

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

ORTA ŞİDDETTE VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS
HASTALARINDA İZOTRETİNOİN KULLANIMINA BAĞLI
GELİŞEN İNFLAMATUAR BEL AĞRISI VE SAKROİLEİT
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ünzüle SEYMAN

Trabzon 2018

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**ORTA ŞİDDETTE VE ŞİDDETLİ AKNE VULGARİS
HASTALARINDA İZOTRETİNOİN KULLANIMINA BAĞLI
GELİŞEN İNFLAMATUAR BEL AĞRISI VE SAKROİLEİT
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ünzüle SEYMAN

Tez danışmanı: Prof. Dr. Savaş YAYLI

Trabzon 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve bu araştırmanın planlanmasından yazım aşamasına kadar fikir ve görüşleriyle beni destekleyen ve her zaman varlığını yanımda hissettiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Savaş YAYLI'ya değerli hocam Prof. Dr. Sevgi BAHADIR'a, Yrd. Doç. Dr. Deniz AKSU ARICA'ya ve Yrd. Doç. Dr. Leyla BAYKAL SELÇUK'a, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümünden sayın hocam Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN'a, çalışma arkadaşlarıma, Trabzon'daki ailem olan KAYIKÇI, KAYACIK ve GÖKALP ailesine, hayatımın her anında maddi ve manevi varlığını hissettiğim annem ,babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Orta Şiddette ve Şiddetli Akne Vulgaris Hastalarında İzotretinoin Kullanımına Bağlı Gelişen İnflamatuvar Bel Ağrısı ve Sakroileit Sıklığının Araştırılması

Amaç: Orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris yönetiminde, oral antibiyotikler ve sentetik bir A vitamini türevi olan izotretinoin tedavinin başlıca seçenekleridir. İzotretinoinin inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileite yol açabildiğine dair sınırlı sayıda veri mevcuttur. Çalışmamızın amacı, orta şiddette veya şiddetli akne vulgaris tanısı alıp oral izotretinoin tedavisi kullanan hastalarda inflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve/veya sakroileit sıklığını saptamak ve aynı tanı ile oral azitromisin veya doksisisiklin tedavisi kullanan hastalardaki sıklık ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız tek merkezli prospektif kontrollü gözlemsel bir araştırma olup Mart 2017–Ocak 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından ortak olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvurup orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris tanısı alarak endikasyon gereği oral isotretinoin, doksisisiklin veya azitromisin tedavisi başlama kararı verilen 267 hasta dahil edilmiş, çalışmayı tedavileri isotretinoin (n=100), doksisisiklin (n=20) ve azitromisin (n=81) olan 201 hasta tamamlamıştır. Tedavileri sırasında aylık rutin takiplerinde izlenen hastalar ASAS;Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu (ASAS) kriterleri esas alınarak İBA açısından sorgulandı. İBA tanımlayan ve sakroileitten şüphelenilen tüm hastaların fizik muayeneleri Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerinde yapılmıştır. Bu hastalar, kan tetkiklerinde sedimantasyon hızı, c-reaktif protein, HLAB27 ve sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile incelenmiştir. Sakroileit saptanan tüm hastalarda ilaç tedavisi kesilmiş ve 3 ay sonra kontrol sakroiliak MR ile bu hastalar yeniden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızı tamamlayan 201 hastanın 21'inde (%10,4) inflamatuvar bel ağrısı ve 11'inde (%5,4) ise sakroileit saptanmıştır. İnflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit saptanan tüm hastalar, oral izotretinoin tedavisi (n=100) kullanmaktaydı. Böylece izotretinoin alan 100 hastada inflamatuvar bel ağrısı tanımlayanlar 21 (%21), sakroileit tanısı alanlar 11 (%11) hasta idi. İnflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit gelişim sıklığı açısından, izotretinoin kullanan grup ile oral antibiyotik kullanan grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla $p<0.01$; $p=0.02$). Sakroileit saptanıp izotretinoin tedavisi kesilen hastalarda, 3 ay sonra kontrol MR incelemesi tamamlanan 7'sinden 6'sı (%85.7) tam regresyon göstermiştir.

Sonuçlar: Bu prospektif kontrollü gözlemsel çalışma ile izotretinoinin azımsanmayacak sıklıkta inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileite neden olduğunu oral antibiyotik grubu ile karşılaştırarak ortaya koyduk. Ayrıca, izotretinoine bağlı sakroileitin ilaç kesildikten sonra hastaların büyük kısmında tam regresyon gösterdiğini saptadık. Orta şiddette veya şiddetli akne vulgaris hastalarında, izotretinoin ile yönetim sırasında inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit, üzerinde dikkatle durulması gereken bir yan etki olarak görünmektedir.



SUMMARY

Investigation of Inflammatory Back Pain and Sacroiliitis Related to Isotretinoin Treatment in Moderate and Severe Acne Vulgaris

Objective: In the management of moderate to severe acne vulgaris, oral antibiotics and isotretinoin, which is a synthetic vitamin A derivative, are the main options. There is limited data on isotretinoin that can lead to inflammatory back pain and sacroiliitis. The aim of our study is to determine the frequency of inflammatory back pain (IBP) and / or sacroiliitis in patients who have been treated with oral isotretinoin therapy with moderate or severe acne vulgaris, and to compare the frequency of IBP and / or sacroiliitis in patients with same diagnosis who have been treated with oral azithromycin or doxycycline therapy.

Materials and Methods: Our study was a single-center prospective controlled observational study conducted jointly by Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Department of Skin and Venereal Diseases and Department of Physical Therapy and Rehabilitation between March 2017 and January 2018. The study included 267 patients who were admitted to the outpatient clinic of Skin and Venereal Diseases and diagnosed with moderate to severe acne vulgaris and planned oral isotretinoin, doxycycline or azithromycin treatment. Out of 267 patients, only 201 patients completed the study, including patients treated with isotretinoin(n=100), doxycycline(n=20) and azithromycin(n=20). Patients monitored on monthly routine follow-up during treatment and questioned about IBP, based on the criteria of the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS).

The physical examinations of all patients suspected of having IBP and sacroiliitis were performed at the Physical Therapy and Rehabilitation outpatient clinics. These patients were studied with sedimentation rate, c-reactive protein, HLAB27 and sacroiliac magnetic resonance imaging (MR). Drug therapy was discontinued in all patients who had been diagnosed as sacroiliitis and these patients were reevaluated with control sacroiliac MR 3 months later.

Results: Of the 201 patients who completed our study, 21 (10.4%) had inflammatory back pain and 11 (5.4%) had sacroiliitis. All patients diagnosed with inflammatory back pain and sacroiliitis were on oral isotretinoin therapy (n = 100).

Thus, in 100 patients receiving isotretinoin, 21 patients (21%) were diagnosed as inflammatory back pain and 11 patients (11%) were diagnosed as sacroiliitis. Statistically significant differences were found between the isotretinoin group and the oral antibiotic group in terms of inflammatory back pain and sacroiliitis incidence ($p < 0.01$; $p = 0.02$ respectively). In patients whose isotretinoin treatment discontinued after diagnosed with sacroiliitis, 6 out of 7 patients (85,7%) that evaluated with control MR after 3 months showed complete regression.

Conclusions: This prospective controlled observational study compared isotretinoin with an oral antibiotic group, and showed that isotretinoin is a cause of inflammatory back pain and sacroiliitis with considerable frequency. In addition, we found that isotretinoin-induced sacroiliit showed complete regression in most of the patients after discontinuation of the drug. In patients with moderate or severe acne vulgaris, inflammatory back pain and sacroiliitis during isotretinoin administration appear to be a serious side effect.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akne Vulgaris	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji	2
2.1.4. Klinik Bulgular	4
2.1.5. Akne Şiddetinin Değerlendirilmesi	5
2.1.6. Akne Formları	6
2.1.7. Ayırıcı Tanı	7
2.1.8. Komplikasyonlar	7
2.1.9. Tedavi	7
2.2. Sakroileit	11
2.2.1. İzotretinoin İlişkili Sakroileit	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması ve Veri Kayıtları	13
3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	13
3.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	14
3.4. Araştırmanın Tipi	14
3.4.1. Çalışmanın Yöntemi	14
4. BULGULAR	18
4.1. Yaş ve Cinsiyete İlişkin Demografik Bulgular	18
4.2. Hastalığa ve Tedavi Dağılımlarına İlişkin Özellikler	18
4.3. Tedavi Gruplarının İnflamatuvar Bel Ağrısı veya Sakroileit Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi	20

4.4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Saptanan Hastaların Özellikleri.....	21
4.5. Sakroileit Saptanan Hastaların Özellikleri	22
4.6. Sakroileit Saptanan Hastaların İzleminde Saptananlar	23
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	37



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Global Akne Şiddet Değerlendirme Skalası	5
Tablo 2. Global Akne Derecelendirme Sistemi	6
Tablo 3. Akne Vulgariste Kullanılan Tedavi Seçenekleri.....	8
Tablo 4. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Düzenlenmiş Klinik ve Demografik Özellikleri	19
Tablo 5. İlaç Gruplarında Ortaya Çıkan İnflamatuar Bel Ağrısı ve Sakroileit Sıklığının Karşılaştırılması	21
Tablo 6. İzotretinoin Tedavisi Altında İken İnflamatuar Bel Ağrısı Saptanan Hastaların Özellikleri	22
Tablo 7. İzotretinoin Tedavisi Altında İken Sakroileit Saptanan Hastaların Özellikleri	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Çalışmaya Katılan Hastalar..... 15



1. GİRİŞ

Akne vulgaris, klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skarlar karakterize pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). 12-24 yaş arasındaki genç nüfusun %85'ini etkilemektedir (2).

