öne sürülmektedir (140). Ancak izotretinoinin hücre döngüsü ve arresti üzerine etkisi RAR bağımsız yolla gerçekleşmektedir. Yani izotretinoin sebositlerde retinoid reseptörlerinden bağımsız şekilde apoptoza yol açar (135).

İzotretinoinin yarı ömrü 10-20 saat arasında değişir. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Yağlı gıdalar ile birlikte alınması absorpsiyon ve etkinliğini artırır. Plasentayı geçer, teratojenik etki oluşturur (133).

Tedavi sıklıkla 4-6 ay gibi bir süreyle, günde 0,5-1 mg/kg/gün dozunda uygulanıp, 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşılmaya çalışılır (127). Remisyonu sağlamada günlük kullanılan dozdan ziyade kümülatif doza ulaşıp ulaşılmamış

olması önemlidir (131). 120 mg/kg'den daha az kümülatif doz alan hastalarda, yüksek kümülatif doz alanlara göre daha yüksek oranda yinemeler görüldüğü tespit edilmiştir (5). İnflamatuvar lezyonların tedavisinde rekürrensün önlenmesi amacıyla 150 mg/kg kümülatif dozun, tüm akne lezyonlarının kaybolmasından 2 ay sonrasına kadar verilmesi idealdir. Ancak 150 mg/kg doza ulaşılmasına rağmen aktif akne lezyonları devam eden hastalarda, kümülatif doz 200 mg/kg olana kadar tedavi verilebilir (131). İzotretinoin tedavisine püstüler lezyonların önce, komedonların ise daha sonra yanıt vereceği akılda bulundurulmalıdır. Yine yüz ve üst koldaki lezyonlar gövde lezyonlarına göre daha hızlı yanıt verir (134).

Tedavideki hastaların birçoğu ilk ay içinde aknenin daha da kötüleştiğinden yakınıdır. Ancak bu etki geçicidir ve başlangıç dönemindeki bu atağın önlenmesi için, ilk ay içinde hastalara daha düşük dozda izotretinoin önerilebilir. İzotretinoin nadiren akne fulminansa neden olur. Böyle bir durumda tedavi kesilmeli ya da doz azaltılmalı, gereğinde sistemik steroid tedavisi başlanmalıdır. Bu dönem atlatıldığında izotretinoin çok düşük dozda tekrar başlatılıp, yavaş yavaş arttırılabilir (134).

Düşük doz rejimler: Yaşlı hastalarda özellikle fasyal tutulumu bulunanlarda tedaviye 0,25-0,5 mg/kg/gün gibi düşük dozla başlanabilir. İkinci ayın sonunda halen yeterli yanıt yoksa, bu doz iki katına kadar çıkarılabilir. Şiddetli inflamatuvar aknesi bulunan ve akut atak bulguları gösteren hastalara 0,5 mg/kg/gün düşük doz tedavi başlanmalı, gerekirse yükseltilmelidir (131).

Yüksek doz rejimler: 1,0 mg/kg/gün'den yüksek dozdaki tedavi rejimleri, sıklıkla gövde tutulumunun ön planda olduğu, kısa süreli (<6 yıl) akne hikayesi ileten hastalar için geçerlidir (131).

Son yıllarda mikronize izotretinoin gibi yeni formülasyonlar ve düşük doz, uzun süreli kullanım rejimleri denenmektedir (129). Bu tedavi modalitelerinin yan etki profilinin daha az olduğu vurgulanmaktadır (129,130,137). Dört ay süreyle 0,1 mg/kg/gün düşük doz (129) ve birer hafta boyunca 0,25-0,5 mg/kg/gün aralıklı doz (141) protokolleri özellikle seborede veya kronik hafif-orta şiddette akneye sahip erişkin hastalara önerilmektedir. Haftanın bir ya da iki günü 20 mg kapsül içmek gibi sürekli mikrodoz tedavi de öne sürülmüştür (141). Sürekli mikrodoz tedavinin aralıklı

standart doz tedavisine üstünlüğü, lezyon çıkışını daha uzun süre baskılaması ve yan etki profilinin daha az olmasıdır. Aralıklı tedavide semptomlar tekrarlayınca hasta tekrar tedaviye başlar. Bu nedenle dönem dönem alevlenmeler görülebilir. Sürekli mikrodoz tedavi özellikle standart tedavi sonrası sık relapsların görüldüğü erişkin hastalara önerilmektedir (141).

Akne tedavisinin ana amaçlarından biri de genelde hastalığın şiddeti ile orantılı seyreden skar oluşumunun engellenmesidir. Skar oluşumu hafif akne dahil her derecede akne de görülebilir (131). Konvansiyonel tedaviler etkilerinin geç ortaya çıkması nedeniyle inflamasyonu hızlı baskılayamazlar. Bu nedenle skar oluşum riski vardır (129). İzotretinoinin 3 ay içinde akne lezyonlarını %90 ve üzerinde azalttığı, 20 haftalık tedavinin ardından hastaların %80'inde 3 yılı aşkın süreyle remisyon sağladığı gösterilmiştir (142).

Akne de uzun süre antibiyotik kullanımının rezistan *P. acnes* suşlarını arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir (117). Antibiyotiklere karşı yetersiz yanıtın bir diğer sebebi de, yüksek sebum ekskresyonu nedeniyle etken maddenin dilüsyonudur. Bir aylık izotretinoin tedavisinin ardından sebum ekskresyon miktarı yaklaşık %90 oranında azalır (129). Bu etkinin rezistan bakteri sayısını da azalttığı düşünülmektedir (129).

Akne de görülen psikolojik morbiditenin temel nedenleri arasında tedaviye geç başlanması, lezyonların sık tekrarlaması ve skar oluşumu yer alır. İzotretinoin tedavisinin sosyal fonksiyonları, mental sağlığı ve kendine güveni arttırdığı dört farklı yaşam kalite indeksi ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (129). Konvansiyonel tedavilere yanıtı yetersiz olan akne hastalarının bir an önce izotretinoin tedavisine geçirilmesi önerilmektedir (131). İzotretinoin tedavisinin sorunlardan biri olan yan etki profili ise, ilacın piyasaya girmesinden bu yana değişmemiş ve kontrol edilebilir özelliktedir (131). Ancak genelde etkili ve kalıcı bir remisyon için tercih edilen izotretinoin (141) halihazırda pahalı bir ilaçtır ve bu da kullanımını kısıtlar (130).

Kadın hastaların ilaca başlamadan önce hamileliğin mutlak kontraendikasyonları arasında bulunduğu hususunda uyarılması zorunludur. Tedaviden 1 ay önce ve izotretinoinin vücuttan atılmasının tamamlanacağı 1 ay sonrasına kadar

kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Teratojenite riski kan bağıışı ile geçebileceğinden, hastalar izotretinoin tedavisi bitiminin 1 ay sonrasına kadar kan bağıışında bulunmamalıdır (5). Sistemik yan etkilerin takibi için aylık rutin kan tahlilleri yapılmalıdır. Mukokutanöz ve kas-iskelet sistemine ait yan etkiler daha sık görülmekle birlikte, kanıtlanmamış potansiyel diğere önemli bir yan etki de depresyondur. Bu nedenle hastaların geçmiş depresyon ve intihar girişimi hakkında ayrıntılı hikayesi alınmalıdır. (5). Tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. ayında bazal karaciğere fonksiyon testleri (KCFT), kolesterol, TG düzeyleri, kan sayımı yapıp karşılaştırılmalıdır. Normal sınırlarda seyretmesi durumunda sonraki tahlillerin 2 ya da 3 ay aralıklarla yapılması yeterlidir (143).

YAN ETKİLER: İzotretinoin en sık mukokutanöz olmak üzere, çoğu doza bağıımlı birçok yan etkiye sahiptir (133).

Teratojenite: İzotretinoinin en önemli yan etkisi teratojenite ve artmış spontan abortus riskidir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, izotretinoin tedavisi altında yıllık hamilelik insidansının 20 haftalık tedavi dönemleri dikkate alındığında 12,6/1000 olduğu belirtilmiştir. Bu hastalardan %84,4'ünün planlı abortusu seçtiğı, %3,3'ünde de gebeliğın spontan abortusla sonlandığı belirtilmektedir (144). İzotretinoine maruz kalan fetusların yaklaşık %25-30'unda görüldüğü tahmin edilen A vitamini embriyopatisinin başlıca kraniofasyal, kalp, santral sinir sistemi defektlerine yol açtığı bildirilmiştir (145). En riskli dönemin 2. ile 5. gestasyonel haftalar arası olduğu belirtilmekle birlikte, izotretinoine bağılı anomaliler herhangi bir zamanda ve herhangi bir miktar izotretinoine maruz kalma ile ortaya çıkabilir (5).

Mukokutanöz yan etkiler: Hastalar çok daha sık rastlanılan ancak daha az önem taşıyan diğere yan etkiler hakkında da uyarılmalıdır (5). Mukokutanöz yan etkiler izotretinoinin en sık karşılaşılan yan etkileridir. Sıklıkla tedavi başlangıcının 1 hafta sonrasında kendini gösterirler (5). Mukokutanöz yan etkiler içinde de en sık keilit, kızarıklık, deri ve mukoza kuruluğu, soyulma, kaşııntı, epistaksis, kuru ya da irrite gözler gelir (133).

Keilit izotretinoin kullanan hastalarda en yaygın yan etkidir. Hatta bazı yazarlar keilit oluşmaması durumunda hastanın tedaviyi yeterli uygulamadığını ya da dozun az

geldiğini kabul ederler (5,134). Sık uygulanan dudak nemlendiricileri, vazelin keiliti önlemede etkilidir. Burun mukozasında kuruluk ve buna bağlı epistaksis de sık karşılaşılan bir yan etkidir ve aynı şekilde burun mukozasına vazelin sürülebilir. Generalize kuruluk, kaşıntı hastaların hemen hemen yarısında görülür ama atopiye yatkınlığı olanlarda daha sıktır. Hastaların bol nemlendirici kullanmaları ve cilt kuruluğu yapacak faktörlerden kaçınmaları konusunda uyarılmaları gerekir (134).

İzotretinoin tedavisi alan hastalarda stafilocok kolonizasyonu ve infeksiyonları artmıştır (5). Piyojenik granülom, diffüz alopesi, tırnak kırılğanlığı, cilt atrofisi ve frajilitesi diğer sık karşılaşılan yan etkilerdir. Derideki frajilite nedeniyle planlanan dermabrazyon, lazer tedavisi, kimyasal soyucular gibi irritan uygulamalar izotretinoin tedavisinin bitiminden 6 ay sonrasına kadar ertelenmelidir. Güneş koruyucular ve dekspanthenol içeren kremler birçok mukokutanöz yan etkinin oluşumunu azaltabilir (134).

Oküler yan etkiler: En sık karşılaşılan oküler yan etki Meibomian bez atrofisi ve gözyaşı film tabakasının etkilenmesiyle gelişen göz kuruluğudur. Bunlar nadiren geri dönüşümsüzdür. Tedavide kontakt lens kullanımına ara verilmesi ve suni göz yaşı kullanımı önerilir (134). Bununla birlikte izotretinoin tedavisi alan tüm hastalar güneş gözlüğü kullanmalıdır. (5). Diğer oküler yan etkiler arasında keratit, blefarokonjonktivit, *Stafilococcus aureus* kolonizasyonunda artış, fotofobi bulunur. Bunların da kuruluğa sekonder geliştiği bilinmektedir (134).

En ciddi oküler yan etki karanlığa adaptasyonun bozulması ve renk körlüğüdür. İzotretinoin tedavisi sırasında gece körlüğü, renkli görmede değişiklik, görme ile ilgili problemlerle birlikte başağrısının başlaması ve şiddetli göz kuruluğu oftalmolog muayenesini ve izotretinoin tedavisinin kesilmesini gerektirir (134).

Nörolojik yan etkiler: Bir diğer adı idiyomatik intrakranial hipertansiyon olan pseudotümör serebri başağrısı, bulantı, kusma, pulsatil tinnitus ile karakterizedir ve optik diskteki ödem nedeni ile oluşur. Tedavisiz kaldığı durumlarda kalıcı körlük yapabilir. İzotretinoine bağlı intrakranial hipertansiyon tedavinin sıklıkla 2-3. ayında ortaya çıkar. Başağrısı ve görmede azalma tanımlayan hastalar acilen oftalmolog ve

nörolog tarafından değerlendirilmeli ve gerektiğinde izotretinoin tedavisi sonlandırılmalıdır (5).

Pseudotümör serebri yapabilecek ilaçlardan kortikosteroidlerin, siklosporinin, lityumun, tetrasiklin/minosiklinin, trimetoprim-sülfometaksazolun izotretinoin ile birlikte kullanımı kesinlikle önerilmez (134).

Depresyon: İzotretinoinin akne tedavisinde kullanılmaya başlandığı günden bu yana ilacın depresyon, intihara eğilim ve psikopati yaptığına dair birçok vaka bazında bildiri yayınlanmıştır (146-150). Bu yayınların oldukça az bir kısmında izotretinoin tedavisinin kesilmesi ile semptomların gerilediği, ilacın yeniden verilmesiyle semptomların tekrar ortaya çıktığı vurgulanmaktadır (134).

İzotretinoin kullanımı ile psikopati arasında neden sonuç ilişkisi kurulabilmiş değildir (151,152). İzotretinoin kullanımının depresyon veya intihara eğilim oluşturmadığı, hatta skar gelişimini azaltarak psikolojik fonksiyonlar üzerinde olumlu etki gösterdiğini bazı yazarlar tarafından savunulmaktadır (153,154). Diğer yandan izotretinoin tedavisi alan çoğunluğu adölesan yaş grubundaki bireylerde, normal popülasyona göre zaten intihara eğilim ve dürtüsellik daha sık olduğu gündeme getirilmiştir (134).

Buna tezat olarak izotretinoinin potansiyel psikiyatrik yan etkilerinin varlığını, retinoidlerin nörobiyolojik sistemdeki etkilerini göstererek kanıtlamaya çalışan araştırmacılar da olmuştur (152). Tüm bu karşıt görüşlere rağmen, izotretinoin tedavi kılavuzlarında depresyon hikayesi ileten hastaların yakın takip edilmesi ve depresyon belirtisi görülmesi durumunda da izotretinoine ara verilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (136).

Kas-iskelet sistemine ait yan etkiler: İzotretinoinin kemik sistemi üzerinde en sık rastlanan yan etkisi hiperostosis ve tendon, ligamanların kalsifikasyonudur (134). Hiperostosis yaşlı ve yüksek dozda, uzun süreli tedavi alan hastalarda daha fazla görülmüştür. Günlük 0,5 mg/kg gibi düşük dozda kısa süreli tedavinin tipik örneği olan akne hastaları genellikle asemptomatik seyrederek. Ancak risk grubunda yer alanlarda ve özellikle semptom iletenlerde periyodik röntgenogram çekirmek

faydalıdır. Kas-iskelet sistemine ait diğer yan etkiler arasında bulunan erken epifizyal kapanma ve osteoporotik değişikliklere, diğer retinoidlere oranla izotretinoin kullanımı sırasında daha az rastlanılır (134).

İzotretinoin tedavisi özellikle yoğun egzersiz yapılan dönemlerde %50'ye varan sık bir oranda myalji ve artraljiye neden olur (155). Myalji tanımlayan hastaların çoğunda kreatin fosfokinaz (CPK) seviyesi artmıştır. Bu semptomlar nadiren şiddetlidir ve genellikle antinflamatuar tedaviye yanıt verir. Bazı yazarlar egzersiz kısıtlaması ve doz azaltımını önerir (155). Eğer ağrılar çok şiddetli ve antinflamatuar tedavilere cevap vermiyorsa izotretinoin tedavisi kesilmelidir (134).

Hematolojik yan etkiler: Trombositopeni (156), nütropeni (157) izotretinoin tedavisine bağlı nadir komplikasyonlardır. Bu nadir yan etkiler ile izotretinoin kullanımı arasındaki ilişki tam kanıtlanmamıştır. Hematolojik bir hastalık olmadığı sürece rutin kan sayımı takibi gerekli değildir (134, 158).

Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler: İzotretinoinin nadir karşılaşılan yan etki grubundan biri de gastrointestinal sistemle ilgili olanlarıdır. İzotretinoin genetik olarak predispoze bireylerde, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının gelişimine ya da akut alevlenmelerine sebep olabilir (134). Bununla birlikte literatürde inflamatuvar barsak hastalığı tanısı bulunan ve izotretinoin tedavisi alan hastalarda, akne tedavisi süresince inflamatuvar barsak hastalığı semptomlarında ciddi bir eksezerbasyon görülmediği de bildirilmiştir (159).