Akne vulgaris tedavisinde uygulanacak ilaçların seçimi hastalığın şiddetine göre yapılmaktadır. Orta şiddette veya şiddetli akne vulgaris yönetiminde, oral antibiyotikler ve sentetik bir A vitamini türevi olan izotretinoin tedavinin başlıca seçenekleridir (3).

İzotretinoin, 35 yıldır akne vulgaris tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (4).

Oral izotretinoin, foliküler hiperkeratinizasyonu, *Propionobakterium acnes* kolonizasyonunu azaltarak, sebum üretimini ve inflamasyonu baskılayarak akne vulgarisin dört ana patofizyolojik faktörüne etki eder. Şiddetli akne vulgarisin ana tedavi yöntemidir (5, 6). Ancak izotretinoinin hipervitaminöz A'ya bağlı gelişen deri, göz, nörolojik, hepatik ve iskelet-kas sistemini etkileyen yan etkileri mevcuttur (7, 8). İskelet-kas sistemi üzerindeki başlıca yan etkileri, myalji, eklem ağrısı, bel ağrısı, artrit, tendinit, hiperosteoz olarak sıralanabilir. İzotretinoinin bel ağrısı gibi inflamatuvar romatolojik semptomlara yol açabildiği gibi, sakroileite de neden olabildiği sınırlı sayıda olgu ile bildirilmişse de, bu konuda oldukça sınırlı sayıda kontrollü çalışma mevcuttur. Bilgimize göre, düşük hasta sayısına sahip tek prospektif ve kontrollü çalışma bulunmaktadır (9, 10).

Bu prospektif gözlemsel çalışmamızda amaç, orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris tanısı alıp endikasyon gereği oral azitromisin, doksisisiklin veya izotretinoin tedavilerinden birinin kullanıldığı hasta gruplarında tedavi sürecinde ortaya çıkan ilaca bağlı inflamatuvar bel ağrısı ve/veya sakroileit sıklığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

Akne vulgaris klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skarlarla karakterize pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Akne vulgaris özellikle adölesan ve genç erişkinlik döneminde sık görülen bir deri hastalığıdır (11). Her iki cinsiyette ve tüm ırklarda eşit oranda görülmektedir (12). Tüm dünyada %9,4 sıklıkla insanların akneden etkilendiği tahmin edilmektedir (13). 12-24 yaş arasındaki genç nüfusun %85 ini etkilemektedir (2). Diğer yaşlarda da görülebileceği gibi erişkin yaşama kadar da sürebilmektedir (14). Her iki cinsiyette de en sık 15-18 yaş arasında görülmektedir (15). Pubertenin daha erken başlamasına bağlı akne vulgaris kadınlarda daha erken yaşlarda görülmektedir ve kadınlarda akne daha ileri yaşlara kadar devam etme eğilimindedir (16). Erişkin kadınlarda aknenin yaklaşık prevalansı %12 kadardır (17). Erkeklerde akne vulgaris daha sık ve şiddetli seyretmektedir (18).

2.1.3. Etyoloji

Akne vulgaris, derideki pilosebase foliküller üniteyi etkileyen multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalıktır. Akne vulgaris patofizyolojisinde uzun yıllardır dört ana faktörün rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bunlar; foliküler hiperkeratinizasyon, sebum sekresyonunda artma, Propiyonabakterium acnes (P. acnes) kolonizasyonu ve hem doğal, hem kazanılmış immünitinin rol aldığı inflamatuvar mekanizmalardır (11, 19). Ayrıca genetik, stres, sigara, hormonlar, beslenme, ilaçlar ve fiziksel etkenler de etyolojide yer almaktadır (20).

Bu faktörler tek tek irdelendiğinde;

1. Foliküler epidermal hiperproliferasyon: Pilosebace folikülün kanallarının tıkanmasıyla, mikrokomedon oluşumu akne gelişiminde ilk basamaktır. Tıkaçlar infrainfundibuler duktustaki keratinositlerin ve korneositlerin hem proliferasyonu, hem de retansiyonu sonucu oluşur. Duktal keratinositlerin proliferasyonu artınca birbirinden ayrışması azalır. Böylece folikülü tıkayan keratinize tıkaçlar oluşur (21). Bu tıkaç folikülde keratin, sebum ve bakteri birikimine neden olmaktadır. Androjen stimülasyonu, azalmış linoleik asit ve artmış İnterlökin-1 (IL-1) aktivitesinin keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (22).

2. Artmış sebum üretimi: Akneli hastalarda sebum üretiminde artış olmaktadır. Androjenik hormonlar sebace bez ve pilosebace ünitede sebum üretimini artırır. Normalde sebum, yağ bezleri ve kanalı içindeyken steril olup serbest yağ asitleri içermez. Ancak foliküler kanaldaki *P. acnes* sebumdaki trigliseridi serbest yağ asitlerine parçalar ve serbest yağ asitleri proinflatuar görev alır. Serbest yağ asitleri infundibular keratinizasyonu değiştirerek komedogenezde etkili olurken, ayrıca foliküle nötrofil kemotaksisini artırarak aknenin papül ve püstül şeklindeki lezyonlarının oluşumunda da rol alır. Ek olarak folikül duvarında hasar yaratarak nodül, apse ve skar gelişimine yol açar (16, 21-23).

3. Propionibacterium acnes kolonizasyonu: *P. acnes* gram pozitif, aneorob ya da mikroaerob hareketsiz çomaktır. *P. acnes* sebace folikülün derinliklerinde *P. granulosum* ve nadiren *P. parvum* ile birlikte bulunur. *P. acnes* komedo rüptüründe görev alan enzimler, lipaz ve çeşitli proinflatuar sitokinler üreterek akne patogeneğinde rol alır (2). Akne hastalarında sayıca artış gösteren *P. acnes*in klinikte şiddetle kolonizasyonu bulunmamaktadır (24).

Artan sebum üretimi ve mikrokomedonlar aneorob ortam oluşumuna yol açarak *P. acnes* kolonizasyonunu kolaylaştırır. *P. acnes*in salgıladığı lipaz ile serum trigliseridlerini serbest yağ asitlerine çevirerek inflamatuvar cevap oluşturur (25, 26).

P. acnes, Toll Like Reseptör-2 (TLR-2) ve Toll Like Reseptör-4 (TLR-4) e bağlanarak inflamatuvar yanıtta rol alan TNF- α , IL-1 α , IL-1Beta, IL-8, IL-10, IL-12 gibi sitokinlerin, matriks metalloproteinazların, adezyon moleküllerinin ve antimikrobiyal peptidlerin salınımına neden olur (27, 28).

4. Konağın inflamatuvar yanıtı: İnflamatuvar süreçte *P. acnes*'e karşı gelişen hem humoral, hem de hücrel immünolojik yanıt rol oynamaktadır (16). Akne inflamatuvar yanıtın temelini doğal immünite oluşturmaktadır. Doğal bağışıklıkta; deri asidik ortamı ile bakteri kolonizasyonunu kısıtlarken, fiziksel bariyer sağlamaktadır (29, 30). Deri aynı zamanda kompleman, antimikrobiyal peptidler, kemokinler, sitokinler ve inflamatuvar yanıtta rol alan reseptörleri açığa çıkarır (31, 32).

Yüzeydeki TLR, antibakteriyel aktivite göstermekte olup mikroorganizmaların tanınmasında ve derideki inflamatuvar yanıtın başlatılmasında rol alırlar. TLR-2 ve TLR-4' ün akneli hastalara daha özgün olduğu düşünülmektedir (33, 34). *P.acnes*, TLR-2 ve TLR-4 e bağlanarak yukarıda bahsedilen inflamatuvar yanıtta rol alan çeşitli sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin salınımına yol açmaktadır (28, 30).

Sebum üretiminde artış,linoleik asit oranında azalmaya yol açan IL-1 α , komedon oluşumdan sorumlu temel sitokin olup, akneli hastalarda düzeyi artmıştır (35). IL-1 α sebace kanal epitelinde hiperkeratozu uyararak, anormal hiperkeratozun başlamasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (36).

Diğer Faktörler: Hormonal faktörler, genetik, beslenme, ilaçlar, emosyonel durum, ultraviyole gibi fiziki faktörlerin de akne gelişiminde ve tetiklenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (37, 38).

2.1.4. Klinik Bulgular

Akne vulgaris yüz, boyun, göğüs, sırt ve kolların üst kısımları gibi hormonlara duyarlı sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu bölgelerde görülmektedir. Papül, püstül, nodül, kist inflame lezyonları oluştururken, açık ve kapalı komedonlar, mikrokistler inflame olmayan lezyonları oluşturmaktadır. Ayrıca skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonla da sonuçlanabilmektedir. Klinikte non-inflamatuvar ve inflamatuvar lezyonlar olarak gözlenmektedir (17, 24).

Akne başlangıçta genellikle komedonal olup özellikle alın yanak gibi T bölgesini etkilemektedir. İlerleyen süreçte adölesan dönemin ortalarında seks hormonlarının etkisi ile daha şiddetli inflamatuvar püstül ve nodüller oluşarak diğer bölgelere de yayılır. Daha yağlı cilde sahip olduklarından genç erkeklerde akne daha

yaygın ve şiddetli görülebilmektedir. Kadınlarda ise menstrual sikluslarla inflamatuvar lezyonlarda alevlenme gözlenebilmektedir (17, 24).

Akne vulgarisli hastaların çoğunda prognoz çok iyidir ve büyük oranda klinik adolesan dönemde en şiddetli olup ergenlik sonrasında kendiliğinden gerilemektedir. Ancak bazen süreç uzayarak özellikle kadın hastalarda erişkin dönemde de devam edebilmektedir. Erişkin dönemde kadınların %20'sinde, erkeklerin %10'unda akne görülebilmektedir. Özellikle adet düzensizliği, hirsutizm ve akne birlikteliği olan kadın hastalarda altta yatan polikistik over sendromu (PKOS) gibi hormonal patoloji düşünmek gerekmektedir (17, 24).

2.1.5. Akne Şiddetinin Değerlendirilmesi

Akne şiddetini derecelendirmede standart geçerli evrensel bir yöntem bulunmamaktadır. Lezyon sayımı, fotoğraf yöntemi, akne skar derecelendirme gibi yöntemler kullanılmaktadır. Akne şiddetini değerlendirmede klinik takipte kullanabileceğimiz hekim global değerlendirmesini içeren basit derecelendirme skalası Tablo-1'de sunulmaktadır (39).

Tablo 1. Global Akne Şiddet Değerlendirme Skalası

Derece	Kategori	Tanımlama
0	Temiz, lezyon yok	Rezidü pigmentasyon ya da eritem
1	Neredeyse temiz, neredeyse lezyon yok	Az sayıda dağınık açık/kapalı komedon, birkaç papül
2	Hafif	Etkilenen alanın yarısından azında , açık/kapalı komedon, birkaç papül ve pustule
3	Orta	Etkilenen alanın yarısından çoğunu içeren, birçok papül ve püstül, açık ve kapalı komedonlar (Nodül belki olabilir.)
4	Şiddetli	Tüm bölgeyi etkileyen, komedonlar ile kaplı, çok sayıda papül ve püstüller ve az sayıda nodül ve kist
5	Çok şiddetli	Etkilenen alanda yaygın nodül ve kistler ile kaplanan şiddetli inflamatuvar akne

Henüz ülkemize ait geliştirilmiş akne derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Ülkemizde akne vulgaris çalışmalarında en çok tercih edilen değerlendirme sistemi Global Akne Skorlama Sistemi (GADS) dir (40).

Global Akne Derecelendirme Sistemi

Aknenin klinik şiddetini belirlemek için kullanılan bu skorlama sisteminde yüz, göğüs sırt bölgesinin üst kısmı altı parçaya bölünerek, her bölgeye bir katsayı verilmiştir. Akne lezyonları da tiplerine göre 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her bölge ayrı ayrı değerlendirilerek, o bölgede bulunan en şiddetli lezyon tipine göre aldığı skor ile o bölgenin katsayısı çarpılarak her bölge için bir skor saptandıktan sonra, altı bölgenin skorlarının toplamı ile global akne skoru hesaplanmaktadır. Toplam skor 0-44 arasında değişmekte, global akne skoruna göre akne şiddeti belirlenmektedir. Tablo 2’de global akne derecelendirme sistemini içeren bilgiler sunulmuştur (19, 41, 42).

Tablo 2. Global Akne Derecelendirme Sistemi

Anatomik bölge	Katsayı	Akne tipi şiddeti	Global akne skoru*
Alın	2	Yok (0)	Hafif (1-18)
Sağ yanak	2	Komedon (1)	Orta (19-30)
Sol yanak	2	Papül (2)	Şiddetli (31-38)
Burun	1	Püstül (3)	Çok şiddetli (>39)
Çene	1	Nodül (4)	
Göğüs, sırt üst kısmı	3		

Global akne skoru*: Lokal skorların toplamı (lokal skor: akne tipi şiddeti x katsayı)

2.1.6. Akne Formları

Akne vulgarisin dışında da çeşitli akne formları tanımlanmıştır. Bunlar, akne eksoriye, kozmetik akne, pomad aknesi, deterjan aknesi, mekanik akne, mesleksi akne, klor akne, tropikal akne, akne fulminans, akne konglobata, pyoderma fasyale, SAPHO sendromu, radyasyon aknesi, endokrin akne, premenstrüel akne, infantil ve neonatal akne, gram (-) folikülitler ve akneiform erüpsiyonlar şeklinde sıralanabilir (17, 22-24).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin ayırıcı tanısında, mikrobiyal follikülitler, akne rozasea, akneiform görünüm gösteren dermatozlar, dış etkenlere bağlı gelişen diğer akneler ve şiddetli akne formlarını düşünmek gerekmektedir. Klinikte akne vulgarisi diğerlerinden ayırmada en önemli ipucu komedonlar olmaktadır. Açık veya kapalı komedonların yokluğu akne vulgaris tanısından uzaklaştırır. Ayrıca, perioral dermatit, lupus miliaris disseminatus, akne sifilitika, psödofollikülitis barbae, verru plana akneiform erüpsiyonlar da ayırıcı tanıda yer almaktadır (17, 23).

2.1.8. Komplikasyonlar

Akne lezyonları mevcut tedavilere rağmen gerilerken makuler eritem, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve skar bırakmaya eğilimlidir. Skarlar çoğunlukla kistik akne sonucu oluşsa da, küçük lezyonlar da skara neden olabilmektedir. Noktasal, geniş skarlar, geniş ağızlı depresyonlar ve keloidler sık görülen skar çeşitleridir. Özellikle koyu tenli kişilerde akne vulgarise bağlı reziduel hiperpigmentasyon gelişebilmektedir (17, 23). Ayrıca akne vulgaris hastalarda psikososyal sorunlara yol açmakta ve sosyal hayatı etkilemektedir.

2.1.9. Tedavi

Akne vulgariste kullanılan tedaviler patogeneze rol alan dört temel mekanizmayı hedefleyerek akne oluşumunu engellemektedir. Ayrıca akne şiddetinin azaltılması, süresinin kısaltılması, skar, hiperpigmentasyon gibi komplikasyonların önlenmesi de amaçlanmaktadır (11).

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, akne lezyonlarının yaygınlığı, hastalığın şiddeti ve hastanın tercihi önemli rol oynamaktadır. Tedavi algoritmaları ve yaklaşımları hastaya göre seçilmelidir. Tedavide topikal ve sistemik ajanlar yer almaktadır. Tablo 3'te tedavi seçenekleri sunulmuştur (11).

Tablo 3. Akne Vulgariste Kullanılan Tedavi Seçenekleri

a. Topikal Tedavi Seçenekleri
Benzoil peroksit Topikal Retinoidler (Tretinoin, adapalen, tazaroten) Topikal antibiyotikler (Eritromisin, klindamisin) Topikal antibiyotikler ve benzoil peroksit kombinasyonu Topikal retinoidler ve topikal antibiyotik kombinasyonu Azaleik asit
b. Sistemik Tedavi Seçenekleri
Sistemik antibiyotikler
Tetrasiklinler (Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin) Makrolidler (Azitromisin, eritromisin)
Oral izotretinoin
Hormonal ajanlar
Kombine oral kontraseptifler Antiandrojenler (spironolakton) Oral kortikosteroidler

A. Topikal tedavi: Benzoil peroksit (BP), salisilik asit, antibiyotikler, BP-antibiyotik kombinasyonu, retinoidler, BP-retinoid kombinasyonu, antibiyotik-retinoid kombinasyonu, azelaik asit ve sülfon bileşikleri topikal tedavide kullanılan ajanlar arasında sayılabilir. Topikal tedavi tek başına kullanılabilirdiği gibi diğer topikal veya sistemik ilaçlarla kombine olarak da kullanılabilir (11).

B. Oral antibiyotikler: Sistemik antibiyotiklerin kullanımı, orta şiddette ve şiddetli akne vulgariste, topikal tedavilere dirençli inflamatuvar akne formlarında önerilmektedir. Orta veya şiddetli akne tedavisinde herhangi bir kontraendikasyon yoksa öncelikle tetrasiklin (tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin) grubu antibiyotikler tercih edilmelidir (11).

Oral eritromisin ve azitromisin akne vulgaris tedavisinde etkili olan makrolid grubu antibiyotikler olup tetrasiklin tedavisini kullanamayan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir (11).

Bakteriyel direnç gelişimini engellemek için sistemik antibiyotik kullanımı mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalı ve topikal retinoid ya da topikal benzoil peroksit ile kombine kullanımı önerilmektedir (11).