İzotretinoinin follikülitle seyreden birçok cilt hastalığının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Birçok araştırmacı aslında izotretinoin ile tedavi edilen dermatolojik lezyonların, tanı almamış bir inflamatuvar barsak hastalığının erken dönem dermatolojik manifestasyonları olabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle gastrointestinal semptomlar ileten hastaların tümünde inflamatuvar barsak hastalıklarının araştırılması önerilmektedir (160).

İzotretinoin kullanımıyla bulantı, diyare, abdominal ağrı gibi yan etkiler geliştiğinde tedavi kesilmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığı yönünden aile hikayesi

tanımlayan veya izotretinoin tedavisi öncesinde de gastrointestinal şikayetleri mevcut olan hastalar gastroenteroloğa yönlendirilmelidir (134).

Lipid ve hepatik yan etkiler: İzotretinoine bağlı serum TG, kolesterol, apolipoprotein B (Apo B), kalsiyum ve CPK ve glukoz yüksekliği gibi tedavinin ilk birkaç gününde bile ortaya çıkan biyokimyasal bozukluklar bildirilmiştir (158). İzotretinoin tedavisinin en sık laboratuvar anormallığı hipertrigliseridemi, ardından kolesterol ve transaminaz seviyelerinde yükselmedir (5). Kolesterol ve TG düzeylerindeki artışın muhtemelen çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) uzamış klerensinden ve artmış Apo B sentezinden kaynaklandığı düşünülmektedir (159).

İzotretinoine bağlı hipertrigliseridemi insidansının %25-44 arasında değiştiği, izotretinoinin kolesterol ve LDL seviyelerinde %30 civarında artış yaptığı, total kolesterol ve TG seviyeleri artanlar arasında ise yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerinin %20-25 düştüğü saptanmıştır (134). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, serum lipid seviyelerinin nadiren üst sınırın iki katı ve üzerine çıkarak, tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeylere ulaştığını göstermektedir (5). Bu yükselmeler genellikle tedavinin ilk 2 ayında meydana gelir, sonrasında stabil seyrederek ve tipik olarak geri dönüşümlüdür. (5). En ciddi lipid yükselmeleri bazal lipid seviyeleri zaten yüksek olan hastalarda gözlenmektedir (134). Bununla birlikte bu durum, normal bazal seviyelere sahip hastalarda izotretinoin tedavisi esnasında TG ve kolesterol değerlerinde yükseklik görülmeyeceği anlamını taşımaz (134,158). Diğer yandan izotretinoin tedavi dozu ile laboratuvar anormalliklerinin şiddeti arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmamaktadır (134).

İzotretinoin tedavisi altında serum TG ve kolesterol değerleri artanlarda genetik olarak ailesel hiperlipidemi sendromlarına yatkınlık olduğu öne sürülmektedir (163). Bu bireylerde metabolik sendrom, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperürisemi, insülin rezistansı, diyabet, obezite gibi bulgulara da rastlanmaktadır. Rodondi (163) izotretinoin tedavisine bağlı lipid cevabından sorumlu olan genin 19. kromozom üzerinde bulunan Apolipoprotein E (Apo E) olduğunu savunmuştur (163).

İzotretinoin tedavisi sırasında meydana gelen TG seviyelerinde ciddi artışın rekürren abdominal ağrı, bulantı, kusma, akut pankreatit gibi bulgularla belirti veren şilomikronemi sendromuna neden olabileceği de bildirilmiştir (164). Bu sendrom dışında akut pankreatit, erüptif ksantomlar ve lipemia retinalis de gelişebilir. İzotretinoine bağlı hipertrigliserideminin tedavisi için egzersiz, diyet ve doz modifikasyonları önerilir (164). Kişisel veya ailesel hipertrigliseridemi ve/veya pankreatit hikayesi bulunanlar, düşük de olsa izotretinoin tedavisi sırasında pankreatit geliştirme bakımından risk altındadırlar. Pankreatite neden olabilecek kortikosteroidler, furosemid, sülfonamidler, azatiopürin gibi ilaçların izotretinoin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (134).

Bazı yazarlar birtakım komplikasyonların önüne geçmek ya da belirlemek amacıyla izotretinoin tedavisi öncesi, tedavinin 1. ayında, ilaca karşı lipid seviyeleri ile ilgili cevabın oluştuğu ilk 8 hafta içinde ve tedavinin sonrasında lipid profilinin ölçülmesini önermektedir (134,164). Hatta izotretinone karşı lipid cevabı gelişene kadar tedavi başlangıcının her 1-2 haftasında da tetkik yapılması tavsiye edilmektedir (134).

İzotretinoin tedavisi sırasında pankreatit (165), ilaca bağlı hepatotoksisite (166), trombositopeni (157), lökopeni (158) gibi vaka bazında bildirilen yan etkiler, laboratuvar tetkiklerinin yaygın ve sık yapılması alışkanlığını doğurmuştur (159). Ancak araştırmalar izotretinoin tedavisi sırasında rutin laboratuvar tetkiklerinin sık yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir (159,167,162).

İzotretinoin tedavisine bağlı serum KCFT'de %15-20 oranında artma tespit edilir. Çok belirgin olmayan bu yükselmeler, izotretinoin tedavisine devam edilmesine rağmen genellikle birkaç hafta içinde normale döner. İlk 2 ay içinde KCFT'de yükselme görülmeyen hastalarda genellikle sonrasında da yükseklik oluşmaz. Tedavi öncesi KCFT değerleri normal olan hastalarda, tedaviye bağlı hepatik hastalık gelişme riski oldukça düşüktür. Ancak bu durum KCFT değerlerinin yükselme ihtimalini dışlamaz. Yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ile izotretinoin tedavisi arasında doğrudan bir bağlantı tespit edilmemiştir (134). Bununla birlikte kişisel veya ailesel kardiyak, pankreatit, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi,

karaciğer hastalığı, diyabet hikayesi mevcut olanlar yakından takip edilmeli ve bazal seviyelerinde yükseklik saptananlar tedavi öncesi ayrıntılı bir değerlendirmeden geçirilmelidirler (134).

İzotretinoin tedavisine başlamadan önce hastalara düşük kolesterol ve yağ içeren dengeli bir diyet, az alkol tüketimi önerilmelidir. İzotretinoin genç ve sağlıklı bireylerde laboratuvar değerlerinde şiddetli yükselmeler yapsa bile kalp hastalığı riskini arttırmaz. Ancak yükselme gerçekleşen hastaların yaşamlarının sonraki dönemlerinde metabolik sendrom geliştirme riskleri vardır. Bu hastalarda statin ve fibratlarla birlikte omega-3 yağ asitleri kullanılabilir. Riski yüksek hastalarda tüm bunlara rağmen cevap alınmıyorsa izotretinoin tedavisi kesilmelidir (134).

2. 6. İZOTRETİNOİN VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif stresin akne vulgaris patogenezindeki rolü birçok araştırmaya konu olmuştur (85,86,92,94-98). Benzer şekilde, sistemik izotretinoin tedavisi ile oksidatif stres arasındaki ilişki de son yıllarda araştırılmıştır (6,168-174). Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar oldukça az sayıdadır ve izotretinoinin oksidatif durumu hangi yönde etkilediğine dair tam bir fikir birliği sağlanamamıştır (6,168-174).

Erişkin T hücreli lenfoma, etiolojisinde insan T hücre lenfotropik virüs tip 1'in (HTLV-1) rol aldığı sıklıkla ölümlerle sonlanan bir agresif lenfoid malignansidir. Retrovirüs ailesinden HTLV-1, henüz açıklanamamış bir mekanizma ile lenfomaya neden olur (168). Furuke ve ark. 1995 yılında izotretinoinin HTLV-1 ile enfekte T hücrelerinde, hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (175). Furuke bu çalışmasında izotretinoinin, reaktif oksijen ara bileşenlerini (ROİ) yok ederek hücreleri oksidatif strese karşı koruyan Trx/tyoredoksin redüktaz (TrxR) sistemini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir (175). Furuke'ye göre Trx/TrxR aktivitesinin baskılanması izotretinoin tarafından oluşturulan peroksitlerin artışına neden olmaktadır (168).

Furuke (168) sonraki yıllarda akut adult T hücreli lenfomalı dört hastada, oksidatif strese duyarlı olduğu bilinen HTLV-1 ile enfekte lenfositlerin apoptozunda, intraselüler oksidatif durumu ve izotretinoinin hücre döngüsü üzerine etkisini araştırmıştır. Hastalardan alınan kan örnekleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yalnızca hastaların periferik mononükleer kan hücrelerinde izotretinoinle proliferasyonun engellenip, apoptozun indüklendiği kanıtlanmıştır. İzotretinoinin indüklediği bu apoptozun, intraselüler redükte GSH-Px seviyelerini azaltan butionin-sulfoksimin (BSO) tarafından artırıldığı ve CAT'la azaldığı gösterilmiştir (168). Bu sonuçlar, izotretinoinle indüklenen apoptozda oksidatif stresin rol oynadığını kanıtlar nitelikte bulunmuştur. Ardından HTLV-1 ile ilişkili hastalıklarda izotretinoin ve BSO kombinasyonu umut vadeden bir tedavi seçeneği şeklinde değerlendirilmiştir (168).

Furuke'nin (168) çalışmasında intraselüler peroksit seviyeleri artmış, ancak antioksidan özellikteki intraselüler GSH seviyelerinde azalma tespit edilmemiştir. Bu bulgu izotretinoin varlığında GSH/GSHR sisteminin etkilenmediğini düşündürmektedir. Furuke izotretinoine bağlı apoptoz ve peroksit oluşumunun BSO ile artmış olmasını, bu iki kritik oksidatif stres sistemindeki uyumsuzluktan kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (168).

Furuke (168) bir A vitamini derivativesi olan retinoik asitlerin, hücre diferansiyasyon ve proliferasyonu üzerindeki etkilerine dikkat çekmiştir. AtRA'ya maruz bırakılan embriyonik kök hücrelerde intraselüler ROİ'nin arttığı bilinmektedir (176). Bununla birlikte hücre ölümü ve proliferasyonunun düzenlenmesinde, oksidatif stresi etkileyen antioksidan özellikteki SOD (177), CAT (178), GSH-Px (179), tiyoredoksin (Trx) (180) ve bcl-2 (181) gibi birçok molekülün etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Ayrıca izotretinoin tedavisi altında fagositoz ve insan endotelial hücrelerinde ROİ üretiminin arttığı tespit edilmiştir (182). Bu tespit, izotretinoinin peroksit oluşumunu respiratuvar burst (bakterilerin öldürülmesi amacıyla ROS'lerin hızla ortama salınması) gibi başka mekanizmalarla da gerçekleştirebileceği düşüncesini doğrulamıştır (168).

Retinoik asitler RAR ve RXR olarak adlandırılan nükleer reseptörlere bağlanırlar. Retinoidlerin varlığında RAR ve RXR spesifik DNA regülatör sekanslara bağlanarak diğer genlerin ekspresyonunu değiştirir. Growth faktörler, onkogenler, keratinler, transglutaminler gibi birçok düzenleyici proteinleri artırır veya azaltırlar. AtRA RAR'a bağlanırken, 9cRA RXR'ye bağlanır (133). AtRA veya 9cRA ile karşılaştırıldığında izotretinoinin nükleer retinoid reseptörlerine bağlanması zayıftır (183). İzotretinoinin etkisini, retinoid reseptörleri ile etkileşime giren atRA'ya izomerize olarak (134), ya da bu nükleer reseptörlerden farklı etki yolağını kullanarak gösterdiği ileri sürülmüştür (168). İzotretinoin selektif olarak atRA'ya izomerize olduğu kültüre edilmiş sebositlerde gösterilmiştir (135). Retinoid reseptörlerine atRA'den daha zayıf bağlansa bile, izotretinoinin indüklediği apoptozun ilginç bir şekilde atRA'den daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (168).

İzotretinoinin 4-okso-izotretinoin veya 4-hidroksi-izotretinoine metabolize olduğu da savunulmuştur (184). Retinoidlerin 4-okso metabolitlerinin gen ekspresyonlarında yaptıkları değişimlerle, insan keratinosit ve fibroblastları üzerinde fonksiyonel olarak aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (185). Alternatif olarak, izotretinoinin diğer retinoidler gibi direkt protein etkileşimleri üzerinden, sellüler sinyal iletim yollarını etkileyerek veya enzim inhibisyonu ile reseptörden bağımsız yolla etki gösterdiği de öne sürülen mekanizmalar arasındadır (135).

Bohne ve ark. (169) elektron paramanyetik rezonans (EPR) tekniği ile retinoidlerin nötrofil kaynaklı ROS üzerine olan etkisini araştırmışlardır. İnflamatuvar dermatozlarda etkili oldukları bilinen retinoidlerin nötrofiller üzerinde nasıl etki sergilediğini ortaya koymayı amaçlayan bu çalışma neticesinde, asitretin ve izotretinoin ile elde edilen sonuçların farklı olduğu gözlenmiştir. Asitretin hidroksil radikali (-OH) üretimini artırırken, izotretinoin süperoksit anyonuna (O₂⁻) karşı antioksidan bir aktivite sergilemiştir. Dolayısıyla, retinoidlerin aktif nötrofillerin ROS üretimine etkilerinin tipe bağımlı olduğu ileri sürülmüştür (169).

Retinoidlerin kraniofasyal, kardiyak, santral sinir sistemi ve iskelet sistemini içeren doğumsal anomaliler ile timik hipoplazi ve paratiroid yetmezlik yaptığı bilinmektedir (171). İzotretinoinin bu teratojenik etkisini, toksik SOR üretimine dayandıran araştırma sonuçları bulunmaktadır (170,171).

Davis ve ark. (170) izotretinoinele tavuk nöral tüp hücre kültürlerini inkübe ettiklerinde O₂-, hidrojen peroksit (H₂O₂), -OH içeren SOR salınımında artış tespit etmişlerdir. Bu çalışmada kültür ortamına SOD ve CAD gibi antioksidan özellikte enzimlerin ilavesi ise, SOR salınımı azalmış ve hücrelerin ömrü uzamıştır (170).

Kubow da izotretinoinin teratojenik etkisini sitotoksik SOR oluşumuna bağlamıştır (171). İzotretinoinin prostaglandin sentetaz tarafından potansiyel bir sitotoksik ajan özelliği taşıyan peroksil serbest radikale metabolize olduğunu vurgulayan Kubow, prostaglandin sentetaz yolunun izotretinoinin teratojenitesinin engellenmesinde kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Çalışmasında gebe farelere önce izotretinoin, ardından da prostaglandin sentetaz yolağında siklooksijenaz enziminin geri dönüşümsüz inhibitörü asetilsalisilik asit (ASA) vermiştir. ASA verilen farelerde doza bağımlı şekilde malformasyon ve anomali insidansının azaldığı görülmüştür. Kubow bu sonuçtan hareketle, izotretinoin teratojenitesinde prostaglandin metabolizmasının rol oynadığını ve ASA'nın izotretinoine maruz kalan gebelerdeki teratojenik etkiyi azaltabileceğini ileri sürmüştür (171).

Çinko, önemli bir antioksidan protein olan metallothioneinin (MT) indükleyicisidir. Blain (172) ve ark, Davis (170) ve Kubow'un (171) çalışma sonuçlarından esinlenerek izotretinoin teratojenitesinin önlenmesinde çinkonun yerini araştırmışlardır. Araştırmacılar bu amaçla, gebe farelere çinko enjekte ederek embriyonik MT düzeylerini ölçmüş, 48 saatin sonunda embriyonik MT konsantrasyonunun çinkonun dozuna bağımlı olarak arttığını gözlemlemişlerdir. Bir grup fareye çinko enjeksiyonu ardından izotretinoin verilmiş ve çinko alan grupta izotretinoine bağlı büyüme geriliği, yarı damak ve postpartum mortalitede azalma gözlenmiştir. Aynı araştırmanın in vitro aşamasında, izotretinoin eklenen fare embriyo kültürlerinde MT konsantrasyonunda azalma saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, çinko enjekte edilen grubun embriyonik MT konsantrasyonunda altı kattan daha fazla bir artış görülmüştür. Bununla birlikte, izotretinoin öncesinde çinko eklenen kültür embriyolarında malformasyon ve büyüme geriliğinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmayla Blain ve ark. izotretinoin maruziyetinden önce çinko verilmesinin fare embriyonik MT konsantrasyonunu artırarak teratojenik etkiyi azalttığını kanıtlamışlardır (172). Çinko takviyesinin önemli bir antioksidan protein

olan MT'yi arttırması, muhtemelen teratojenik etki mekanizmasının oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermektedir (172).