C. İzotretinoin: İzotretinoin (13-cis retinoik asit), A vitamini türevidir (35) Şiddetli, dirençli nodüloistik akne tedavisinde kullanımı 1982 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. İzotretinoin 35 yıldır akne tedavisinde tek başına etkili olarak kullanılmaktadır (36). Etkisini keratinosit hücre döngüsü, farklılaşma ve apoptozis üzerinden gerçekleştirmektedir (37, 38). İzotretinoin, trans retinoik asidin cis-izomeri olup *in vivo* all trans retinoik asite dönüşerek, nükleer retinoik asit reseptörleri, retinoid X reseptör (RXRs) ve retinoid asit reseptöre (RARs) bağlanarak etki gösterir (5). Sebositelerde RAR'ne bağlanarak hücre siklusunu duraklatıp, apoptozise uğratmaktadır. İzotretinoin direk sebosit üzerine etki ederek sebum üretimini baskılamakta ve doğal immün sistem yanıtını inhibe ederek antiinflamatuar etki göstermektedir (7). Oral izotretinoin ek olarak, sebum üretimini baskılayarak, *P. acnes* kolonizasyonunu azaltarak ve inflamasyonu da baskılayarak aknenin dört ana patofizyolojik faktörüne etki eder. Şiddetli akne ana tedavi yöntemidir (5).

İzotretinoin günlük 0,5-1 mg/kg/gün doz aralığında kullanılmaktadır. Yüksek dozlarla tedaviye başlamak akut alevlenme, inflamasyon ve skar riskini artırmakta olup önerilmemektedir. Bu nedenle ilk ay 0,2-0,4 mg/kg/gün gibi düşük dozlarla tedaviye başlanması önerilmektedir (39, 40). Hatta son yıllarda düşük doz tedavinin de etkin olduğuna dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır (41, 42). Total kümülatif doz, 120-150 mg/kg dır. 120 mg/kg altındaki dozlarda rekürrensler tespit edilmiş olup, 150 mg/kg üzeri dozların ise ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (18, 35, 43).

Çoğu hastada tek kür izotretinoin tedavisinin ardından uzun süre iyilik hali devam etmektedir (11). Relapsların çoğunluğu tedaviden sonraki ilk 3 yıl içerisinde görülmektedir. Çok şiddetli akne, aile hikayesi varlığı, 16 yaşından küçük olmak, sigara içmek, adrenal veya overyan sendrom varlığı relaps riskini artırmaktadır (4, 44, 45). Relapslarda yeniden izotretinoin tedavisi başlanabilmektedir. En az 8 haftalık ara önerilmektedir (46).

Yan etkiler sıklıkla doza bağımlı olup en sık görülen yan etkiler deri ve mukoz membranlarla ilgilidir. Hipervitaminöz A'ya bağlı gelişen deri, göz, nörolojik, hepatik ve iskelet-kas sistemini etkileyen yan etkileri mevcuttur (7, 8). Deride; kuruluk, keilitis, gözde kuruluk, burun kanaması, kaşıntı, gözlerde kuruluk görülebilmektedir. Göz bulguları kseroftalmi, konjunktivit, gece körlüğü, keratit ve

optik nöritdir. Nadir görülen bir yan etki olan psödötümör serebri, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve görsel değişiklikler ile karakterizedir. Tetrasiklin ile birlikte izotretinoinin eş zamanlı kullanımı psödötümör serebri riskini artırdığı için önerilmemektedir.

İzotretinoin kullanan hastalarda laboratuvar takibi önemli olup, tedaviye başlamadan önce ve başladıktan 4-6 hafta sonra tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan lipid seviyeleri takip edilmelidir (43). Hastaların karaciğer enzimlerinde, trigliserid seviyesinde, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde yükselme olabilmektedir. Ancak bu artışların çoğu geçici olup ilaç kesimini gerektiren yükseklikler nadirdir. Lipid metabolizmasındaki anormallikler özellikle yüksek doz izotretinoin kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Serum trigliserid seviyesindeki yükselme, en sık görülen biyokimyasal yan etkisi olup, %45 oranında bildirilmektedir (46, 47). Karaciğer transaminaz seviyelerinde 3 kat yükseklik ve kan trigliserid düzeyi 700-800 mg/dl'e kadar yükselme gerçekleşirse tedaviye ara verilmelidir (8, 46).

Retinoid tedavisine başlamadan önce doğurgan yaşta kadınların bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Teratojenite potansiyeli sebebiyle gebelerin kullanması kontrendikedir ve gebelik kategorisi X'dir. Fetus maruziyeti sonucu doğumsal defektler, prosensefali ve hidrosefali gibi bozukluklara sebep olabilir (48). Hastalar tedaviye başlamadan 1 ay önce, tedavi süresince ve ilacı bıraktıktan 1 ay sonrasına kadar, 2 etkin kontrasepsiyon yöntemi ile korunmalıdır. Tedaviye başlamadan önce gebelik testinin kan veya idrarda 2 kez negatif olduğu görülmeli, son gebelik testi ilacı bıraktıktan 5 hafta sonra tekrarlanmalı ve tedavi boyunca ayda bir beta HCG seviyeleri takip edilmelidir (14, 49, 50).

Unutkanlık, baş ağrısı, konsantrasyonda azalma, adet düzensizliği, kan lipid ve transaminaz seviyesinde artış, kas ağrısı, eklem ağrısı, bel ağrısı gibi yan etkiler izotretinoin kullanımı sırasında görülebilmektedir (7, 51).

İzotretinoin inflamatuvar karakterde bel ağrısı şeklinde romatolojik semptomları yapabildiği gibi sakroileite de neden olabilmektedir (52). Akne spektrumunda, izotretinoin ile ilişkili olabilecek iskelet-kas sistemi problemi yanında, SAPHO sendromunun bileşeni olan akne fulminans gibi şiddetli tablolarda da benzer yakınmalar gelişebildiği bildirilmiştir (53).

2.2. Sakroileit

Sakroileit, sakroiliak eklem inflamasyonudur. Ankilozan spondilit ve diğer romatolojik, romatolojik olmayan hastalıklar sonucu olabilmektedir. Psoriatik artrit, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), Behçet hastalığı gibi nedenlere bağlı olabilir. Uzamış bel ağrısı, sinsi başlangıç, kalçaya yayılım, egzersizle düzelme inflamatuvar bel ağrısının özellikleridir (54, 55).

Sıklıkla kronik sakroileit şeklinde görülmektedir. Akut sakroileit literatürde daha nadir tanımlanmış olup olgu sunumları şeklindedir. Altta yatan enfeksiyon, romatizmal hastalık, neoplazi ve ilaç kullanımı olabilmektedir. Akut sakroileit tanısı sıklıkla seyrek görülmesi ve komşu yapılardan kaynaklanan daha yaygın hastalıkları taklit etmesinden dolayı atlanmaktadır. İnflamatuvar bel ağrısı olan tüm hastalarda sakroiliak eklem ilişkili fizik muayene yapılmalı ve uygun hastalardan tanı için MR inceleme istenmelidir (54, 56). Pyojenik sakroileit akut sakroileitin en sık nedenidir. Bunun dışında brusella gibi enfeksiyonlar, maliniteler, izotretinoin akut sakroileite neden olabilmektedir (54, 57-60).

2.2.1. İzotretinoin İlişkili Sakroileit

İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde kullanılan oral retinoiddir. İskelet kas sistemi ilişkili başlıca yan etkileri artralji, artrit, myalji, yumuşak dokuda kalsifikasyon şeklindedir (9).

İzotretinoin ilişkili bilateral ya da unilateral sakroileit rapor edilen diğer yan etkiler arasındadır. Sakroileit genellikle izotretinoin tedavisinin başlangıcından günler, haftalar sonra akut sakroileit olarak görülmektedir. Sakroiliak eklemde ağrı, CRP, ESR'da artış, sakroiliak eklem MR'ında sakroiliak eklem etrafında ödem ile seyretmektedir (54, 59). Periferik artrit, kas güçsüzlüğü, nöropati ve akne fulminans bazen sakroileite eşlik edebilmektedir (61, 62).

İzotretinoin tedavisinin kesilmesinden sonra iyileşme birkaç ay kadar sürebilmektedir.

Bu süreçte NSAİİ' lar ve glukokortikosteroidler akut hastalığın klinik semptomlarını hafifletebilmektedir (54).

İzotretinoin ilişkili sakroileitin mekanizması henüz aydınlatılmamış olmakla birlikte reaktif bir süreç olduğu düşünülmektedir (54). Hücre aracılı otoimmünetinin neden olduğu bir hipersensivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (63). Retinoidlerinin bir kısmının indüklediği anjioödem, inflamasyonda şiddetlenme mekanizması ile izotretinoinin kapiler kaçış sendromununun tetiklediği sakroileite neden olduğu da öne sürülmektedir (63, 64).

İzotretinoinin deterjan benzeri özelliklerinin lizozomal membran yapısını değiştirdiği ve eklemde hafif mekanik travma ile tahrişe duyarlı hale geldiği düşünülmektedir. Egzersiz ile tetiklenen sakroileit olgularının olması bu görüşü desteklemektedir (65).

Üzerinde durulan bir başka görüş ise retinol ve retinoik asit kullanan hastaların eklem sıvılarında invitro olarak artışı gösterilen MMP-2 dir.MMP-2 seviyesi artrit gelişen eklemde artış gösterirken sağlıklı eklemde normal seviyededir.Retinoik asit türevi olan izotretinoinin de MMP-2 aktivitesini artırarak eklem tahribatında rol aldığı düşünülmektedir (66, 67).

İzotretinoin akne fulminanslı hastalarda, pilosebace epitelinde artış ve P. acnes antijenlerine karşı tip 3 ve tip 4 hipersensivite reaksiyonuna neden olarak sistemik semptomlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (68). Literatürde akne fulminansta izotretinoin kullanımı ile ilişkili bildirilmiş sakroileit gelişen olgu sunumları bulunmaktadır (69).

Bir çalışmada HLBA27 pozitifliği olup izotretinoin kullanan akne vulgarisli hastaların sakroileit gelişimine yatkın olduğu öne sürülmüştür, ancak literatürde bunu destekleyecek veri bulunmamaktadır (9, 69-71).

Retinoik asit reseptör alfa geninde CTG, TTG ve TTT haplotiplerinin frekanslarındaki gen polimorfizminin bazı kişilerdeki izotretinoin ilişkili romatolojik yan etkilere yatkınlıkta etkili olabileceği düşünülmektedir (72).

Tüm bu teorilere rağmen henüz izotretinoinin sakroileit yapma mekanizması net değildir (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması ve Veri Kayıtları

Çalışmamız Mart 2017–Ocak 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından ortak olarak yürütülmüştür.

Çalışmamızda hedefimiz, orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris hastalarında endikasyon gereği kullanılan izotretinoine bağlı gelişebileceğini öngördüğümüz inflamatuvar bel ağrısı ve/veya sakroileit sıklığını, aynı endikasyonla doksisisiklin veya azitromisin kullanan hastalarla karşılaştırarak ortaya koymaktır.

Yukarıda belirtilen tarihler arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine akne şikayeti ile başvuran ve çalışmamız ekibi dışındaki hekimler tarafından dermatolojik muayeneleri sonucu orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris tanısı alıp oral azitromisin, doksisisiklin veya izotretinoin tedavisi başlanma kararı verilen hastalar, çalışmaya alım kriterlerine uygunluklarına göre davet edilmiştir. Bu süre içerisinde davetimizi kabul edip bilgilendirilen ve aydınlatılmış onam formunu okuyup yazılı onam veren 267 hasta çalışmamıza alındı.

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul başkanlığının (24237859-27) sayılı, Sağlık Bakanlığı Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'ndan (93189304-514.05.01-E.64468) sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris tanısı almış olmak.
2. 15 yaşından büyük olmak
3. Çalışma ekibi dışındaki hekimlerce oral azitromisin, doksisisiklin veya izotretinoin ile tedavi edilmesine karar verilmiş olmak.
4. Çalışmaya katılmak için yazılı onam vermiş olmak.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. İletişim güçlüğü bulunmak.
2. Akne tedavisi başlangıcında, tedavi almadan önce, inflamatuvar bel veya kalça ağrısı tanımlamak.
3. Öyküsünde inflamatuvar bel ağrısı ile ilişkili olabilecek psoriasis, ankilozan spondilit, spondiloartropati gibi hastalığı veya şiddetli akne formlarından akne fulminans bulunmak.
4. Çalışmaya katılmak için yazılı onam vermemek

3.4. Araştırmanın Tipi

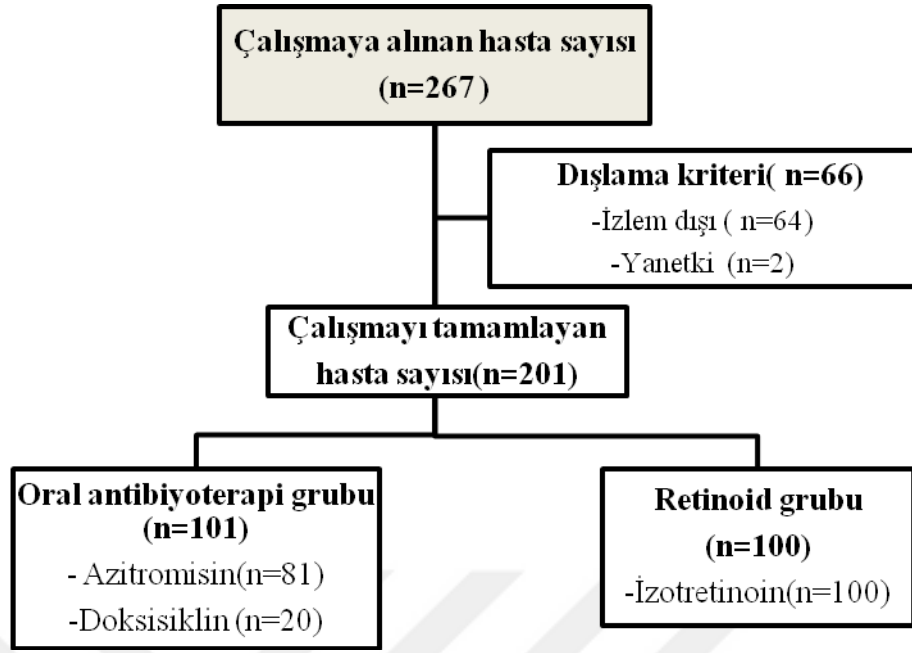
Araştırma tek merkezli, prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.4.1. Çalışmanın Yöntemi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda çalışma ekibi dışındaki hekimlerce dermatolojik muayeneleri sonucu orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris tanısı konularak, bu tanıya uygun oral azitromisin, doksisisiklin veya izotretinoin tedavisi başlanma kararı verilen hastalar çalışmamıza davet edildi. Çalışma alım kriterlerini karşılayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu.

Prospektif gözlemsel çalışmamıza katılmayı gönüllü olarak kabul edip onam veren 267 akne vulgarisli hasta izleme alındı. Hastaların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, kilo, akne şiddeti, ilaç kullanım öyküsü, önceki sistemik akne tedavileri gibi sosyodemografik verileri kayıt altına alındı.

Toplam 267 hastadan 64'ü plan dahilindeki kontrollerini aksatarak, 2'si ise kullanılan tedavilerine bağlı ilişkisiz yan etkiler nedeni ile çalışmayı tamamlayamadı. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı 201 idi. Bu hastaların izotretinoin kullanan 100 tanesi retinoid grubunu, azitromisin veya doksisisiklin kullanan 101 tanesi de oral antibiyotik grubunu oluşturdu (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya Katılan Hastalar

Çalışmada izlemde kalan tüm hastalar, tedavileri gereği aylık rutin poliklinik muayenelerine geldiklerinde tarafımızdan da değerlendirildiler. Bu değerlendirmelerde izlenen adımlar şunlardır:

1. Her başvuruda tüm hastalar inflamatuvar bel ağrısı semptomları açısından sorgulandı. İnflamatuar bel ağrısı yakınması değerlendirilirken ASAS kriterleri kullanıldı. Aşağıda belirtilen 5 bulgu (Uluslararası Spondiloartrit Derneği Değerlendirmesi) ASAS kriterlerini oluşturmaktadır.

- 40 yaşından önce başlaması
- Sinsi başlangıç
- Egzersiz ile rahatlama olması
- İstirahat ile rahatlamanın olmaması
- Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)

2. İnflamatuar bel ağrısı tarifleyen tüm hastalarda ağrının başlangıç zamanı hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

3. Dört haftadan uzun süren, inflamatuvar karakterde bel ve kalça ağrısı tarifleyen, kliniği ASAS kriterlerini karşılayan, öyküsünde mevcut ağrıyı açıklayacak travma, spondiloartropati bulunmayanlar, rutin uygulamamızda olduğu gibi

inflatuar bel ağrısının ileri tetkik ve değeriendirilmesi için Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine yönlendirildi.

4. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine inflamatuvar bel ağrısı yakınması ile başvuran hastalarda rutin olarak yürütölen tüm basamaklar, çalışmamızdaki hastalara da benzer şekilde uygulandı.

5. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekimi tarafından inflamatuvar bel ağrısı semptomları ASAS kriterleri kullanılarak yeniden sorgulandı.

6. Fizik muayenede sakroiliak eklem hassasiyeti değeriendirildi.

7. İzotretinoin kullanımı sırasında inflamtuvar bel ağrısı gelişen hastalar, diğeri spondiloartropati (ankilozan spondilit, behçet, psoriasis,..) nedenleri açısından yeniden sorgulandı.

8. İnflamatuvar bel ağrısı tarifleyen , sakroileitten şüphenilen hastaların rutin uygulamada değeriendirilmesinde kullanılan ,eritrosit sedimentasyon hızı(ESR), C-reaktif protein (CRP), HLAB27 ve sakroiliak manyetik rezonans görüntöleme (MR) istendi.

9. Tüm hastalar sakroiliak MR ve tetkik sonuçları ile Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekimi tarafından yeniden değeriendirildi.

10. İnflamatuvar bel ağrısı yakınması olup, sakroiliak MR görüntölemede sakroileit lehine bulgu saptanmayan hastalarda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekiminin önerisi ile izotretinoin tedavisine devam edildi.

11. Sakroiliak MR değeriendirmesinde sakroileit saptanan, açıklayacak başka bir neden bulunmayan ve izotretinoin ilişkili sakroileit olarak değeriendirilen hastalarda izotretinoin tedavisi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekiminin önerisine göre kesildi.

12. Sakroileit tanısı alan hastaların, tanı tarihi, sakroileitin lokalizasyonu (bilateral, sağ, ol) tarafımızca kaydedildi.