NO güçlü bir vazodilatatör olup, NOS enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenir. Glomerüler ağda vasküler tonusu azaltır ancak aşırı üretimi durumunda oluşan sitotoksite glomerüler inflamasyona neden olur. Bu nedenle iNOS ekspresyonunun engellenmesi antinflamatuar etki gösterebilir. Psöriazis, akne vulgaris, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan retinoidlerin antinflamatuar, aynı zamanda immünmodülatör etkileri bulunmaktadır (173). Datta ve ark. (173) fare mezangiyal hücrelerinde NO'ya bağlı sitotoksitede retinoid etkisini araştırmışlar; izotretinoin ve atRA ile yaptıkları çalışmada retinoidlerin iNOS aktivitesi ve NO'ya bağlı sitotoksitenin engellenmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar sonuçta, retinoik asitlerin glomerüler hasar yapan inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yer alabileceğini öne sürmüştür (173).

BPO; SOR artışı yapan bir bileşik olup plastik endüstrisinde polimerizasyonda, un ve peynir gibi yiyecekleri aklaştırmada, kozmetik sanayisinde ve özellikle akne vulgaris tedavisine yönelik ilaçlarda bulunan güçlü bir oksidan ajandır (174). 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, benzo(a)pyrene ve N-methyl-N-nitro guanidin gibi kimyasal karsinojenlere maruz bırakılan farelerde, BPO'nun tümör gelişimini başlattığı gösterilmiştir (186-188). BPO ayrıca *Salmonella (S.) typhimurium* kültüründe mutajenik etkiye sahiptir (174).

Sultana ve ark. (174) BPO'ya bağlı tümör gelişiminin engellenmesinde retinoidlerin etkilerini araştırmışlar, izotretinoinin BPO'ya bağlı oksidatif stresi ve hiperproliferatif cevabı azaltabileceğini savunmuşlardır. Fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmalarında BPO maruziyetinden önce farelere izotretinoin vererek; izotretinoin verilen grupta antioksidan özellik taşıyan GSH, GSH metabolize eden enzimler [GSH-Px, GST, glutatyon redüktaz (GSHR)], CAT, G6PD, XO ve quinone reduktazın arttığını göstermişlerdir (174). Ornitin dekarboksilaz (ODC) ve 3H-timidin herhangi bir ajanın tümörögenez özelliğini değerlendirmede kullanılan biyokimyasal belirteçlerdir. Çalışmada izotretinoin verilen grupta her ikisinin seviyelerinde belirgin azalma görülmüştür. Bununla birlikte izotretinoinin, *S. typhimurium* kültüründe BPO tarafından oluşturulan mutajenik etkiyi azalttığı gösterilmiştir. Buna dayanarak

izotretinoinin antimutajenik olduğu öne sürülmüştür. Sultana ve ark. (174) izotretinoinin, hücreleri oksidatif stres ve toksisiteden koruduğunu ayrıca antimutajenik etki gösterdiğini vurgulayarak, bir antikarsinojenik ajan olarak da kullanılabilineceğini önermişlerdir.

Literatürde izotretinoinin oksidatif stresi hangi yönde etkilediğine dair ortak bir görüş yoktur (6,168-174). Davis (170), Kubow (171) ve onların çalışmalarından yola çıkan Blain (172), izotretinoinin teratojenik etkisinde oksidatif stresi suçlamıştır. Ancak diğer çalışmalarda izotretinoinin antioksidan hatta antimutajenik, antikanserojenik özellikte olduğu ileri sürülmektedir. Ne yazık ki bu çalışmaların çoğu, in vitro ya da pratikte önemini vurgulayamayan, eksik ve yetersiz sonuçlar içeren in vivo hayvan deneyleridir (168,169,173,174).

Literatürde insanlar üzerinde yapılan tek prospektif çalışma Georgala ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır (6). Bu çalışmada 18 şiddetli akne hastasına 0,5 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi verilmiş, tedaviden önce ve tedavinin 45. gününde hastalardan kan örnekleri alınarak, plazma total antioksidan kapasite (TAK) ve 8-hidroksi-2-deoksiguanosin (8-OHdG) parametrelerine bakılmıştır. 8-OHdG, ROS'un DNA'da yaptığı oksidatif hasar ürünlerinden biridir. TAK değerleri tedavi öncesinde kontrol grubu ve tedavi sonrasına göre anlamlı derecede düşük tespit edilirken, 8-OHdG seviyeleri tedavi sonrası iki katı, kontrol grubuna göre ise üç katı kadar artmıştır (6). Bu çalışmada 8-OHdG düzeyleri ile serum kas ve karaciğer enzimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunduğu görülmüştür. Ayrıca izotretinoinin DNA'da oksidasyona neden olduğu, bunun yanısıra SOR oluşumunu arttırarak karaciğer, kas ve/veya epidermal hücreler üzerinde direkt oksidatif etki gösterdiği savunulmuştur. Neticede araştırmacılar, tedavi alan kadın hastaların düzenli 8-OHdG takibine alınmasıyla muhtemel teratojenik etkilerin erken tespit edilebileceğini ileri sürmüşlerdir (6).

2. 7. PARAOKSONAZ (PON)

İlk kez olarak 1946 yılında Abraham Mazur hayvan dokularında toksik organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını bildirmiştir (189).

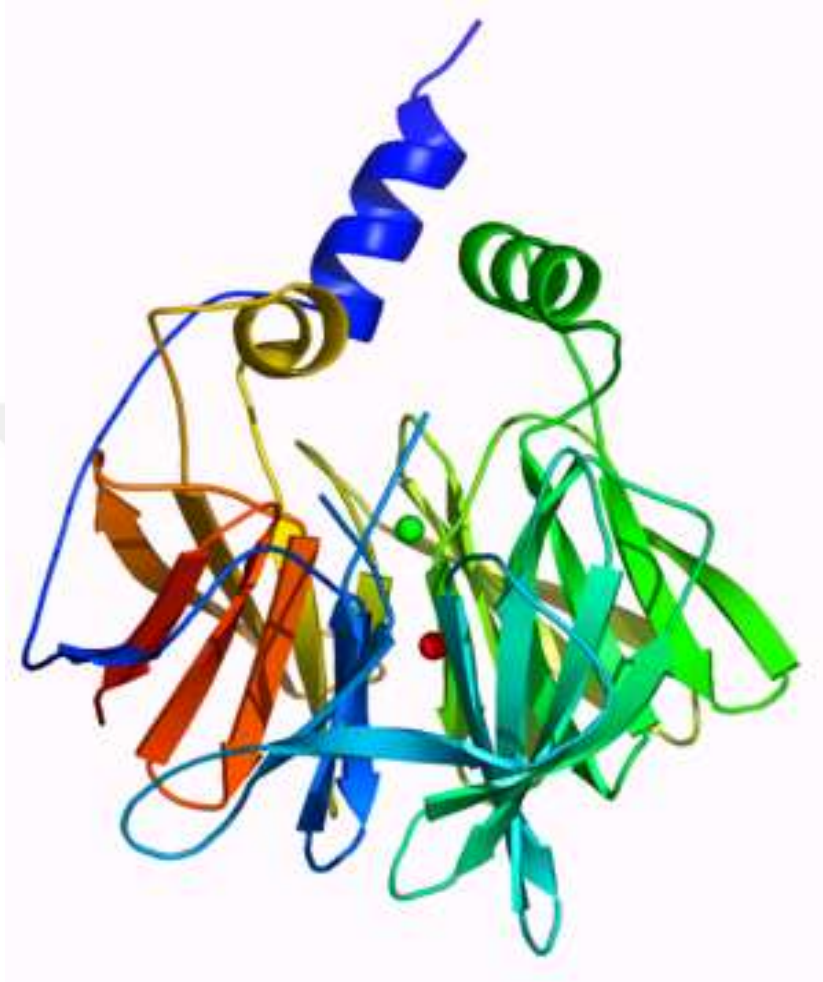
Ancak bu enzimin tanımlanması 1953 yılında Aldridge tarafından olmuştur (190). Aldridge insan ve diğer memeli serumlarında kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz eden bu enzimi tanımlamış, paraoksonaz olarak isimlendirmiştir. A-esterazlara dahil ettiği paraoksonazın deneysel olarak organofosfat insektisitlerin hidrolizinde rol aldığını göstermiştir (190,191). İnsektisitlerden parathionun bir metaboliti olan paraokson, paraoksonazın en sık kullandığı substansı ve paraoksonaz adının kaynağıdır. Aldridge, A-esterazların organofosfatlardan başka *p*-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat gibi aromatik esterleri de hidroliz etme yeteneğine sahip olduğunu ileri sürmüştür (191). "A-esterazlar" arildialkilfosfatazları (paraoksonaz) ve diizopropilfluorofosfatazları; "B-esterazlar" karboksilesteraz ve kolinesterazları içermektedir. "A-esterazlar", organofosfatları hidroliz ederken, "B-esterazlar" inhibe etmektedir (190,191).

1961'de Uriel tarafından HDL ve PON1 arasındaki ilişki ilk kez gösterilerek, PON1'in insandaki varlığı ortaya konmuştur (192). Mackness, 1985'te PON1'in HDL üzerinde yerleştiğini (193), 1988'de PON1'in HDL üzerinde Apolipoprotein A-1'e (Apo A-1) bağımlı bir aktivite sergilediğini (194), 1991 yılında PON1'in LDL üzerindeki lipid peroksit birikimini azalttığını ileri sürmüştür (194). Mackness, takip eden yıllarda, PON1'in HDL'nin Apo-A1 ve Apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkisini kanıtlamıştır (196).

PON; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan, kalsiyum bağımlı, HDL ile ilişkili bir ester hidrolazdır (189). PON'un, insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan nörotoksik organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizleyerek koruyucu bir role sahip olduğu gösterilmiştir (198). Son 20 yılda yapılan çalışmalar, PON1'in aterosklerotik lezyonlarda ve okside LDL'lerdeki okside kolesterol ve/veya fosfolipidlerin spesifik derivelerini hidroliz ederek ateroskleroza karşı koruyuculuğuna odaklanmıştır (199).

PON1'İN ÖZELLİKLERİ: PON1 354 aminoasitli ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında; paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz enzim aktivitelerine sahip bir ester hidrolazdır (200). PON ve ARE, aynı gen tarafından kodlanan, aktif merkezleri benzer enzimlerdir. Bu nedenle iki ayrı enzim olarak algılanması doğru değildir (201). İnsanlarda karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda tespit edilen PON, paraokson ve diazokson

gibi organofosfatları, somon ve sarin gibi sinir gazı ajanlarını ve fenilasetat gibi aromatik esterleri hidroliz eder. Ayrıca HDL ile ilişkilidir ve antioksidan fonksiyona sahiptir (190).



Şekil 2. PON1 enziminin üç boyutlu yapısı

PON1 kalsiyum bağımlı bir enzimdir (Şekil 2). Kalsiyum, PON1'in hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir. PON1'in aktivite göstermesi için, yapısındaki 5 histidin rezidüsü ve 281. pozisyondaki triptofana ihtiyaç vardır (202). PON1, N terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır. Serum PON1 enziminin büyük bir kısmı, Apo A1 ve Apo J içeren HDL'ye bağlı olarak bulunmaktadır. Fosfolipidlere bağlanma ve stabilizasyonda Apo A1 rol oynar (203).

İnsan PON gen ailesinin, 7. kromozomun uzun kolu q21.3–22.1 lokusunda yerleştiği gösterilen PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere en az üç üyesi bulunmaktadır. Bu genlerde belirgin yapısal benzerlik vardır. Öyle ki PON1, PON2 ve PON3 aminoasit dizilimleri %60 oranında özdeşlik gösterir (198). Bunların arasından en çok araştırılan PON1'dir (199). Plazmada bulunmayan PON2 ve PON3'ün 105. pozisyonda lizin içermediğinden, paraoksonu hidroliz edemedikleri düşünülmektedir (192).

PON1'i 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkan iki genetik polimorfizm etkiler. 192. pozisyondaki glutamin (Q aleli) arginin (R aleli) ile değişince birinci polimorfizm gerçekleşir. Glutamin varlığında PON1 A veya Q Tipi, arginin varlığında ise B veya R Tipi olarak ifade edilir. 55. pozisyondaki metionin (M aleli) lösin (L aleli) ile değişince 2. polimorfizm oluşur. (204). PON1 A-fenotipi düşük paraoksonaz aktivitesine sahip iken, PON1 B-fenotipi yüksek paraoksonaz aktivitesine sahiptir. 192. pozisyondaki değişikliğe bağlı polimorfizm, kişiler arasında görülen PON1 aktivite farklılığının sebebidir. Bu genetik polimorfizmin yansıması olarak toplumda 3 farklı fenotipik dağılım görülür. Bunlardan AA düşük, AB orta, BB ise yüksek PON1 aktivitesini ifade eder (205). Genetik polimorfizm nedeniyle PON1 aktivitesi değişim göstermesine rağmen, ARE'nin aktivitesi bu polimorfizmden etkilenmez. Diğer bir ifade ile PON1, aktivite polimorfizmi göstermeyen ARE aktivitesine de sahiptir (204).

PON ve ARE aktiviteleri sodyum klorür, potasyum klorür ve amonyum klorür gibi çeşitli tuz ilavelerinden etkilenip uyarılır. PON üzerinde en güçlü stimulan etkiyi sodyum klorürün (NaCl) yaptığı gösterilmiştir (206). Ölçüm tamponuna NaCl katmadan (bazal aktivite) ve NaCl katarak (uyarılmış aktivite) PON aktivitesi belirlenmektedir. NaCl ilavesi PON aktivitesinde stimülasyon, ARE aktivitesinde ise inhibisyon oluşturmaktadır (207). NaCl ile stimülasyonun ardından, PON ve ARE'deki değişimin birbirine oranı PON1 fenotipinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (208).

PON1 aktivitesinin genetik polimorfizmin yanısıra yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, sigara içimi, akut faz reaktanları, hormonlar, serum lipid konsantrasyonları, besin içeriği (total lipidler, doymuş yağ asitleri, β karotenler, vitamin C) gibi genetik olmayan faktörler tarafından etkilendiği bilinmektedir (202,209). Yaşlanmayla PON1 seviyesinde bir azalma gerçekleşir. Yaşlılardaki HDL oksidasyonuna duyarlılık muhtemelen bu sebeple oluşmaktadır (210).

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA PON1: PON1'in, HDL ve LDL'nin oksidasyonuna dolayısıyla ateroskleroza karşı koruyucu olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (198-200,209). Koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğu bilinen diyabetes mellitus (DM), hiperkolesterolemi, böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda PON1 düzeyi araştırılmış ve düşük bulunmuştur (211). Diyabetik retinopati ve hipertansiyon hastalarında saptanan düşük serum PON1 aktivitesinin, lipid peroksidasyonuna artmış yatkınlıktan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (211).

Transplantasyon yapılan üremik hastalarda PON1 enzim aktivitesi sağlıklı bireylere göre daha düşüktür (211). Antikardiolipin antikoları pozitif bir grup hastada PON1 aktivitesinin belirgin azaldığı, LDL'ye karşı otoantikoların arttığı gösterilmiştir (212). Antifosfolipid sendromunda PON1 düzeylerindeki değişikliklerin, arteriyel tromboz geliştirme riskinde rol oynadığı öne sürülmektedir (212).

Fish-Eye ve Tangier hastalığı lipoprotein metabolizma bozukluğu sınıfında yer alan hastalıklardır. Serum PON1 enzimini taşıyan HDL kolesterolün %90'ın üzerinde azalması ile karakterize bu hastalıklarda, serum PON1 aktivitesi çok düşük veya dolaşımında saptanamayacak düzeyde tespit edilmiştir (211).

PARAOKSONAZ VE OKSİDATİF AKTİVİTE: Serum HDL düzeyi ile ateroskleroz riski arasındaki negatif ilişki, yıllar boyunca HDL'nin ters yönde kolesterol taşınmasında hız kısıtlayıcı olmasına dayandırılmaktaydı. Ancak araştırmalar, HDL üzerindeki PON1'in hem HDL'yi, hem de LDL'yi oksidasyondan koruyarak antiaterojenik özellik taşıdığını göstermiştir (189).

PON1'in antioksidatif özelliğini açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır (201,204,209). İn vitro şartlarda ortama HDL veya saflaştırılmış PON1 eklendiğinde

lipoprotein oksidasyonunun inhibe olduğu görülmüştür (202). Bununla birlikte PON1'e karşı spesifik inhibitörler varlığında, serbest radikaller tarafından indüklenen HDL oksidasyonunun arttığı görülmüştür (202).