13. İnflamatuvar bel ağrısına yönelik, semptomatik olarak tüm hastalara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekimi tarafından nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) başlandı.

14. Sakroileit saptanan hastaların MR bulguları yarı kantitatif Leeds skoru kullanılarak derecelendirildi. Koronal, oblik ve aksiyel kesit T1, T2 ve yağ-baskın T2 sekansları ile sakroilyak eklemlerin MR bulguları değeriendirildi. 1'den 3'e

(1=etkilenen çeyreğin % 25'i; etkilenen çeyreğin % 25-75'i ve çeyreğin % 75'inden fazlasında kemik iliği ödeminin derecelendirildiği Puanlama Sistemi) sakroileit şiddetine göre hastalar hafif, orta veya şiddetli olarak gruplandırıldı.

15. Sakroileit saptanan tüm hastalar kontrolde yeniden değerlendirilmek üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine 3 ay sonra davet edildi. Kontrolde inflamatuvar bel ağrısı semptomlarındaki gerileme sorgulandı ve kontrol sakroiliak MR'ları Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümü tarafından 3.ayında istendi.

16. Üçüncü aydaki kontrol sakroiliak MR'larındaki regresyon bulguları tam regresyon,tama yakın regresyon,kısmi regresyon veya regresyon yok olacak şekilde sınıflandırılarak yeniden değerlendirildi. MR değerlendirmesinde Leeds skorlama ölçeği kullanıldı.

17. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümü tarafından kontrolde sakroileit semptom ve MR bulguları değerlendirilip, gerileme izlenen veya izotretinoin dışında sakroileiti açıklayacak neden bulunamayan hastalar izotretinoin ilişkili sakroileit olarak yorumlandı.

İstatistiksel Analiz

Hastaların bulgularının istatistiksel analizi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Kolmogrov-Smirnow testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan bağımsız üç veya daha fazla grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Davetimizi kabul ederek gözlemsel çalışmamıza dahil olan 267 akne vulgarisli hastadan 201 tanesi çalışmamızı tamamladı. Geriye kalan hastalardan 64 tanesi takiplerine gelmedi ve 2 hasta ise gözlemsel çalışmamızın izlediği yan etkiler dışındaki sebeplerle çalışmamızı tamamlayamadı.

4.1. Yaş ve Cinsiyete İlişkin Demografik Bulgular

Çalışma grubumuzun toplamını oluşturan 201 akne vulgarisli hastanın 139'u kadın (%69,2), 62'si erkekti (%30,8). Erkekler ve kadınlarda yaş aralığı 15 ile 30 yaş arasında olup, yaş ortalaması erkekler için $19,9 \pm 3,90$, kadınlar için ise $21,00 \pm 3,40$ idi.

4.2. Hastalığa ve Tedavi Dağılımlarına İlişkin Özellikler

Akne şiddeti açısından değerlendirildiğinde, hastaların 172'sinin (%85,6) orta şiddette, 29'unun ise (%14,4) şiddetli aknesi olduğu saptandı. Hastalık şiddeti, cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde, kadın hastaların 123'ünde (%88,5) orta şiddette akne vulgaris, 16'sında (%11,5) ise şiddetli akne vulgaris saptanırken, erkek hastalardan 49'unda (%79) orta şiddette akne vulgaris, 13'ünde (%21) ise şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Kadın ve erkek hasta gruplarında akne şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,122$).

Çalışmayı tamamlayan 201 akne vulgaris hastasının, 100 tanesi izotretinoin, 81'i azitromisin ve 20'si doksiskilin tedavisi almıştı.

Akne vulgaris hastalarının kullandıkları ilaçlara göre düzenlenmiş klinik ve demografik özellikleri Tablo 4'de sunulmaktadır.

Tablo 4. Hastaların Kullandıkları İlaçlara Göre Düzenlenmiş Klinik ve Demografik Özellikleri

	Azitromisin (n=81)	Doksisiklin(n=20)	İzotretinoin(n=100)	P değeri
Cinsiyet (n / %)				
Kadın	53 / 65.4	10 / 50	76 / 76	0,046
Erkek	28 / 34.6	10 / 50	24 / 24	
Yaş (ort. ± SD)	20.60 ± 3.80	20.90 ± 2.50	20.60 ± 3.70	0,685
Akne Şiddeti (n / %)				
Orta	78 / 96.3	19 / 95	75 / 75	<0,01
Şiddetli	3 / 3.7	1 / 5	25 / 25	
Tedavi süresi (ay) (ort. ± SD)	2.88 ± 0.41 ^a	2.80 ± 0.48 ^b	6.00 ± 1.20 ^c	

(^a Azitromisin 500 mg/gün 3 gün tedavi,12 gün ara, ^b Doksisiklin 100 mg/gün, ^c İzotretinoin 0,5 mg/kg/gün)

Tedavi gruplarına göre değerlendirmeler şöyle özetlenebilir: İzotretinoin tedavisi alan grupta 76'sı kadın (%76), 24'ü erkek (%24) toplam 100 akne vulgaris hastası vardı. Kadınların yaş ortalaması 21,00 ± 3,40, erkeklerde ise bu ortalama 18,00 ± 4,10 idi. Hastaların 75'inin (%75) orta şiddette, 25'inin (%25) ise şiddetli aknesi vardı. Kadın hastaların 62'sinde (%81,6) orta şiddette, 14'ünde (%18,4) şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Erkek hastaların ise 13'ünde (%54,2) orta şiddette, 11'inde (%45,8) şiddetli akne vulgaris saptandı. İzotretinoin tedavisi alan gruptaki hastalar akne şiddeti açısından karşılaştırıldığında, erkek hastalarda kadın hastalara göre akne şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (p=0.015).

İzotretinoin tedavisi alan hastaların ilaç dozları incelendiğinde, çalışma dışı hekimlerce belirlenen ilaç başlangıç dozlarının, hastaların 92'sinde (%92) 20 mg/gün, 7'sinde (%7) 30 mg/gün ve yalnızca 1'inde (%1) 40 mg/gün olduğu saptandı. Aylık takiplerinde ise bu dozların, hastaların toleransına ve tedaviye uyumuna göre biyokimyasal takip parametreleri de değerlendirilip sıklıkla 10 mg/gün artırılarak maksimum kiloya göre ortalama 0,84 mg/kg/gün dozunda tedaviye devam edildiği saptandı. İzotretinoin kullanım süresi, minimum 3 ay, maksimum 9 ay idi. Ortalama tedavide kalma süresi 6,00 ± 1,20 ay idi. Ortalama izotretinoin dozu ise 0,5 mg/kg/gün olarak hesaplandı.

Azitromisin kullanan grupta 53'ü kadın (%65,4), 28'i erkek (%34,6) 81 akne vulgarisli hasta vardı. Yaş ortalaması kadınlarda $20,00 \pm 3,70$, erkeklerde ise $20,00 \pm 4,10$ idi. Hastaların 78'inin (%96,3) orta şiddette, 3'ünün (%3,7) ise şiddetli akne vulgarisi vardı. Hasta kayıtlarına göre tüm hastalarda azitromisin kullanım şeması şu şekilde idi: Hastalar 3 gün süreyle 500 mg/gün azitromisin kullanıldıktan sonra tedaviye 12 gün ara vermişlerdir. Bu bir kürlük tedavidir. Azitromisin tedavisi, toplam 4 veya 6 kür olarak kullanılmıştır. Ortalama tedavide kalma süresi $2,88 \pm 0,41$ ay idi.

Doksisiklin kullanan 20 akne vulgarisli hasta içeren grupta ise, hastaların 10'u kadın (%50), 10'u erkek (%50) idi. Yaş ortalaması kadınlarda $20,50 \pm 1,80$, erkeklerde ise $20,50 \pm 1,80$ idi. Hastaların 19'unun (%95) orta şiddette, 1'inin (% 5) şiddetli akne vulgarisi mevcuttu. Hasta kayıtlarına göre tüm hastalarda doksisiklin kullanımı, 100 mg/gün şeklinde idi. Tedavi süresi minimum 2 ay, maksimum 3 ay olarak saptandı. Ortalama tedavide kalma süresi $2,80 \pm 0,48$ ay idi.

4.3. Tedavi Gruplarının İnflamatuar Bel Ağrısı veya Sakroileit Gelişimi Açısından Değerlendirilmesi

Her üç tedavi grubu ortak değerlendirildiğinde, tüm hastaların 21 tanesinde (%10,4) inflammatuar bel ağrısı saptandığı görülmektedir. Bu hastaların tamamının izotretinoin tedavisi altındaki hastalar olduğu saptandı. Böylece, izotretinoin tedavisi kullanan 100 hastanın 21'inde (%21) inflammatuar bel ağrısı saptanmıştır. Azitromisin ve doksisiklin grubunda bu yakınma saptanan herhangi bir hasta yoktu.

Çalışmamızda izotretinoin kullanan grupta toplam 11 (%11) hastada sakroileit saptandı. Azitromisin ve doksisiklin kullanan gruplarda, bir diğer ifade ile iki grubu birleştirecek, oral antibiyotik grubunda inflammatuar bel ağrısı veya sakroileit gelişmemiştir.

İnflamatuar bel ağrısı ve sakroileit gelişim sıklığı açısından, izotretinoin kullanan grup ile oral antibiyotik kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla $p < 0,01$; $p = 0,02$). Bu veriler Tablo 5'de sunulmaktadır.

Tablo 5. İlaç Gruplarında Ortaya Çıkan İnflamatuvar Bel Ağrısı ve Sakroileit Sıklığının Karşılaştırılması

	Doksisiklin ¹ (n=20)	Azitromisin ² (n=81)	İzotretinoin (n=100)	p değeri
İBA	(0/20) 0%	(0/81) 0%	(21/100) 21%	----
SİE	(0/20) 0%	(0/81) 0%	(11/100) 11%	-----
Total İBA*	(0/101) 0%		(21/100) 21%	<0.01
Total SİE*	(0/101) 0%		(11/100) 11%	0.02

İBA: İnflamatuvar bel ağrısı, SİE: Sakroileit

* Her iki yan etki için, 1 ve 2 grupları oral antibiyotik grubu olarak birleştirilerek izotretinoin grubu ile karşılaştırılmıştır.

4.4. İnflamatuvar Bel Ağrısı Saptanan Hastaların Özellikleri

İnflamatuvar bel ağrısı saptanan hastaların 18'i (%85,7) si kadın, 3'ü (%14,3) erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması $21,00 \pm 3,70$ idi. Hastaların 18'inde orta şiddette, 3'ünde şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Akne şiddeti ile inflamatuvar bel ağrısı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1,00$).

Tamamı izotretinoin kullanan hastaların tedavi başlangıç dozu, 20 hastada (%95,2) 20 mg/gün iken, 1 hastada (%4,8) 30 mg/gün idi. Bu hastalardaki izotretinoin dozunun maksimum 40 mg/gün'e çıkıldığı saptandı. Ortalama tedavi dozu 0,4-0,64 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama günlük izotretinoin dozu 0,45 mg/kg/gün olarak hesaplandı.

İnflamatuvar bel ağrısı saptanan hastalarda, bu yakınmanın en erken tedavinin 10. gününde başladığı saptandı. Bu yakınmanın en geç ise tedavinin 5. ayında gözlemlendiği saptandı. İnflamatuvar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış süresi $2,1 \pm 1,30$ ay olarak hesaplandı. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan 21 hasta, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümü tarafından fizik muayene ve MR bulguları ile yeniden değerlendirildiğinde hastaların 11'inde sakroiliak MR ile kanıtlanan sakroileit saptandı. Tamamı izotretinoin grubundaki sakroileit saptanan bu hastaların oranı, grubun 100 olan sayısı dikkate alındığında %11 idi. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan 21 hastanın 11'inde (% 52,3) sakroileit tanısının da konulduğu görülmektedir. İnflamatuvar bel ağrısı gelişen hastalara ait veriler Tablo 6'te sunulmaktadır.

Tablo 6. İzotretinoin Tedavisi Altında İken İnflamatuvar Bel Ağrısı Saptanan Hastaların Özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet (E/K)	Akne şiddeti	Tedavi süresi (ay)	İzotretinoin başlangıç dozu	Ortalama doz mg/kg/gün	İBA başlangıç (ay)	MR da SİE varlığı
1	22	K	Orta	7	20 mg/gün	0.53	2	+
2	25	K	Orta	6	20 mg/gün	0.4	2	-
3	23	K	Şiddetli	3	20 mg/gün	0.43	3	+
4	25	K	Orta	6	20 mg/gün	0.43	4	-
5	18	K	Şiddetli	3	20 mg/gün	0.46	3	+
6	18	K	Orta	6	20 mg/gün	0.57	0.5	-
7	21	K	Orta	8	20 mg/gün	0.54	1	-
8	20	K	Orta	6	20 mg/gün	0.4	5	+
9	22	K	Orta	3	20 mg/gün	0.41	3	+
10	30	K	Orta	4	20 mg/gün	0.46	3	-
11	16	E	Şiddetli	7	20 mg/gün	0.48	1	-
12	19	K	Orta	4	20 mg/gün	0.49	2	+
13	15	K	Orta	6	20 mg/gün	0.5	0.3	-
14	19	K	Orta	7	20 mg/gün	0.64	0.6	-
15	17	E	Orta	5	20 mg/gün	0.5	3	+
16	23	K	Orta	6	20 mg/gün	0.62	1	-
17	20	K	Orta	5	30 mg/gün	0.43	1	-
18	21	K	Orta	3	20 mg/gün	0.4	1	+
19	27	K	Orta	4	20 mg/gün	0.5	4	+
20	23	E	Orta	3	20 mg/gün	0.44	2	+
21	18	K	Orta	2	20 mg/gün	0.5	2	+

E:erkek, K:kadın, MR:Manyetik Rezonans Görüntüleme , İBA: İnflamatuvar bel ağrısı, SİE: Sakroileit

4.5. Sakroileit Saptanan Hastaların Özellikleri

Sakroileit saptanan 11 hastanın 9'u (%80,82) kadın, 2'si (%18,18) erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması $20,90 \pm 2,91$ idi. Hastaların 9'unda orta şiddette, 2'sinde şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Akne şiddeti ile sakroileit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.00$).

Tamamı izotretinoin kullanan hastaların tedavi başlangıç dozu, 10 hastada (%90,9) 20 mg/gün iken, 1 hastada (%9,1) 30 mg/gün idi. Bu hastalardaki

izotretinoin dozunun maksimum 40 mg/gün'e çıkıldığı saptandı. Ortalama günlük izotretinoin tedavi dozu 0,45 mg/kg/gün idi. Sakroileit gelişen 11 hastada, inflamatuvar bel ağrısının en erken 1. ay içerisinde, en geç 5. ayda ortaya çıktığı saptandı. İnflamatuvar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış zamanı $2,72 \pm 1,10$ ay olarak hesaplandı.

Hastaların 10'unda bilateral sakroileit saptanırken, yalnızca 1 hastada sakroileit unilateral yerleşimli idi. Sakroileit şiddetinin derecelendirilmesi MR bulguları üzerinden Leeds skoru kullanılarak gerçekleştirildiğinde, 8 hastada hafif şiddette, 3 hastada ise orta şiddette sakroileit saptandığı kayıt altına alınmıştı. Toplam 11 hastadan yalnızca 1 tanesinde, kan örneklerinin incelenmesinde HLAB27 pozitifliği saptanmıştı.

4.6. Sakroileit Saptanan Hastaların İzleminde Saptananlar

Sakroileit saptanan 11 hastadan 7'sinin rutin değerlendirme gereği planlanan 3. ay sakroiliak MR kontrolleri ve değerlendirmeleri çalışma takvimimiz içerisinde gerçekleşti. Geriye kalan 4 hastanın rutin kontrol MR incelemeleri daha sonra tamamlanacaktır.

Çalışma süremiz içerisinde, sakroileit tanısı ardından izotretinoin tedavisi sonlandırılan 7 hastanın kontrolü gerçekleştirilmiştir. Bu 7 hastanın sakroiliak MR bulguları Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekimi tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların 6'sında, izotretinoin tedavisinin sonlandırılması ile tam regresyon izlendiği ve sakroileit bulgusuna rastlanmadığı rapor edilmiştir. Tam regresyon gösteren bu hastalar arasında, başlangıçta orta şiddette sakroileit olarak değerlendirilen 3 hastanın tamamı da mevcuttur. Kontrol sakroiliak MR ile değerlendirilen yalnızca 1 hastanın ise, başlangıçtaki gibi hafif şiddette sakroileit tablosunun izotretinoin sonlandırılmasına rağmen benzer şekilde devam etmiş olduğu saptandı. Bu hastada regresyon olmamıştı. Sakroileit gelişen hastalara ait veriler Tablo 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7. İzotretinoin Tedavisi Altında İken Sakroileit Saptanan Hastaların Özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet (E/K)	Akne şiddeti	Başlangıç dozu	Doz mg/kg/gün	İBA Başlangıç (ay)	MR'da SİE	SİE şiddeti	HLAB27	Tedavi	Kontrol MR bulguları
1	22	K	Orta	20 mg/gün	0.53	2	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	-----*
3	23	K	Şiddetli	20 mg/gün	0.43	3	Sağ	Orta	Negatif	NSAİİ	Normal
5	18	K	Şiddetli	20 mg/gün	0.46	3	Bilateral	Orta	Negatif	NSAİİ	Normal
8	20	K	Orta	20 mg/gün	0.4	5	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	Normal
9	22	K	Orta	20 mg/gün	0.41	3	Bilateral	Orta	Negatif	NSAİİ	Normal
12	19	K	Orta	20 mg/gün	0.49	2	Bilateral	Hafif	Pozitif	NSAİİ	Normal
15	17	E	Orta	30 mg/gün	0.5	3	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	Normal
18	21	K	Orta	20 mg/gün	0.4	1	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	Hafif
19	27	K	Orta	20 mg/gün	0.5	4	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	-----*
20	23	E	Orta	20 mg/gün	0.44	2	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	-----*
21	18	K	Orta	20 mg/gün	0.5	2	Bilateral	Hafif	Negatif	NSAİİ	-----*

E:erkek, K:kadın, MR:Manyetik Rezonans Görüntüleme, İBA: İnflamatuvar bel ağrısı, SİE:Sakroileit

* Çalışma süresinde kontrolleri gerçekleşmemiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız orta şiddette ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik izotretinoine bağlı gelişen inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit sıklığını, oral antibiyoterapi kullanan grupla karşılaştırarak ortaya koyan literatürdeki ikinci prospektif çalışmadır.