PON1'in antioksidan özelliğinden 284. pozisyondaki serbest sistein sorumludur (213). PON1'in lipoprotein kaynaklı fosfolipid ve kolesterol ester peroksidlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağıını hidroliz edebildiği gösterilmiştir (214). Fosfotidilkolinleri hidroliz edebilmesi yanında, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksidleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeniyle PON1'in peroksidaz benzeri bir aktiviteye sahip olduğu gündeme gelmiştir (208). Ayrıca endotel hücrelerine monosit adezyonunu sağladığı ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı gösterilmiştir (214). H₂O₂ arteriyel duvar hücreleri tarafından aterogenez sırasında üretilen başlıca ROS'dur. Oksidatif stres altında LDL oksidasyonuna neden olarak daha etkili bir ROS'a dönüşür. PON1 bu aşamada peroksidaz benzeri aktivitesiyle H₂O₂'i hidroliz ederek de antiaterojenik etki gösterir (211). Bununla birlikte PON1'in antioksidatif özellik ve etkilerini tam olarak açıklayan mekanizmalar henüz tanımlanamamıştır (202).

MATERYAL VE METOD

3. 1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE PROTOKOLÜ

Bu tek merkezli kontrollü klinik prospektif çalışma, Temmuz 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde muayene edilerek şiddetli akne vulgaris tanısı konup, sistemik izotretinoin tedavisi başlanan, yaşları 18 ile 30 arasında değişen 50 (26 kadın, 24 erkek) hasta üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubunu aynı yaş ve cinsiyetten oluşan 50 sağlıklı gönüllü meydana getirdi. Hasta grubu daha çok öğrencilerden meydana gelirken, kontrol grubunu hastanede çalışan sağlıklı ve gönüllü bireyler oluşturdu. Çalışma için Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Yerel Etik Kurul'una başvuru yapıldı. 15/06/2009 tarih ve 11 nolu kurul toplantı kararı sonrası çalışmaya başlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve gönüllü bireylerden bilgilendirilmiş onay formları alındı.

Çalışma grubuna alınma kriterleri şunlardan oluşuyordu:

- 18 yaş ve üzerinde bulunmak, şiddetli seyir gösteren akne vulgaris hastası olmak
- Akne vulgaris hastalığı için izotretinoin tedavisi planlanmış olmak
- Akne dışında herhangi bir deri, sistemik hastalığı bulunmamak
- Son 1 ay içinde herhangi bir sebeple sistemik ilaç almamış olmak
- Sigara ve alkol kullanmıyor olmak

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri ise aşağıdaki maddeleri içeriyordu:

- Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmamak
- Son 1 ay içinde herhangi bir sebeple sistemik ilaç almamış olmak
- Sigara ve alkol kullanmamak

Hasta ve gönüllüler eşlik eden sistemik hastalık, ilaç, sigara ve alkol kullanımı bakımından ayrıntılı bir sorgulamanın ardından çalışmaya alındı. Hastalara günlük 0,5 mg/kg oral izotretinoin tedavisi başlandı, izotretinoin kullanımı süresince düzenli aylık kontrolleri yapıldı. Bu kontrollerde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), üre, kreatinin, TG,

kolesterol, HDL, LDL, tam kan sayımı tetkikleri çalışıldı. Hasta grubundakilere ayrıca yağdan fakir diyet ve düzenli egzersiz önerilerinde bulunuldu. Hasta grubunda bulunanlardan izotretinoin tedavisinin hemen öncesi ve tedavinin 45. gününde kan örnekleri alındı. İlk kan örneğinin ardından, tedavinin 45. gününe kadar geçen süre zarfında herhangi bir sistemik hastalığı ortaya çıkan, sistemik ilaç alan, izotretinoini düzenli kullanmayan, sigara veya alkol kullanan olgular çalışma kapsamından çıkartıldı. Kontrol grubundan bir kez kan alındı ve AST, ALT, GGT, üre, kreatinin, TG, total kolesterol, HDL, LDL, tam kan sayımından oluşan tetkikler çalışılmadı.

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde, antekübital venden, kan alınacak bölge alkolle silindikten sonra 21 G yeşil uçlu enjektör ile alınarak herhangi bir materyal içermeyen düz biyokimya tüplerine konuldu. Yarım saat bekletilip 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Hemoliz görülen serum örnekleri çalışmaya alınmadı. Örnekler katkısız tüplere alınarak analiz edileceği güne kadar (-)80°C'de soğuma sağlayan derin dondurucuda (Sanyo, Japonya) saklandı. Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinden PON, TSPON, ARE, TAK, TOS ölçümleri yapıp, OSİ değeri hesaplandı.

PON, TSPON, ARE, TAK, TOS Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® (Türkiye) kitleri ile çalışıldı. PON 410 nm, TAK 658 nm, TOS 545 nm'de spektrofotometrik tam otomatik kolorimetrik yöntemle otoanalizatörde (Advia 2400, Amerika Birleşik Devletleri) çalışıldı. TOS değeri TAK değerine bölünerek (TOS/TAK) oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. AST, ALT, GGT, üre, kreatinin, TG, total kolesterol, HDL, LDL değerleri Advia 2400 otoanalizatörde rutin biyokimyasal kit kullanılarak, tam kan sayımı tetkiki ise otomatik kan sayım cihazında (Coulter LH 780 Hematoloji Analizörü, Almanya) çalışıldı.

3. 2. İSTATİSTİK

Verilerin analizi için SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, \pm standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak; nominal değişkenler ise olgu sayısı ve

(%) olarak belirtildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Hasta grubu içerisinde izotretinoin tedavisi öncesine göre tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin meydana gelip gelmediği Bağımlı t-testi ya da Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir korelasyon bulunup bulunmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi. Tüm istatistik hesaplamalarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel bakımdan anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya yaşları 18 ile 30 arasında değişen 26'sı kadın, 24'ü erkek toplam 50 hasta ile yaşları 18 ile 30 arasında değişen, cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer özellik sergileyen 50 sağlıklı, gönüllü birey alınmıştır. Kontrol ve hasta grubu olgularının demografik özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Kontrol ve Hasta Grubu Olgularının Demografik Özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam
Cinsiyet	n % Yaş ort.	n % Yaş ort.	n % Yaş ort.
	(±ss)	(±ss)	(±ss)
Kadın	26 52,0 22.2±3.2	26 52,0 22.2±3.2	52 52,0 22.2±3.2
Erkek	24 48,0 22.2±3,4	24 48,0 22.2±3,4	48 48,0 22.2±3,4
Toplam	50 100 22,2±3,4	50 100 22,2±3,4	100 100 22,2±3,4

ss: standart sapma, n: denek sayısı

Hasta grubuna günlük 0,5 mg/kg dozda sistemik izotretinoin tedavisi verildi. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin 45. gününde kan örnekleri alınarak AST, ALT, GGT, üre, kreatinin, TG, total kolesterol, HDL, LDL, tam kan sayımı, PON, TSPON, ARE, TAK, TOS değerleri çalışıldı. Kontrol grubundan alınan tek kan örneğinden ise sadece PON, TSPON, ARE, TAK, TOS düzeyleri çalışıldı. İzotretinoin tedavisi öncesi elde edilen hasta serumları ve kontrol grubu serumlarında ölçülen PON, TSPON, ARE ve TAK düzeylerinin istatistiksel olarak benzer değerlerde olduğu görüldü (Bonferroni Düzeltmesi; $p>0,025$). Tedavi öncesinde hasta grubunun TOS ve OSİ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel bakımdan anlam ifade edecek şekilde daha düşük bulundu (Mann Whitney U test; $p<0,001$ ve $p<0,001$). İzotretinoin öncesi hasta ve kontrol grubunda laboratuvar değerleri Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. İzotretinoin Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunda Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p
TAK [ortalama±ss]	2,6±0,32	2,6±0,27	0,453
TOS [ortanca (ÇAG)]	15,3 (4,1)	11,8 (3,27)	<0,001
PON[ortanca (ÇAG)]	149,2 (133,58)	88,8 (163,9)	0,572
TSPON [ortanca (ÇAG)]	290,5 (249,0)	212,5 (327,25)	0,366
ARE [ortanca (ÇAG)]	159,5 (35,75)	156,0 (28,25)	0,863
OSİ [ortanca (ÇAG)]	5,8 (16,42)	4,5 (17,60)	<0,001

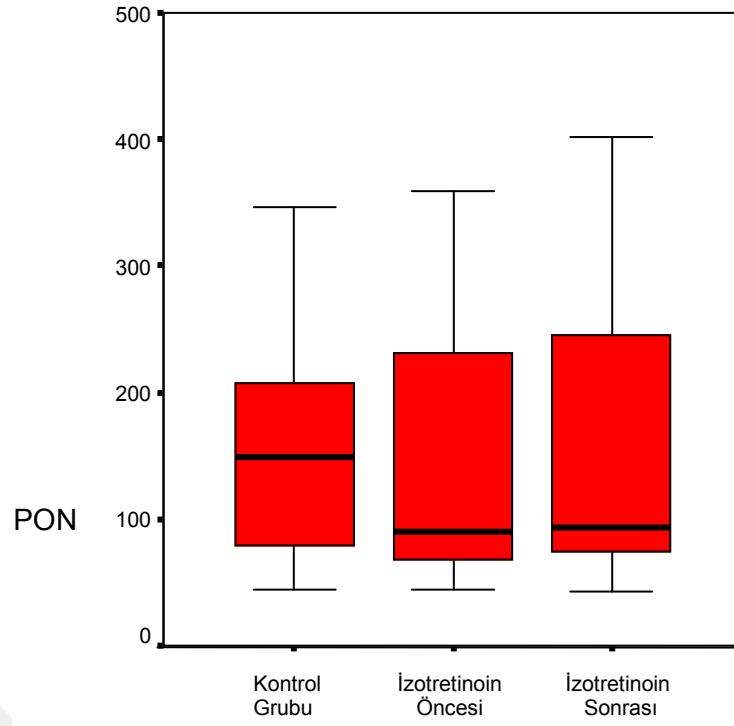
ss: standart sapma, ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik.

Hasta grubunda izotretinoin tedavisi öncesine göre tedavi sonrasında PON, TOS, ARE ölçüm değerleri ve OSİ’de istatistiksel bakımdan anlamlı artış görülürken (sırasıyla p=0,006, p=0,014, p=0,016, p=0,019); TAK ve TSPON ölçüm değerlerinde istatistiksel bir farklılığa rastlanmadı (Bağımlı t-test, Wilcoxon İşaret testi; sırasıyla p=0,308, p=0,224; Tablo 4).

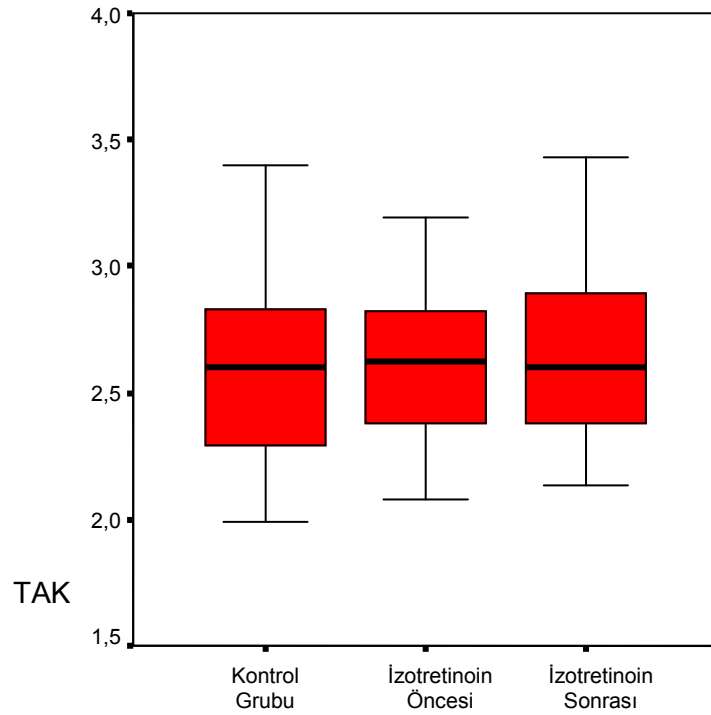
Tablo 4. Hasta Grubunda İzotretinoin Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	İzotretinoin Öncesi	İzotretinoin Sonrası	p
TAK [ortalama±ss]	2,6±0,27	2,6±0,31	0,308
TOS [ortanca (ÇAG)]	11,8 (3,27)	13,1 (5,36)	0,014
PON[ortanca (ÇAG)]	88,8 (163,9)	92,6 (173,21)	0,006
TSPON [ortanca (ÇAG)]	212,5 (327,25)	231,5 (314,75)	0,224
ARE [ortanca (ÇAG)]	156,0 (28,25)	162,0 (17,0)	0,016
OSİ [ortanca (ÇAG)]	4,5 (17,60)	5,1 (14,72)	0,019

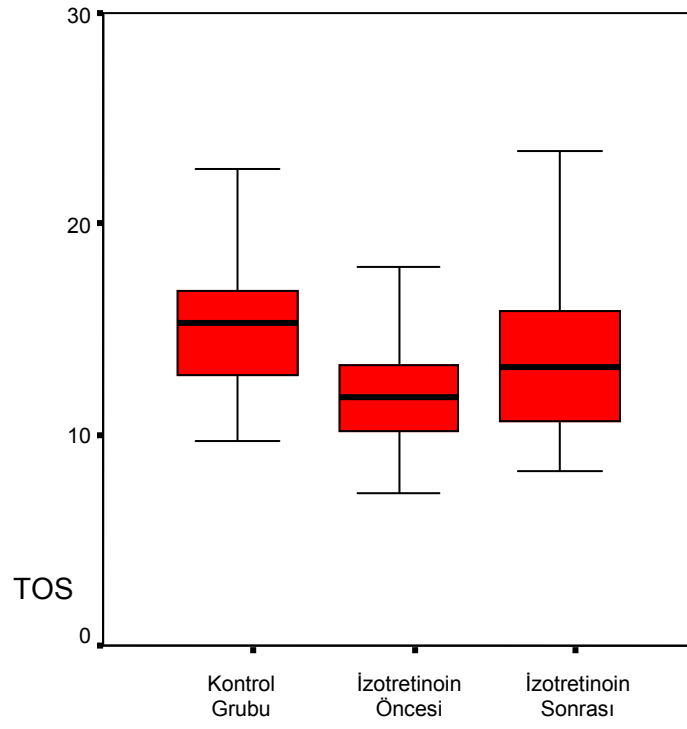
ss: standart sapma, ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik.



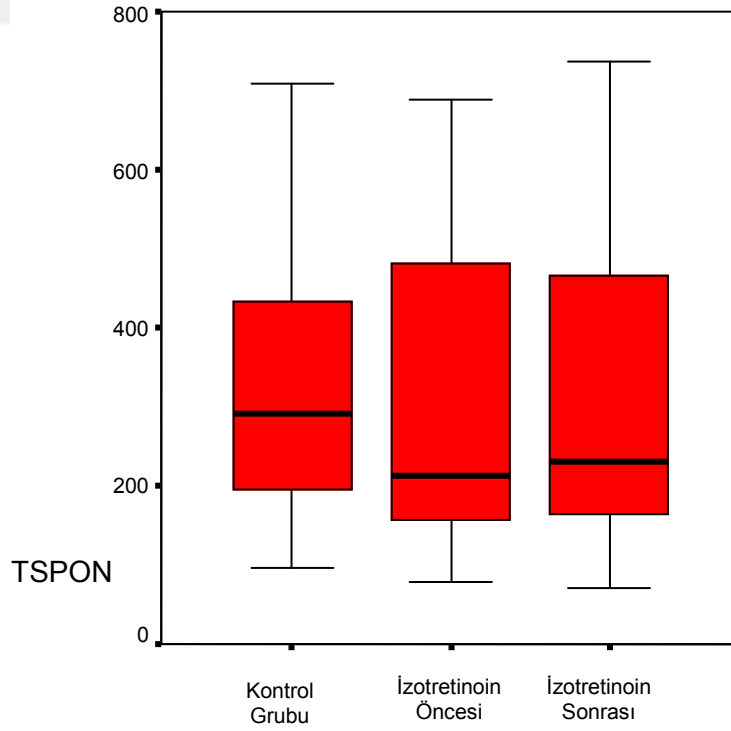
Şekil 3. Kontrol ve Hasta Grubunun İzotretinoin Öncesi ve Sonrası PON Düzeyleri



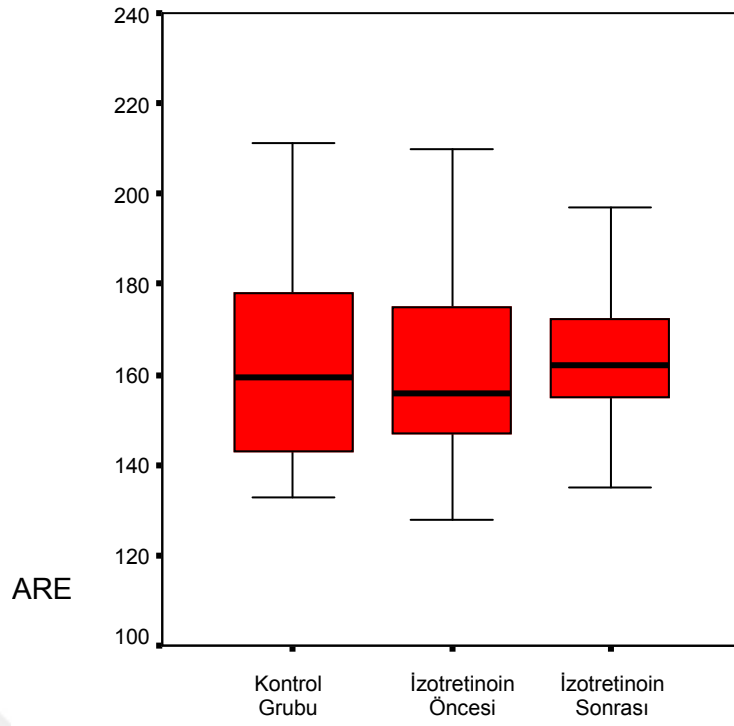
Şekil 4. Kontrol ve Hasta Grubunun İzotretinoin Öncesi ve Sonrası TAK Düzeyleri



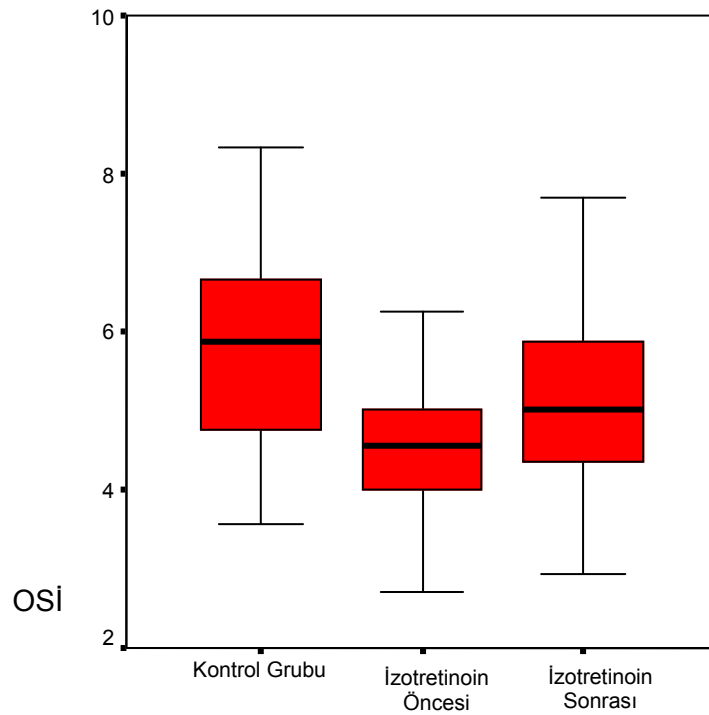
Şekil 5. Kontrol ve Hasta Grubunun İzotretinoin Öncesi ve Sonrası TOS Düzeyleri



Şekil 6. Kontrol ve Hasta Grubunun İzotretinoin Öncesi ve Sonrası TSPON Düzeyleri



Şekil 7. Kontrol ve Hasta Grubunun İzotretinoin Öncesi ve Sonrası ARE Düzeyleri



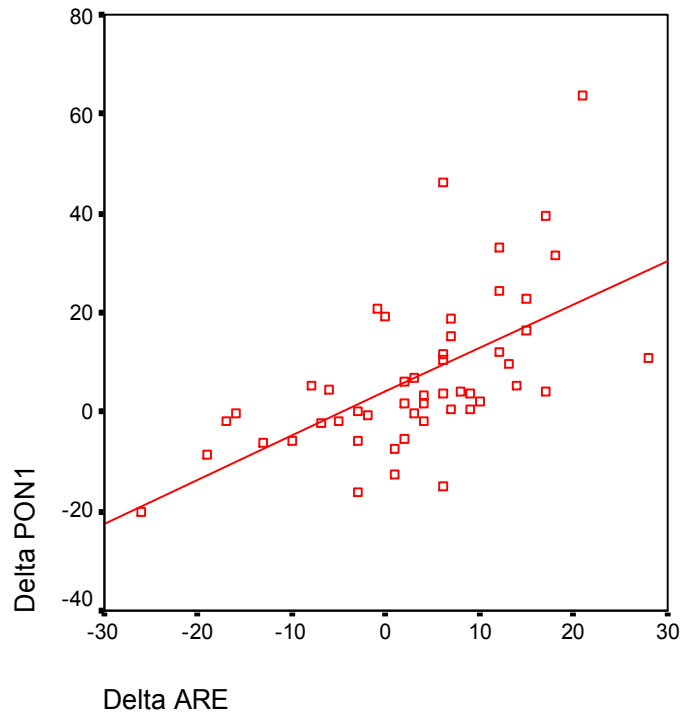
Şekil 8. Kontrol ve Hasta Grubunun İzotretinoin Öncesi ve Sonrası OSI Değerleri

Hasta grubuna bakıldığında, izotretinoin öncesine göre tedavinin 45. gününde PON değerindeki değişim ile sırasıyla; TSPON, ARE ve OSİ'deki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). Ayrıca TSPON ile OSİ'deki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Spearman'ın Korelasyon testi; $p<0,05$; Tablo 5).

Tablo 5. Hasta Grubunda İzotretinoin Öncesine Göre Sonrası Laboratuvar Sonuçlarının İstatistiksel Önem Düzeyleri

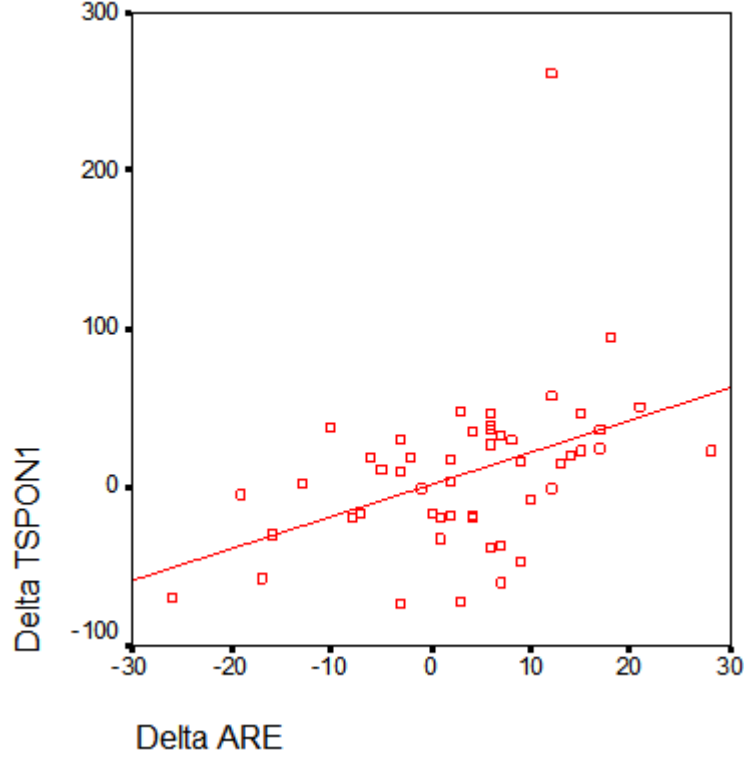
	PON		TAK		TOS		TSPON		ARE	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
TAK	0,150	0,299								
TOS	-0,231	0,107	0,089	0,538						
TSPON	0,577	<0,001	0,154	0,287	-0,044	0,760				
ARE	0,675	<0,001	0,059	0,686	-0,200	0,164	0,468	<0,001		
OSİ	0,322	0,022	0,079	0,585	-0,950	<0,001	0,182	0,205	0,259	0,070

Şekil 8'deki saçılım grafiğinde izotretinoin öncesi ve sonrası PON ve ARE seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.



Şekil 9. PON ve ARE'deki Değişimin İzotretinoin Öncesi ve Sonrasına Göre Saçılım Grafiği

Şekil 9'deki saçılım grafiğinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası TSPON ve ARE seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.



Şekil 10. TSPON ve ARE'deki Değişimin İzotretinoin Öncesi ve Sonrasına Göre Saçılım Grafiği

İzotretinoin tedavisinin 45. gününde alınan kan örneklerinde saptanan PON, TSPON, ARE ve TAK değerleri her ne kadar biraz yükselmiş olsa da, kontrol grubuna göre halen düşük ya da benzer düzeylerde saptanmıştır. Bu benzerlik istatistiksel olarak da bir anlam ifade etmektedir (Bonferroni Düzeltmesi; $p > 0,025$). Aynı şekilde TOS ve OSİ değerleri de istatistiksel olarak anlam ifade edecek şekilde kontrol grubuna göre daha düşük seyretmekteydi (Mann Whitney U test; $p = 0,017$ ve $p = 0,006$; Tablo 6). Bu sonuçlar izotretinoin öncesiyle de paralellik göstermektedir.

Tablo 6. Kontrol Grubu İle İzotretinoin Öncesi ve Sonrası Hasta Grubunun Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	İzotretinoin öncesi	p	İzotretinoin sonrası	p
TAK [ortalama±ss]	2,6±0,32	2,6±0,27	0,453	2,6±0,31	0,285
TOS [ortanca (ÇAG)]	15,3 (4,1)	11,8 (3,27)	<0,001	13,1 (5,36)	0,017
PON[ortanca (ÇAG)]	149,2 (133,58)	88,8 (163,9)	0,572	92,6 (173,21)	0,809
TSPON [ortanca (ÇAG)]	290,5 (249,0)	212,5 (327,25)	0,366	231,5 (314,75)	0,508
ARE [ortanca (ÇAG)]	159,5 (35,75)	156,0 (28,25)	0,863	162,0 (17,0)	0,408
OSİ [ortanca (ÇAG)]	5,8 (16,42)	4,5 (17,60)	<0,001	5,1 (14,72)	0,006

ss: standart sapma, ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik.

Çalışmada kontrol ve hasta grubunda yer alanların PON1 enzimi fenotip dağılımını belirlemek amacıyla, TSPON değerleri ARE'ye oranlandı. Elde edilen sonuçlar Ki kare analizi ile çalışıldı. Kontrol grubu ile akneli grubun izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası TSPON/ARE dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,294 ve p=0,242; Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol ve Hasta Grubunun PON1 Enzimi Fenotipik Dağılımı

Değişkenler	Kontrol	İzotretinoin Öncesi	İzotretinoin Sonrası
AA	24 (%48)	28 (%56)	27 (%54)
AB	22 (%44)	15 (%30)	15 (%30)
BB	4 (%8)	7 (%14)	8 (%16)

AA: düşük aktiviteli homozigotlar, AB: heterozigotlar, BB: yüksek aktiviteli homozigotlar

Hasta grubunda izotretinoin öncesine göre tedavinin 45. gününde ölçülen total kolesterol, LDL, TG düzeylerinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir artış görülürken (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001); HDL düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmedi (p=0,069; Tablo 8).

Tablo 8. Hasta Grubunda İzotretinoin Öncesi ve Sonrası Lipid Profili Değişimi

Değişkenler	İzotretinoin	İzotretinoin	p
	Öncesi	Sonrası	
HDL [ortalama (ÇAG)]	49,6 (16,42)	50,1 (15,15)	0,069
LDL [ortalama±ss]	84,2±19,43	94,3±23,19	<0,001
Trigliserid [ortalama (ÇAG)]	68,0 (47,25)	77,5 (45,50)	<0,001
T-Kol [ortalama±ss]	151,7±23,01	162,8±26,18	<0,001

ss: standart sapma, ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik.

İzotretinoin öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, lipid profillerinden LDL ile TAK ve TSPON değerlerindeki değişimler arasında, HDL'deki değişim ile de PON ve ARE'deki değişimler arasında istatistik bakımından anlamlı korelasyon bulundu (Spearman'ın Korelasyon testi; $p < 0,05$; Tablo 9).

Tablo 9. Hasta Grubunda İzotretinoin Öncesine Göre Sonrası Laboratuvar Sonuçlarının İstatistiksel Önem Düzeyleri

Değişkenler	Kolesterol		LDL		HDL		Trigliserid	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PON	0,046	0,752	-0,051	0,727	0,282	0,047	0,007	0,959
TAK	0,149	0,303	0,282	0,047	-0,151	0,295	-0,068	0,640
TOS	0,147	0,309	0,148	0,305	-0,200	0,163	0,186	0,196
TSPON	-0,198	0,169	-0,296	0,037	0,203	0,157	0,017	0,906
ARE	0,089	0,540	-0,022	0,878	0,327	0,020	0,051	0,726
OSİ	-0,127	0,380	-0,111	0,441	0,172	0,231	-0,178	0,217

TARTIŞMA

Akne vulgaris özellikle adölesan dönemde %80'e kadar ulaşan prevalansı ile dermatolojide sık karşılaşılan hastalıkların başında gelir (4). Hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına karşın kendine güven azlığı, sosyal izolasyon ve vücut imaj algısının bozulması gibi psikolojik etkileşimler yapıp sorun oluşturulabilir (151). Etiyolojisi ve patogenezi çoğu yönleriyle ortaya konmuş olmasına rağmen (2,7,9,11-28), tedavisi halen yoğun ilgi duyulan araştırma konularındandır. Hastalığın patogenezi çok faktörlü olup genetik yatkınlık, sebum üretimi artışı, folliküler epidermal hiperproliferasyon, *P. acnes* ve inflamasyonu içerir (11,15,20,21). Özellikle inflamatuvar süreçteki rolü nedeniyle oksidatif stres de (3,170), akne hastalarında hem hastalığın patogenetik mekanizmalarını yorumlamak, hem de daha etkili çözüm ve tedavi arayışlarının önünü açmak amacıyla çeşitli çalışmalara konu olmuştur (86,87, 93-96). Bu araştırmalarda GSH-Px (86,92,93), CAT (85,86,93,94), G6PD (85,94), SOD (85,86,93-96), MPO (85,94,96), H₂O₂ (2), XO, NO (94) ve MDA (85) gibi oksidatif stres parametreleri çalışılarak, akne patogenezinde oksidatif stresin rolünün nasıl ve ne şekilde gerçekleştiği ortaya konmak istenmiştir.

Biyolojik sistemlerde özellikle inflamatuvar süreçlerdeki oldukça önemli etkileşimleri sebebiyle, oksidatif stres sadece akne değil inflamasyonla seyreden diğer hastalıklarda da her yönüyle araştırılmaktadır (90). PON ve ARE ise, son yıllarda en çok araştırılan antioksidan enzimler arasında yer alır (200,209-212,214). Tıpta koroner arter hastalığından diyabete, hatta Parkinson hastalığına kadar birçok farklı konuda PON ve ARE düzeyleri çalışılmıştır (206,212). Akne vulgaris hastalarındaki oksidatif stres birçok parametre ile araştırılmış olmasına karşın (85,86,92-96), PON ve ARE ile yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Ayrıca akne vulgarisli hastalarda her ne kadar SOD (85,86,93-96), GSH-Px (86,92,93), MPO (85,94,96) gibi anitoksidanlar ve XO, NO (94) gibi oksidanlar araştırılmış olsa da, bu hasta grubunda genel oksidatif durumu gösterebilecek TOS ve TAK düzeyleri konusunda yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.

Şiddetli akne hastalarında hem PON ve ARE, hem de genel oksidatif durumu ortaya koymak ve izotretinoinin oksidatif stresi nasıl etkilediğini belirlemek amacıyla

planlanan bu araştırmada; izotretinoin tedavisinden hemen önce ve tedavinin 45. gününde serum PON, ARE, TAK ve TOS düzeyleri ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca TSPON ve ARE düzeyleri belirlenerek, hastalardaki PON1 enziminin fenotipik dağılımının ortaya konması amaçlandı.

Araştırmada hasta ve kontrol grubunda yer alanların yaşları 18 ile 30 arasında değişiyordu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı birebir benzerdi. Araştırmamız gibi şiddetli akne hastalarını içeren diğer birçok çalışmada da, hasta ve kontrol grubunu benzer özellikteki bireylerin oluşturduğu görülmektedir (85,94-96).

Literatürde bulunan oksidatif stres ile akne ilişkisine yönelik diğer çalışmaların Başak (86), Abdel Fattah (95), Aybey (92), Arıcan (85), Akamatsu (2), Kurutaş (96), Michaëlsson ve Edqvist (97) gibi birçok yazar tarafından ele alındığını ve araştırmamızdan daha farklı parametrelerin çalışıldığını görmekteyiz. Bu araştırmalarda antioksidan özellikteki enzimlerden olan GSH-Px aktivitesi Michaëlsson (97), Aybey (92), Başak (86) ve ark. tarafından çalışılmıştır. Sonuçta aktivitenin azaldığı görülmüştür (86,92,97). Antioksidan özellikteki diğer bir enzim CAT'ın seviyesi Arıcan ve ark. (85) ile Sarıcı ve ark.'nın çalışmasında azalmış (94) ancak Başak ve ark.'nın çalışmasında ise artmış düzeyde saptanmıştır (86). SOD düzeyleri ise Kurutaş (96), Başak (86) ile Sarıcı (94) ve ark.'nın çalışmasında azalmış; Arıcan ve ark.'nın çalışmasında artmış (85), Abdel Fattah ve ark.'nın çalışmasında ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında benzer seviyelerde seyretmiştir (95). G6PD Arıcan ve ark.'nın çalışmasında azalmış olarak tespit edilirken (85), Kurutaş ve ark.'nın çalışmasında MPO düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (96).

Oksidan enzim ve belirteçlerden XO, NO, TBARS, MDA seviyelerinin yükselmesi organizmada oksidatif stresin arttığını gösterir. MDA Arıcan (85) ile Sarıcı ve ark.'nın (94) çalışmasında artmış, Abdel Fattah ve ark.'nın çalışmasında ise kontrol grubundakilerden farklı bulunmamıştır (95). TBARS aktivitesi Başak ve ark.'nın (86), H₂O₂ seviyesi Akamatsu ve ark.'nın (2), NO düzeyleri ile XO aktivitesi de Sarıcı ve ark.'nın (94) çalışmasında artmış olarak saptanmıştır. Bu çalışmaların

sonuçları akne hastalarında, bazı çelişkiler içerse de genel olarak oksidatif stresin arttığını ifade etmektedir.

GSH-Px, peroksitler tarafından oluşturulan oksidatif hasara karşı hücre bütünlüğünü korur ve inflamasyonun azalmasını sağlar. Akne patogenezinde inflamasyon ve anormal keratinosit proliferasyonunun önemine değinen Aybey ve ark. (92), yaptıkları çalışmada akne hastalarında GSH-Px seviyelerini düşük olarak tespit etmişlerdir. Oksidatif stresin arttığını ifade eden bu bulgunun, inflamasyon ve anormal keratinosit proliferasyonuna yol açtığını savunmuşlardır (92).

Akamatsu ve ark. (2) aknenin inflamatuvar bir süreç olduğunu ve özellikle püstül ve kist oluşumuyla seyreden hastalarda nötrofillerden kaynaklanan H₂O₂ seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Araştırmalarında ayrıca inflamatuvar lezyonları bulunan hastalardaki oksidan H₂O₂ seviyelerinin, kontrol grubu ve noninflamatuvar lezyonu bulunanlara göre anlamlı derecede artmış olduğunu saptamışlardır (2).

Aybey ve ark. (92) ile Akamatsu ve ark. (2) gibi akne ve oksidatif stresi araştıran diğer araştırmacılar (85,86,94-96) akne lezyonlarında bulunan nötrofillerin ROS oluşumuna neden olduğunu savunmuştur. Ayrıca akne vulgaris tedavisinde kullanılan topikal ajanlardan BPO gibi ilaçların da oksidatif stresi arttırılabileceği hesaba katılmalıdır (85). Tetrasiklin/minosiklin, eritromisin de subminimal inhibitör konsantrasyonlarda kullanılmalarında dahi, nötrofillerden salınan ROS miktarında kayda değer şekilde azalmaya neden olarak oksidatif stresi azalttığı vurgulanmaktadır (86).

Hastalarını akne şiddetine göre gruplara ayıran Aybey ve ark., GSH-Px seviyelerindeki azalma bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığını görerek azalmanın akne şiddeti ile ilişkisiz olduğunu bildirmiştir (92). Akne şiddeti ile oksidatif stres arasındaki ilişkisizliği bildiren diğer bir çalışma Arıcan ve ark.'na ait olup burada da MDA, SOD, CAT gibi enzim ve belirteç düzeyleriyle akne şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (85). Kurutaş ve ark.'nın araştırmasında SOD düzeyleri ile akne şiddeti arasında herhangi bir korelasyona rastlanmazken (96), Başak ve ark.'nın çalışmasında GSH-Px aktivitesi ile akne şiddeti arasında zayıf bir ilişki kurulabilmiştir (86).

Yukarıda da görüldüğü gibi konuya ilişkin yapılan çalışmalarda, genel olarak akneli hastalarda oksidatif stres artmış olsa da, aknenin şiddeti ile oksidatif stres arasında en azından paralel seyreden bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu araştırma sadece şiddetli akne hastalarını kapsadığı için, hastalığın şiddeti ile oksidatif stres ilişkisine bakılmamıştır.

Araştırmamızda konuya ilişkin daha önceki çalışmaların aksine SOD, CAT, GSH-Px, XO, NO, MDA gibi oksidatif stresi gösteren belirli parametrelerin ölçümü yerine, bu sistemin tüm parametrelerince belirlenen total oksidan seviye ve antioksidan kapasite ölçümü tercih edilmiştir. Bu amaçla hem toplam oksidatif durum (215), hem de antioksidan kapasiteyi (216) güvenli ve otomatik analiz eden bir yöntem kullanılmıştır. Bunu yapmaktaki amacımız, oksidatif sisteme daha genel bir perspektiften bakarak total etkileşimleri ortaya koymak, oksidatif stresin akne patogenezindeki rolünü, bu rolün izotretinoin ile nasıl değişim gösterdiğini anlamak ve yorumlamaktır.

Teorik olarak özellikle şiddetli seyir gösteren aknede, hastalarda inflamasyonla birlikte oksidatif stresin artması ve TAK'ın azalması beklenir. Bu nedenle çalışmamızda, oksidatif stresin kontrol grubunda daha yüksek olduğunu işaret eder şekilde; TAK seviyelerinin her iki grupta benzer, kontrol grubunda ise TOS ve OSİ değerlerinin daha yüksek tespit edilmesi ilginçtir. Akne vulgaris ile oksidatif stres ilişkisini seçilmiş parametreler bazında çalışan diğer bazı çalışmalarda bu bulgumuzu ifade eder tarzda, birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (85,86,95,96). Bunlardan Başak ve ark.'nın (86) çalışmasında CAT'ın, Arıcan ve ark.'nın çalışmasında SOD'un artması (85) dikkat çekicidir. Ayrıca Abdel Fattah ve ark.'nın çalışmasında SOD (95), Kurutaş ve ark.'nın çalışmasında ise MPO seviyeleri (96) kontrol ve hasta grubunda farklılık göstermemiştir.

Araştırmamız neticesinde, oksidatif stresin neden hasta grubunda değil de kontrol grubunda yüksek tespit edilmiş olmasını açıklamak zordur. Bu, hasta ya da kontrol grubunda bulunan bireylerin çalışmaya alınırken, uygulanan kriterlerde bize iletmedikleri bir takım bilgilere bağlı olabileceği gibi; beslenme alışkanlıkları, yaşama ve çalışma koşulları, stres gibi diğer farklı durumlardan da kaynaklanıyor olabilir. Buna karşın, bu bulgu gerçekte de akne şiddetli olsa bile hastalarda oksidatif stresin

artmadığının ve total antioksidan kapasitenin değişmediğinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Diğer yandan Gram (+) *P.acnesin* anaerob özelliği ve oksidatif strese dayanıksız yapısı, hastalarda akne gelişimine eğilim oluşturan yetersiz bir oksidatif stres yanıtına işaret edebilir. Ayrıca akne hastalarında sebum artışından hareketle ve sebum içeriğindeki bir kısmı insana özgü olan skualen gibi lipidlerin peroksidasyonu neticesinde, SOR ve sonuçta TOS ile OSİ’de azalma gerçekleşiyor olabilir. Hasta grubunda düşük saptanan oksidatif stresin, belki de tüm bu faktörlerin etkisinin bir bileşkesi şeklinde ortaya çıkmış olabileceğini söylemek de mümkündür. Bu durumun net bir şekilde ortaya konması için beslenme alışkanlıkları, çalışma koşulları, uyku düzeni, hijyenik faktörler gibi unsurların daha homojen dağıldığı, geniş hasta serilerinde çalışılması ve bu çalışmaların da in vitro araştırmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Araştırmamızın ana hedeflerinden biri de sistemik izotretinoinin akne hastalarında oksidatif durumu hangi yönde etkilediğini ortaya koymaktı. Bu hedefi gerçekleştirmeye yönelik olarak, ilacın etkinliğinin yerleşmiş olması beklenen 6. haftada hasta grubunda başlangıçtaki parametreler yeniden çalışılmıştır. Mevcut olan değerler, tedavi öncesi ve kontrol grubundan elde edilenlerle karşılaştırılmıştır. Literatürde benzer şekilde akne tedavisinde kullanılan ilaçların oksidatif stres üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan Akamatsu’nun minosiklini (2), Sultana’nın BPO’yu (174), Georgala’nın izotretinoini (6) araştırdığı çalışmalarda, akne hastalarında oksidatif stres ve bu ilaçların oksidatif stres üzerindeki etkisinin ortaya konmaya çalışıldığını görmekteyiz.

İzotretinoin ve diğer retinoidlerin oksidatif stres ile ilişkisini araştıran çoğu in vitro ya da hayvan deneyi olan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (168-174). Bunlardan elde edilen veriler, izotretinoinin akne hastalarında ya da canlı sistemlerde oksidatif stresi hangi yönde etkilendiğine dair bir fikir birliği oluşturmamıştır (168-174).

Bu araştırmada izotretinoin tedavisi ile PON, ARE, TOS, OSİ değerlerinin istatistiksel bakımdan anlam ifade edecek şekilde artmış olduğu görülmüştür. Buna karşılık TAK ve TSPON düzeylerinde bir değişiklik meydana gelmemiştir. Hasta grubunda izotretinoin sonrası TOS ve OSİ’nin yükselmesi ilaçla birlikte oksidatif

streste bir artış olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda izotretinoin sonrası PON ve ARE enzimlerinin seviyelerinin yükselmesi, organizmada artan oksidatif strese bir yanıt ve normalleşme çabası olarak yorumlanabilir. Bu bağlamda, ilaçla birlikte kolesterol yüksekliği ile belirebilecek olan ateroskleroza karşı korunma çabası olarak düşünülebilir.

Retinoidlerin oksidatif stres ile ilişkisini inceleyen çalışmalardan Furuke ve ark.'nın yaptığı iki ayrı çalışmada, izotretinoinin proliferasyon ve diferansiyasyonu engellediği, apoptozu indüklediği gösterilmiştir (168,175). Bunlardan birinde, bu etkinliklerini oksidatif sistem üzerinden gerçekleştirdiklerini gösteren deliller ortaya konmuş (168); diğerinde ise, izotretinoinin ROI'yi yok ederek organizmayı oksidatif strese karşı koruyan Trx/TrxR sistemini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (175). Diğer yandan Vora ve ark. (182), izotretinoinin fagositoz artışına ve insan endotelial hücrelerinde ROI yapımına yol açarak peroksit oluşumuna neden olduğu, dolayısıyla oksidatif stresi arttırdığını belirtmiştir (182). İlginç bir şekilde, bu peroksit artışı antioksidanlardan GSH düzeylerinde bir azalma yapmamıştır (168).

İzotretinoinin sebasöz lipidler üzerindeki inhibitör etkisi her ne kadar spesifik reseptörler aracılığıyla sağlansa da (140), apoptoz yapıcı etkisinin bu reseptörlerden bağımsız şekilde gerçekleştiği kabul edilir (135). Apoptozun indüklenmesinde intrasellüler oksidatif stresin daha etkili olduğu düşünülmektedir (168). HTLV-1 ile enfekte T hücrelerinde yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin artması ile birlikte hücrelerde apoptozun indüklenmesi bu görüşü desteklemektedir (168). Diğer yandan, başka bir nonaromatik retinoid yapısına sahip olan fenretinidin ROS'u artırarak apoptozu indüklediği bir çalışmada gösterilmiştir (217). Ayrıca retinoid ilişkili bir molekül olan AG 193198'in de, retinoid reseptörlerinden bağımsız bir mekanizmayla apoptozu indükleyip, pankreatik kanser hücrelerinin sayısını azalttığı görülmüştür (218). Retinoidlere özgü bu özellikler dikkate alındığında, izotretinoinin de farklı bir mekanizma ile apoptozu indükleyebileceği düşünülmektedir (135).

Bu çalışmada elde edilen verilere göre izotretinoin kullanımının oksidatif stresi arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. İzotretinoinin sağlamış olduğu sebostatik etkinin geçici olması muhtemel bir reseptör aracılıklı mekanizmadan ziyade, sebositlerde oksidatif stresle indüklenen apoptozla gerçekleşebileceğini söylemek mümkün

olabilir. Bu apoptotik sürecin başlama ve devamında izotretinoinle artan oksidatif stresin rolü bulunduğunu düşünmek abartılı olmayabilir. Bu düşüncelerin de ileri düzeyde yapılan ve histolojik bulgularla desteklenen çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

İzotretinoin ve oksidatif stres ilişkisiyle belirlenen alanlardan birisi de, ilacın özellikle teratojenik yan etkisidir. İzotretinoinin bu yan etkisini oluştururken, prostoglandin sentetaz tarafından sitotoksik potansiyele sahip peroksil serbest radikale metabolize olduğu kabul edilmiştir (171). Bu, geri dönüşümsüz bir prostoglandin sentetaz inhibitörü ASA verilen farelerde teratojenik etkinin azalması ile gösterilmiştir (171). Ayrıca bu bulgu, antioksidan özellikteki MT'nin indükleyicisi çinkonun gebe farelere verilmesi ile teratojenik etkilerin azalmasının gözlemlendiği bir başka çalışmayla da desteklenmiştir (172).

Öte yandan, izotretinoinin antioksidan özelliğinin yanında, antimutajenik ve antikanserojenik etkileri bulunduğunu savunan araştırmacılar da vardır (169,173,174). Bohne ve ark. (169) izotretinoinin O₂⁻'ye karşı antioksidan aktivite gösterdiğini EPR tekniğini kullanarak göstermişlerdir. Datta ve ark. da (173), fare mezangiyal hücrelerinde oksidatif moleküllerden NO'ya bağlı sitotoksitenin engellenmesinde izotretinoinin etkili bir ajan olduğunu bildirmişlerdir (173). Sultana ve ark. ise fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, izotretinoin verilmesinin ardından GSH, GSH metabolize eden enzimler (GSH-Px, GST, GSHR), CAT, G6PD, XO ve quinone reduktaz gibi bazı antioksidan özellikteki enzimlerin arttığını ispat etmişlerdir (174).

Bu çalışma gibi izotretinoinin yaptığı oksidatif hasarı araştırmaya yönelik planlanan ve kontrol grubu da içeren tek çalışmada, Georgala ve ark. 8-OHdG ile TAK seviyelerini ölçmüşlerdir. İzotretinoinin DNA'daki yaptığı oksidatif hasarı gösteren 8-OHdG düzeylerini yüksek saptayan araştırmacılar, ilacın oksidatif stresi indüklediğini savunmuşlardır (6). Her iki çalışmada da izotretinoinin oksidatif stresi arttırdığı sonucuna ulaşılması kayda değer bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Bu araştırmada oksidatif stresin arttığına işaret eden TOS ve OSİ, Georgala ve ark.'nın çalışmasında ise 8-OHdG düzeylerinde yükselme saptanmıştır.

Her iki çalışma TAK yönünden karşılaştırıldığında, Georgala ve ark.'nın çalışmasında izotretinoinle TAK seviyelerinde yükselme görülürken, bu çalışmada böyle bir artış görülmemiştir. Bu farklılık her iki çalışmadaki ölçüm metodlarından (bu çalışmada Erel'in, Georgala ve ark. çalışmasında ise Miller'in yöntemi kullanılmıştır) kaynaklanmış olabilir. Diğer yandan Georgala ve ark.'nın da belirttiği gibi, bu yükseklik kas ve karaciğer enzimlerinin artışına bağlanabilir. Araştırmamızda Georgala ve ark.'ndan farklı olarak, izotretinoin sonrası transaminaz düzeylerinde farklılık görülmemiş ve kas enzimlerine de bakılmamıştır. TAK'ın düşmesi oksidatif stresin artmış olduğuna işaret etmekle birlikte, tek başına bu sonuca ulaşmak için yeterli değildir. Bu çalışmada TAK'ın değişiklik göstermemesi, Georgala ve ark.'nın çalışmasında ise yükselmesi bu düşüncemizi doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda izotretinoin tedavisinden sonra da, hasta grubunun değerleri kontrol grubununkilerle karşılaştırılmıştır. Dikkatle incelendiğinde, izotretinoin kullanımından önce düşük olan değerlerin sonrasında da düşük ya da benzer düzeylerde olduğu, ancak TOS ve OSİ değerlerinin bir miktar artarak kontrol grubunda ölçülen seviyelere yaklaştığı görüldü. Bu durum izotretinoin kullanımı ile birlikte içinde çeşitli lipidler içeren sebum yapımının da azalmasıyla açıklanabilir. Oksidasyona uğrayarak organizmadaki SOR bağlayan lipidlerin yapımındaki azalma, serbest kalan oksijen radikallerinin artmasına, sonuçta bu çalışmada TOS ve OSİ ile temsil edilen oksidatif stres parametrelerinin bir miktar artıp, normale yani kontrol grubundaki normal değerlere erişme çabası şeklinde de yorumlanabilir. Bu düşüncelerimizin de daha geniş hasta serilerinde yapılacak ya da ileri düzey invitro ve invivo laboratuvar araştırmaları desteklenmesi gereklidir.

Hasta ve kontrol grubunda PON1 enziminin fenotipik dağılımını belirlemek amacıyla yapılan analizler (TSPON aktivitesi/ARE aktivitesi) sonucunda en fazla AA, sonra AB, en az da BB fenotipi tespit edildi. Fenotipik dağılım açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanılmamıştır (Tablo 7). Normal populasyonda da dağılımın benzer şekilde olduğu bildirilmiştir (211). Bu bulgulardan hareketle, akne hastalarında PON1 enziminin fenotipik dağılımının normal populasyondan farklı olmadığı; PON1 aktivitesindeki fenotipik varyasyonun akne vulgaris oluşumunda herhangi bir etkisinin bulunmadığını söylemek mümkündür.

Retinoidlerin genel yan etkinlikleri arasında sıkça karşılaşıldığı ve bu araştırmada da beklenildiği gibi; hasta grubunda tedavi sonrası total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlam ifade edecek şekilde yükselmiştir. İzotretinoin tedavisi altında hastaların %25'e yakın kısmında HDL'de azalma görüleceği kabul edilir (134). Ancak araştırmamızda bu beklentinin aksine izotretinoin kullanımı ile HDL düzeylerinde azalma dikkat çekmemiştir. Bu durum polikliniğimizde hastalara genel koruyucu önlemler olarak önerilen diyet ve egzersizle ilişkili olabileceği gibi, farkında olmadığımız başka faktörlere bağlı da gelişmiş olabilir. Bu konunun da ileride yapılacak çalışmalarla açığa çıkarılması gerekmektedir.

PON1, HDL'deki fosfolipidlere bağlı olarak bulunan ve HDL'yi oksidasyondan koruyan bir antioksidan enzimdir (211). HDL düzeyinde bir azalmayla birlikte PON1 miktarının, dolayısıyla da aktivitesinin de azalması beklenir. Araştırmamızda izotretinoin kullanımıyla HDL düzeylerinde anlamlı bir değişim olmamasına karşın, PON ve ARE aktivitesinde anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. Mevcut bulgulara göre HDL düzeylerinden bağımsız bir şekilde ortaya çıkmış olan bu artışın sebebi anlaşılamadı. PON ve ARE aktivitelerindeki artış izotretinoinin direkt etkisiyle ya da lipid profili değişiklikleri ardından gelişen dolaylı bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşmiş olabilir. Bu düşüncemizin de in vitro ya da in vivo şartlarda yapılacak başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

PON1'in oksitlenmiş fosfolipidler ile lipid peroksit ürünlerini hidroliz ederek HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyan ana molekül olduğu bilinmektedir. PON1'in aktivitesi birçok hastalıkta araştırılmıştır (209-211,214,219). Koroner arter hastalığı (219), pulmoner tüberkülozu bulunanlarda (220), diyabetiklerde (214) PON1 seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.

Günümüze kadar konuya ilişkin yapılan araştırmaların çoğunda PON1'in antioksidan özelliği antiaterojenik olmasıyla ilişkilendirilmiş, dolayısıyla çalışılan hastalıkların genelde aterosklerozis ile bağlantısı araştırılmıştır (211,214,220). Örneğin pulmoner tüberkülozda (220) ve diyabette (214) PON1 düzeylerinin düşük olması nedeniyle hastaların aterosklerozis gelişimine yatkın oldukları ifade edilmiştir.

Bu araştırmada kontrol grubuyla hasta grubunun izotretinoin öncesi ve tedavinin 45. gününde alınan kan örneklerinde, PON ve ARE aktiviteleri karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Buna karşın, izotretinoin kullanımı ile hasta grubunda llen PON ve ARE düzeylerinde istatikselsel olarak anlamlı yükselme tespit edilmiştir. Dolayısıyla, PON ve ARE aktivitesinin izotretinoin ile arttığı kabul edilebilir. Bu düşüncenin geçerli olması durumunda, izotretinoinin aterosklerozis gelişimine yol açabilecek hiperlipidemik yan etkileri yanında, PON ve ARE seviyelerinde yaptığı yükselme ile antiaterojenik bir etkiye de sahip olduğu söylenebilir. Bu, daha önce literatürde ele alınmamış, yeni ve heyecan verici bir konudur.

Literatürde gerek A vitamini, gerekse türevi olan retinoidlerin kullanımı ile, PON ve ARE ilişkisini ortaya koyan bir çalışmaya ya da bilgiye rastlamadık. Bu anlamda, çalışmamızdan elde edilen verilerin ve bu verilerden elde edilen yorumların bir ilk olduğu kanaatindeyiz. Bu bulguların, aynı konuyu içeren daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. *P acnes*, sebum artışı, diyet, sigara, hormonlar, inflamasyon gibi birçok faktör akne etiyopatogenezinde suçlanmıştır. Bununla birlikte son yıllarda birçok hastalığın patogenezinde araştırılan oksidatif stres, araştırmacıları bu konuyu da irdelemeye yönlendirmiştir. Oral izotretinoin ise şiddetli akne tedavisinde tüm etiyopatogenetik faktörlere etki ettiği kabul edilen tek ilaçtır. Hem akne hastalarında oksidatif stresin durumu, hem de izotretinoin tedavisinin buna etkisini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada:

- a) Yaşları 18 ile 30 arasında değişen ve izotretinoin tedavisi alan 50 hasta (26 kadın, 24 erkek), yaş ve cinsiyet bakımından birebir benzer sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.
- b) Hasta ve kontrol grubundaki bireyleri, aknenin sık görüldüğü yaş grubu olan genç erişkinler oluşturmuştur.
- c) Serumda çalışılan oksidatif stres parametrelerinden PON, TSPON, ARE ve TAK düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel farklılığa rastlanmadı ($p>0,025$).
- d) Hasta grubunun TOS ve OSİ değerleri daha düşük seviyelerdeydi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Bu, şiddetli akne hastalarında oksidatif stresin azaldığını düşündürmektedir. Ayrıca literatürde farklı parametrelerin ölçümüne dayalı bazı araştırmalarla uyumla birlikte, akneli hastalarda oksidatif stresin daha yüksek olacağı kabulüne uymamaktadır. Bu konuda kesin bir yargıya varmak için daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
- e) Hasta grubuna 0,5 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi verilmiştir. Hasta grubunun izotretinoin öncesi ve 45. gününde elde edilen değerler birbirleriyle karşılaştırıldığında PON, TOS, ARE ölçüm değerleri ve OSİ'de artış görülürken (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,014$, $p=0,016$, $p=0,019$) TAK ve TSPON değerlerinde istatistiksel bir farklılığa rastlanmamıştır (sırasıyla $p=0,308$, $p=0,224$).
- f) İzotretinoin tedavisi sonrasında, hasta grubu tekrar kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tedaviden sonra saptanan PON, TSPON, ARE ve TAK

seviyeleri kontrol grubununkilerden farksız ($p>0,025$), TOS ve OSİ değerlerinin ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0,017$ ve $p=0,006$).

- g) Hasta grubunda izotretinoinle birlikte artmış olan TOS ve OSİ değerleri, ilacın hastalarda oksidatif stresi yükselttiğini düşündürmektedir. ARE ve PON aktivitelerindeki artış ise, ilacın hiperkolesterolemi gibi aterosklerotik risk oluşturabilecek yan etkilerine karşın, aynı zamanda antiaterojenik bir aktivite de sergilediğini düşündürmektedir.
- h) Hasta ve kontrol grubunda PON1 enziminin fenotipik dağılımı, akne hastalarındaki dağılımın normal popülasyondan farklı olmadığını ortaya koymuştur. Hastalığın patogeneğinde PON1 aktivitesindeki fenotipik varyasyonun etkili olmayacağı kanaatine varılmıştır.
- i) Hasta grubunda izotretinoin öncesine göre tedavinin 45. gününde ölçülen total kolesterol, LDL, TG düzeylerinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir artış görülürken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), HDL düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,069$).
- j) İzotretinoinle hasta grubunda anlamlı HDL değişikliği olmamasına karşın, istatistiksel bakımdan da anlam ifade eder şekilde PON ve ARE aktivitelerinde artış olması, izotretinoinin bir şekilde bu enzim aktivitelerini arttırarak antiaterojenik etkinlik sağladığı kanısını doğrulamıştır.

KAYNAKLAR

1. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the Sebaceous Glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox NH, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2004. p. 43.15-55.
2. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol*. 2003 May;42(5):366-9.
3. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: K Wolf, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2007. p. 690-736.
4. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006 Jan;4(1):8-9.
5. Merritt B, Burkhart CN, Morrell DS. Use of isotretinoin for acne vulgaris. *Pediatr Ann*. 2009 Jun;38(6):311-20.
6. Georgala S, Papassotiriou I, Georgala C, Demetriou E, et al. Isotretinoin therapy induces DNA oxidative damage. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1178-82.
7. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*. 2003;206(1):7-10.
8. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol*. 2001 Aug;145(2):274-9.
9. Krakowski AC, Eichenfield LF. Pediatric acne: clinical presentations, evaluation, and management. *J Drugs Dermatol*. 2007 Jun;6(6):589-93.
10. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):56-9.
11. Bhambri S, Del Rosso JQ, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol*. 2009 Jul;8(7):615-8.
12. Cook-Bolden FE. Clinical presentation and diagnosis of acne: patient-centric considerations. *Cutis*. 2008 Aug;82(2 Suppl 1):4-8.
13. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008 Aug;21(4):171-6.

14. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009 Oct;18(10):833-41.
15. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009 Oct;18(10):821-32. Epub 2009 Jun 23.
16. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):345-52.
17. Elsaie ML, Choudhary S, Kammer JN. New insights into adolescent acne. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Dec;144(6):645-62.
18. Wang KC, Zane LT. Recent advances in acne vulgaris research: insights and clinical implications. *Adv Dermatol*. 2008;24:197-209.
19. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*. 2007 Nov;46(11):1188-91.
20. Knor T. The pathogenesis of acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005;13(1):44-9.
21. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005 Feb;14(2):143-52.
22. Burkhart CN, Gottwald L. Assessment of etiologic agents in acne pathogenesis. *Skinmed*. 2003 Jul-Aug;2(4):222-8.
23. Harper JC, Thiboutot DM. Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol*. 2003;19:1-10.
24. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(4):241-8.
25. Lee DJ, Van Dyke GS, Kim J. Update on pathogenesis and treatment of acne. *Curr Opin Pediatr*. 2003 Aug;15(4):405-10.
26. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2136-41.
27. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22(5):360-6.

28. Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch.* 1971;242(1):12-29.
29. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science.* 2004 Jul 30;305(5684):671-3.
30. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002 Aug 1;169(3):1535-41.
31. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006 Jul;8(8):2195-205.
32. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* 2005 May;124(5):931-8.
33. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 May 14;99(10):7148-53.
34. Slominski A, Ermak G, Mazurkiewicz JE, Baker J, et al. Characterization of corticotropin-releasing hormone (CRH) in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):1020-4.
35. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne: a twin study. *Br J Dermatol.* 1988 Mar;118(3):393-6.
36. Rigopoulos D, Gregoriou S, Ifandi A, Efstathiou G, et al. Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school Greek pupils. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Jul;21(6):806-10.
37. El-Akawi Z, Abdel-Latif Nemr N, Abdul-Razzak K, Al-Aboosi M. Factors believed by Jordanian acne patients to affect their acne condition. *East Mediterr Health J.* 2006 Nov;12(6):840-6.
38. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001 May;42(2):98-101.
39. Blau S, Kanof NB. Acne. From pimple to pit. *N Y State J Med.* 1965 Feb 1;65:417-24.

40. Danby FW. Acne and diet. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jan;135(1):9-11.
41. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract*. 2005 Feb;22(1):62-70.
42. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):207-14.
43. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):787-93.
44. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J*. 2006 May 30;12(4):1.
45. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, et al. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jul;86(1):107-15.
46. 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 Apr;50(1):41-52. Epub 2008 Jan 4.
47. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, et al. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):819-23.
48. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009 Apr;48(4):339-47.
49. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, et al. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology*. 2006;212(2):145-9.
50. Palatsi R, Oikarinen A. Hormonal analysis and delayed hypersensitivity reactions in identical twins with severe acne. *Acta Derm Venereol*. 1979;59(2):157-60.
51. Gonzalez T, Gantes M, Bustabad S, Diaz-Flores L. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. *J Rheumatol*. 1985 Apr;12(2):389-91.
52. Darley CR, Currey HL, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. *J R Soc Med*. 1984 Apr;77(4):328-30.

53. Friedman GD. Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris. *Acta Genet Med Gemellol.* 1984;33(3):487-95.
54. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* 2002 Dec;119(6):1317-22.
55. Kirk K M, Evans D M, Farthing B, Martin N G. Genetic and Enviromental Influences on Acne in Adolescent Twins. *Twin Res* 2001: 4: 190.
56. Bekaert C, Song M, Delvigne A. Acne neonatorum and familial hyperandrogenism. *Dermatology.* 1998;196(4):453-4.
57. Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, et al. (1998) Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol* 48:209-215.
58. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, et al. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol.* 1986 Dec;87(6):733-6.
59. Evans DM, Kirk KM, Nyholt DR, Novac C, et al. Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br J Dermatol.* 2005 Mar;152(3):579-81.
60. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, et al. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001 Jul;145(1):100-4.
61. Chuh AA, Zawar V, Wong WC, Lee A. The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: a retrospective case-control study in primary care settings. *Clin Exp Dermatol.* 2004 Nov;29(6):597-9.
62. Jemec GB, Linneberg A, Nielsen NH, Frølund L, et al. Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? a population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. *Dermatology.* 2002;204(3):179-84.
63. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol.* 2005 Mar 24;5:2.
64. Mills CM, Peters TJ, Finlay AY. Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol.* 1993 Mar;18(2):100-1.
65. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Mar;21(3):326-33.

66. Ijzerman RG, Serne EH, van Weissenbruch MM, de Jongh RT, et al. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Mar;104(3):247-52.
67. Hijová E, Kuchta M, Petrášová D. Smokers-vitamin C-hypercholesterolaemia. *Cent Eur J Public Health*. 2002 Jun;10(1-2):29-31.
68. Knuutinen A, Kokkonen N, Risteli J, Vähäkangas K, et al. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146(4):588-94.
69. Towler J. Cigarette smoking and its effects on wound healing. *J Wound Care*. 2000 Mar;9(3):100-4.
70. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol*. 1998 Mar 15;83(1-2):148-56.
71. Tithof PK, Elgayyar M, Cho Y, Guan W, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause endothelial cell apoptosis by a phospholipase A2-dependent mechanism. *FASEB J*. 2002 Sep;16(11):1463-4.
72. Motley RJ, Rhodes J, Ford GA, Wilkinson SP, et al. Time relationships between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis. *Digestion*. 1987;37(2):125-7.
73. Mills CM, Marks R. Environmental factors influencing rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Mar;21(2):172-3.
74. Sullivan TP, Elgart GW, Kirsner RS. Pemphigus and smoking. *Int J Dermatol*. 2002 Aug;41(8):528-30.
75. Axéll T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res*. 1985 Jun;93(3):239-42.
76. Rasmussen JE, Smith SB. Patient concepts and misconceptions about acne. *Arch Dermatol*. 1983 Jul;119(7):570-2.
77. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol*. 2003 Jul;139(7):897-900.
78. Shalita AR. Treatment of refractory acne. *Dermatology* 1980;3:23-24.
79. Sulzberger NB, Zaidens SH. Psychogenic factors in dermatologic disorders. *Med Clin North Am* 32:669-85 (1948).

80. Lee SW, Tsou AP, Chan H, Thomas J, et al. Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 beta gene and decrease the stability of interleukin 1 beta mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Feb;85(4):1204-8.
81. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*. 2001 Mar;34(1):29-40.
82. O'Sullivan RL, Lipper G, Lerner EA. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin. *Arch Dermatol*. 1998 Nov;134(11):1431-5.
83. Farber EM, Lanigan SW, Boer J. The role of cutaneous sensory nerves in the maintenance of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1990 Jul-Aug;29(6):418-20.
84. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, et al. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 May;56(5):450-6.
85. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm*. 2005 Dec 14;2005(6):380-4.
86. Basak PY, Gultekin F, Kilinc I. The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol*. 2001 Mar;28(3):123-7.
87. Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 1994 Jan;65(1):27-33.
88. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr*. 1996 Jun;63(6):985S-990S.
89. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*. 2007;2(2):219-36.
90. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994 Sep 10;344(8924):721-4.
91. Kelekçi S. Henoch-Schönlein Vaskülitli Çocuklarda Oksidasyon ve Antioksidan Kapasite. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
92. Aybey B, Ergenekon G, Hekim N, Yarat A, et al. Glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme levels of patients with acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Nov;19(6):766-7.
93. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Nov;17(6):663-9.

94. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, et al. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Nov 23.
95. Abdel Fattah NS, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1086-91.
96. Kurutas EB, Arican O, Sasmaz S. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2005 Jun;14(2):39-42.
97. Michaëlsson G, Edqvist LE. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in acne vulgaris and the effect of selenium and vitamin E treatment. *Acta Derm Venereol*. 1984;64(1):9-14.
98. Michaëlsson G. Decreased concentration of selenium in whole blood and plasma in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(1):92.
99. Puhvel SM, Sakamoto M. The chemoattractant properties of comedonal components. *J Invest Dermatol*. 1978 Nov;71(5):324-9.
100. Webster GF, Leyden JJ, Tsai CC, Baehni P, et al. Polymorphonuclear leukocyte lysosomal release in response to *Propionibacterium acnes* in vitro and its enhancement by sera from inflammatory acne patients. *J Invest Dermatol*. 1980 Jun;74(6):398-401.
101. Webster GF, Kligman AM. A method for the assay of inflammatory mediators in follicular casts. *J Invest Dermatol*. 1979 Oct;73(4):266-8.
102. McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med*. 1978 Jul;89(1):122-7.
103. Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, Obinger C. Myeloperoxidase: a target for new drug development? *Br J Pharmacol*. 2007 Nov;152(6):838-54.
104. Tandoğan B, Ulusu N. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz: moleküler özellikleri ve klinik önemi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:13-18.
105. Ono T, Tsuruta R, Fujita M, Aki HS, et al. Xanthine oxidase is one of the major sources of superoxide anion radicals in blood after reperfusion in rats with forebrain ischemia/reperfusion. *Brain Res*. 2009 Dec 11;1305:158-67.
106. George J, Struthers A. The role of urate and xanthine oxidase in vascular oxidative stress: future directions. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:799-803.
107. Gross SS, Wolin MS. Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:737-69.

108. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, Katsambas AD. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol*. 2009 Jul-Aug;26(4):373-80.
109. Tom WL, Fallon Friedlander S. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008 Sep;47(7):639-51.
110. Alakloby OM, Bukhari IA, Awary BH, Al-Wunais KM. Acne neonatorum in the eastern Saudi Arabia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 May-Jun;74(3):298.
111. Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, Khammari A, et al. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol*. 2008 Jul-Aug;25(4):434-8.
112. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther*. 2006 Jul-Aug;19(4):202-9.
113. Tom WL, Barrio VR. New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Aug;20(4):436-40.
114. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):297-300.
115. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997 Jan;136(1):66-70.
116. Federman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Manag Care*. 2000 Jan;6(1):78-87.
117. Ayer J, Burrows N. Acne: more than skin deep. *Postgrad Med J*. 2006 Aug;82(970):500-6.
118. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*. 2004 Jan-Feb;14(1):4-12.
119. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2008 May-Jun;21(3):187-95.
120. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):395-403.
121. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*. 2006 Sep-Oct;19(5):272-9.

122. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther*. 2008 Mar-Apr;21(2):86-95.
123. Layton AM, Eady EA. Benzoyl peroxide and adapalene fixed combination: a novel agent for acne. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):971-6.
124. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, Rosoph LA, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):1180-9.
125. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol*. 2008 Feb;158(2):208-16.
126. Good ML, Hussey DL. Minocycline: stain devil? *Br J Dermatol*. 2003 Aug;149(2):237-9.
127. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA*. 2004 Aug 11;292(6):726-35.
128. James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009 Dec;14(4):649-59.
129. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Nov;20(10):1256-60.
130. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1997 Jul;137(1):106-8.
131. Cooper AJ; Australian Roaccutane Advisory Board. Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol*. 2003 May;44(2):97-105.
132. Verros CD, Rallis E. Is oral isotretinoin the treatment of choice in moderate and severe inflammatory acne vulgaris? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Oct;21(9):1270-1.
133. Sheth R, Poonevala V. Isotretinoin: an Indian experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001 Jul-Aug;67(4):180-2.
134. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg*. 2008 Sep;27(3):197-206.
135. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2154-6.

136. Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005 Nov;95(11 Pt 2):881-92.
137. Sardana K, Garg VK. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Jan-Feb;76(1):7-13.
138. Wróbel A, Seltmann H, Fimmel S, Müller-Decker K, et al. Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2003 Feb;120(2):175-81.
139. Zouboulis CC, Krieter A, Gollnick H, Mischke D, et al. Progressive differentiation of human sebocytes in vitro is characterized by increasing cell size and altering antigen expression and is regulated by culture duration and retinoids. *Exp Dermatol*. 1994 Aug;3(4):151-60.
140. Tsukada M, Schröder M, Roos TC, Chandraratna RA, 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 Aug;115(2):321-7.
141. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. 'Microdose' isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2000 Jul;143(1):205-6.
142. Bershad SV. The modern age of acne therapy. *Mt. Sinai J Med*. 2001 Sep-Oct;68(4-5):279-86.
143. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):214-6.
144. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, et al. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):196-205.
145. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accutane-exposed pregnancies--California, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000 Jan 21;49(2):28-31.
146. Hazen PG, Carney JF, Walker AE et al. Depression – a side-effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 278–279.
147. Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y et al. Affective psychosis following Accutane (isotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 39–41.
148. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR et al. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1112–1114.

149. Friedman T, Wohl Y, Knobler HY et al. Increased use of mental health services related to Isotretinoin treatment: a 5-year analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 413–416.
150. Byrne A, Costello M, Grcene E et al. Isotretinoin therapy and depression: evidence for an association. *Ir J Psych Med* 1998; 15: 58–60.
151. Magin P, Pond D, Smith W. Isotretinoin, depression and suicide: a review of the evidence. *Br J Gen Pract.* 2005 Feb;55(511):134-8.
152. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, et al. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry.* 2009 Jan 20;8:2.
153. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol.* 2000 May;39(5):354-7.
154. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1999 Feb;140(2):273-82.
155. Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ.* 2002 Aug 31;325(7362):475-9.
156. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1622-1624.
157. Friedman SJ. Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol.* 1987;123:293-295.
158. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006 Aug;142(8):1016-22.
159. Godfrey KM, James MP. Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol.* 1990 Nov;123(5):653-5.
160. Papageorgiou NP, Altman A, Shoenfeld Y. Inflammatory bowel disease: adverse effect of isotretinoin. *Isr Med Assoc J.* 2009 Aug;11(8):505-6.
161. Cisneros FJ, Gough BJ, Patton RE, Ferguson SA. Serum levels of albumin, triglycerides, total protein and glucose in rats are altered after oral treatment with low doses of 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid. *J Appl Toxicol.* 2005 Nov-Dec;25(6):470-8.
162. Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, et al. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol.* 1993 Dec;129(6):704-7.

163. Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med.* 2002 Apr 16;136(8):582-9.
164. Beach RA, McQueen M, Wismer J. Novel management of isotretinoin-induced hypertriglyceridemia in an adolescent with severe acne. *Clin Pediatr(Phila).* 2009 Jun;48(5):551-4.
165. Flynn WJ, Freeman PG, Wickboldt LG. Pancreatitis associated with isotretinoin-induced hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med.* 1987;107:63.
166. Taylor AE, Mitchison H. Fatty liver following isotretinoin therapy. *Br J Dermatol.* 1991;124:505-506.
167. Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *J Dermatolog Treat.* 2001;12:9-12.
168. Furuke K, Sasada T, Ueda-Taniguchi Y, Yamauchi A, et al. Role of intracellular redox status in apoptosis induction of human T-cell leukemia virus type I-infected lymphocytes by 13-cis-retinoic acid. *Cancer Res.* 1997 Nov 1;57(21):4916-23.
169. Bohne M, Struy H, Gerber A, Gollnick H. Effects of retinoids on the generation of neutrophil-derived reactive oxygen species studied by EPR spin trapping techniques. *Inflamm Res.* 1997 Oct;46(10):423-4.
170. Davis WL, Crawford LA, Cooper OJ, Farmer GR, et al. Generation of radical oxygen species by neural crest cells treated in vitro with isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1990;10(3):295-310.
171. Kubow S. Inhibition of isotretinoin teratogenicity by acetylsalicylic acid pretreatment in mice. *Teratology.* 1992 Jan;45(1):55-63.
172. Blain D, Kubow S, Chan HM. Zinc pretreatment inhibits isotretinoin teratogenicity and induces embryonic metallothionein in CD-1 mice. *J Nutr.* 1998 Jul;128(7):1239-46.
173. Datta PK, Lianos EA. Retinoic acids inhibit inducible nitric oxide synthase expression in mesangial cells. *Kidney Int.* 1999 Aug;56(2):486-93.
174. Sultana S, Alam A, Sharma S, Khan N. 13-cis Retinoic acid ameliorates benzoyl peroxide-induced oxidative stress and hyperproliferative response in murine skin: a chemopreventive study. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(3):200-7.

175. U-Taniguchi Y, Furuke K, Masutani H, Nakamura H, et al. Cell cycle inhibition of HTLV-I transformed T cell lines by retinoic acid: the possible therapeutic use of thioredoxin reductase inhibitors. *Oncol Res.* 1995;7(3-4):183-9.
176. Castro-Obregón S, Covarrubias L. Role of retinoic acid and oxidative stress in embryonic stem cell death and neuronal differentiation. *FEBS Lett.* 1996 Feb 26;381(1-2):93-7.
177. Wong GH, Elwell JH, Oberley LW, Goeddel DV. Manganous superoxide dismutase is essential for cellular resistance to cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Cell.* 1989 Sep 8;58(5):923-31.
178. Broaddus VC, Yang L, Scavo LM, Ernst JD, et al. Asbestos induces apoptosis of human and rabbit pleural mesothelial cells via reactive oxygen species. *J Clin Invest.* 1996 Nov 1;98(9):2050-9.
179. Buttke TM, Sandstrom PA. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today.* 1994 Jan;15(1):7-10.
180. Nakamura H, Matsuda M, Furuke K, Kitaoka Y, et al. Adult T cell leukemia-derived factor/human thioredoxin protects endothelial F-2 cell injury caused by activated neutrophils or hydrogen peroxide. *Immunol Lett.* 1994 Sep;42(1-2):75-80.
181. Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, Milliman CL, et al. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell.* 1993 Oct 22;75(2):241-51.
182. Vora M, Karasek MA. Retinoids up-regulate phagocytosis by human dermal microvascular endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 159: 450-456. 1994.
183. Allenby G, Bocquel MT, Saunders M, Kazmer S, et al. Retinoic acid receptors and retinoid X receptors: interactions with endogenous retinoic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jan 1;90(1):30-4.
184. Zouboulis CC, Orfanos CE (2000) Retinoids. In: Millikan LE (ed). *Drug Therapy in Dermatology.* Marcel Dekker: New York/Basel. pp 171–233.
185. Baron JM, Heise R, Blaner WS, Neis M, Jousen S, Dreuw A et al. (2005) Retinoic acid and its 4-oxo metabolites are functionally active in human skin cells in vitro. *J Invest Dermatol.* 125:143–53.
186. Athar M, Raza H, Bicker DR, Mukhtar H. Inhibition of benzoyl peroxide-mediated tumor promotion in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-initiated skin of Sencar mice by antioxidants nordihydroguaiaretic acid and diallyl sulfide. *J Invest Dermatol* 1990;94 (2):162–5.

187. Rice RH, Lee YM, Brown WD. Interactions of heme proteins with hydrogen peroxide: protein cross linking and covalent binding of benzo[a]pyrene and 17 beta-estradiol. *Arch Biochem Biophys* 1983;221(2):417-27.
188. A J, Gibson NW, Kilkenny A, Yuspa SH. Mouse keratinocytes derived from initiated skin or papillomas are resistant to DNA strand breakage by benzoyl peroxide: a possible mechanism for tumor promotion mediated by benzoyl peroxide. *Carcinogenesis* 1987;8(12):1827-30.
189. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
190. Li HL, Liu DP, Liang CC. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med.* 2003 Dec;81(12):766-79.
191. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonase: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004 Jan;369(1):78-88.
192. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem* 1946;164:271-89.
193. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J* 1953; 53: 117-124.49.
194. Aldridge WN. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-117.
195. Uriel A. Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique après électrophorèse en gelose. *Am instit Pasteur.* 1961;101, 104.
196. Mackness MI, Halam S.D. The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*,1985: 82: 675-677.
197. Mackness MI, Walker CH. Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. *Biochem J.* 1988: 250. 539-545.
198. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286:152-4.

199. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering İn 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*. 1994; 344, 1383-1389.
200. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme ? *Med Clin (Barc)* 2003;121:537-48.
201. Suchocka Z, Swatowska J, Pachecka J, Suchocki P. RP-HPLC determination of paraoxonase 3 activity in human blood serum. *J Pharm Biomed Anal*. 2006 Sep 11; 42(1):113-9.
202. Kılınç K. Serum paraoksonaz (PON) aktivitesi ve bunun PON1 polimorfizmi ve serum HDL düzeyi ile ilişkisi. *Biyokimya Doktora Tezi*. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2005.
203. Başkol G, Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 26 (2) 75-80, 2004.
204. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet*. 1993 Mar;52(3):598-608.
205. Smolen A, Eckerson HW, Gan KN, Hailat N, et al. Characteristics of the genetically determined allozymic forms of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos*. 1991 Jan-Feb;19(1):107-12.
206. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*. 1983 Mar;35(2):214-27.
207. Gülcü F, Gürsu M F. Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2003; 28 (2); 45-49.
208. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275:17527-17535.
209. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Apr;21(4):473-80.
210. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, et al. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J*. 2003 May-Jun;49(3):295-9.

211. Selek Ş. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı teşhisi konulan hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein enzimleri olan paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin ve lipid oksitlenebilirliğinin araştırılması. Biyokimya Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi, 2006.
212. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, Isenberg DA, Noorouz-Zadeh J. Antibodies to highdensity lipoprotein and β -2 glycoprotein-I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48:284.
213. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton R, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/ paraoxonase activities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1617-1624.
214. Öztürk H. Diabetes mellitus’da paraoksonaz aktivitesi ve AOPP düzeyleri. Biyokimya Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
215. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec;38(12):1103-11.
216. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004 Apr;37(4):277-85.
217. Wu JM, DiPietrantonio AM, Hsieh TC. Mechanism of fenretinide (4-HPR)-induced cell death. *Apoptosis.* 2001 Oct;6(5):377-88.
218. Balasubramanian S, Chandraratna RA, Eckert RL. A novel retinoid-related molecule inhibits pancreatic cancer cell proliferation by a retinoid receptor independent mechanism via suppression of cell cycle regulatory protein function and induction of caspase-associated apoptosis. *Oncogene.* 2005 Jun 16;24(26):4257-70.
219. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Feb;19(2):330-5.
220. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, et al. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem.* 2008 Feb;41(3):140-4.