Prospektif, gözlemsel kontrollü çalışmamızı tamamlayan 201 akne vulgaris hastasından 21 tanesinde (%10,4) inflamatuvar bel ağrısı saptanmıştır. Bu hastaların tamamının izotretinoin tedavisi altındaki hastalar arasında yer aldığı görülmüştür. Böylece, izotretinoin tedavisi kullanan 100 hastanın 21'inde (%21) inflamatuvar bel ağrısı saptandığı ortaya konmuştur. Azitromisin ve doksisisiklin grubunda bu yakınma saptanan herhangi bir hasta yoktu. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan izotretinoin grubundan 21 hastanın fizik muayene, laboratuvar ve MR incelemesinde, bunların 11 tanesine ayrıca sakroileit tanısı konmuştur. Tamamı izotretinoin grubundaki sakroileit saptanan bu hastaların oranı, grubun 100 olan sayısı dikkate alındığında %11 idi. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan 21 hastanın 11'inde (% 52,3) sakroileit tanısının konulduğu da görülmektedir. İnflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit gelişim sıklığı açısından, izotretinoin kullanan grup ile oral antibiyotik kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (sırasıyla $p<0.01$; $p=0,02$).

İzotretinoin, 30 yılı aşkın süredir akne tedavisinde tek başına efektif olarak kullanılan, A vitamin türevi olan bir retinoik asitdir (35). Şiddetli, dirençli nodülökistik akne tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Hücre döngüsü, diferansiyasyon ve apoptozis üzerinden etkisini gerçekleştirmektedir (37, 38). İzotretinoin trans retinoik asitin cis-izomeri olup *invivo* all trans retinoik asite dönüşerek, nükleer retinoik asit reseptörleri, retinoid X reseptör (RXRs) ve retinoid asid reseptöre (RARs) bağlanarak etki gösterir (5). Sebositelerde RAR'ne bağlanarak hücre siklusunu duraklatıp, apoptozise uğratmaktadır. İzotretinoin direk sebosit üzerine etki ederek sebum üretimini baskılamakta ve doğal immün sistem yanıtını inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir (7). Oral izotretinoin sebum üretimini baskılayarak, *P. acnes* kolonizasyonunu azaltarak ve inflamasyonu baskılayarak aknenin dört ana patofizyolojik faktörüne etki eder. Şiddetli aknede ana tedavi yöntemidir (5).

İzotretinoin kullanımı sırasında kas ağrısı, eklem ağrısı, bel ağrısı şeklinde iskelet-kas sistemi ilişkili yan etkiler görülebilmektedir (7, 61). İzotretinoin inflamatuvar karakterde bel ağrısına yol açabildiği gibi sakroileite de neden olabilmektedir (65, 74). Sakroileit, sakroiliak eklemde inflamasyondur. Klinikte inflamatuvar bel ağrısı, fizik muayenede sakroiliak eklemde ağrı ve hassasiyet ile karakterizedir. İnflamatuvar bel ağrısı için (Uluslararası Spondiloartrit Derneği Değerlendirmesi) ASAS kriterlerini karşılaması gerekmektedir. 40 yaşından önce, sinsi başlangıç, egzersiz ile rahatlama olması, istirahat ile rahatlamanın olmaması ve gece ağrısı (kalkmakla düzelen) ASAS kriterlerini oluşturmaktadır. İnflamatuvar karakterde bel ağrısı diyebilmek için en az dört kriterin bulunması gerekmektedir (75).

İzotretinoinin sakroileit yapma mekanizması reaktif olarak düşünülmeyle birlikte tam olarak açıklanamamıştır (61). İzotretinoinin deterjan benzeri özelliklerinin lizozomal membran yapısını değiştirdiği ve eklemde hafif mekanik travma ile tahrişe duyarlı hale geldiği düşünülmektedir. Egzersiz ile tetiklenen sakroileit olgularının olması bu görüşü desteklemektedir (65). Üzerinde durulan bir başka görüş ise retinol ve retinoik asit kullanan hastaların eklem sıvılarında invitro olarak artışı gösterilen MMP-2 dir.MMP-2 seviyesi artrit gelişen eklemde artış gösterirken sağlıklı eklemde normal seviyededir.Retinoik asit türevi olan izotretinoinin de MMP-2 aktivitesini artırarak eklem tahribatında rol aldığı düşünülmektedir (67, 76).

Akne spektrumunda, izotretinoin ile ilişkili olabilecek iskelet-kas sistemi problemleri yanında, SAPHO (Synovitis, Akne, Püstüloz, Hiperostoz ve Osteitis) sendromunun bileşeni olarak veya akne fulminans gibi şiddetli tablolarda da benzer yakınmalar çıkabilmekte, hatta sakroileit eşlik edebilmektedir (76). Akne fulminans özellikle genç erkeklerde görülen, ani başlayan ülseratif akne lezyonları ve lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma, anemi gibi laboratuvar bulgularının eşlik edebildiği nadir bir akne formudur (77). Akne fulminans, evre 4 akne vulgaris ve akne konglobatadan farklıdır. Akne fulminansta halsizlik, ateş, kas-eklem ağrısı, büyük eklemleri etkileyen osteoartiküler bulgular, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilmektedir (78, 79). Akne fulminansta izotretinoin kullanımı ile ilişkili bildirilmiş sakroileit gelişen olgu sunumları bulunmaktadır (58).

Çalışmamızda akne fulminans ve sendromik akne bileşenleri dışlama kriterleri arasındaydı.

İzotretinoin ile ilişkili sakroileit sıklığı hakkında, prospektif ve retrospektif birer çalışma dışında bazı olgu serileri ve olgu bildirimleri bulunmaktadır (9, 10, 65, 69-71, 73, 80-83). İlk olarak Alkan ve arkadaşlarının prospektif çalışmasına bakacak olursak, şiddetli akne nedeniyle izotretinoin kullanan 42 hasta ile oral tetrasiklin kullanan 32 hasta inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit açısından karşılaştırılmıştır. Hasta sayıları bizim çalışmamıza göre oldukça sınırlı olan bu araştırmada, 42 hasta ortalama 30 mg/gün, toplam dozu 120-150 mg olacak şekilde 4-6 ay izotretinoin kullanırken, 32 hasta oral tetrasiklini 1gr/gün dozundan 3 ay süre ile kullanmıştır. İzotretinoin kullanan grupta tetrasiklin kullanan gruba göre inflamatuvar bel ağrısı, entezopati ve sakroileit açısından önemli fark saptanmıştır. İzotretinoin kullanılan grupta, 6 inflamatuvar bel ağrısı (%14,2), 3 entezit (%7,1) ve 1 unilateral sakroileit (%2,3) saptanmıştır. İnflamatuvar bel ağrısı gelişen hastaların tümünde HLAB27 negatif olarak bildirilmiştir (10).

Kliniğimizden Baykal Selçuk ve arkadaşlarının izotretinoin kullanan 73 akne vulgarisli hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada sakroileit prevalansına bakılmış, kontrolsüz bu çalışmada, 6-8 ay süre ile izotretinoin 0,4-0,8 mg/kg/gün (ortalama 0,53mg/kg/gün) dozunda kullanılmış, inflamatuvar bel ağrısı sıklığı %21,9, sakroileit sıklığı %8,2 olarak saptanmıştır. Sakroileit gelişen 6 hastanın 5'i kadın, 1'i erkek iken, 1 hastada HLAB27 pozitif saptanmıştır. Beş kadın hastada, solda tek taraflı sakroileit gelişirken, 1 erkek hastada bilateral sakroileit gelişmiştir. İnflamatuvar karakterde bel ağrısı 1 ile 3 ay arasında ortaya çıkmış, MR bulguları sakroileit ile uyumlu gelen hastaların izotretinoin tedavisi kesilmiş ve naproksen, ibuprofen gibi bir NSAİİ ile takip edilmişler ve 3 ay sonra kontrolde hastaların tümünde semptomların gerilediği bildirilmiştir (83).

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı önceki iki çalışmaya göre daha fazla olup, izotretinoin kullanımına bağlı sakroileit gelişimi daha sık olarak (%11) olarak saptanmıştır.

Bu iki çalışmanın ardından çalışmamızda saptadığımız bulguları hatırlatmak gerekirse, biz izotretinoin tedavisi kullanan 100 hastamızın 21'inde (%21) inflamatuvar bel ağrısı saptadık, fizik muayene, laboratuvar ve MR incelemesinde,

bunların 11 tanesine ayrıca sakroileit tanısı konmuştur. Böylece izotretinoin ilişkili sakroileit saptanan hasta oranımız %11'dir. İnflamatuar bel ağrısı ve sakroileit sıklık oranlarımız Alkan ve arkadaşlarının çalışmasındaki sıklıklardan belirgin olarak yüksektir (%21&%14,2; %11&%2,3). Baykal Selçuk ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızla aynı oranda inflammatuar bel ağrısı bildirirken (%21), onların sakroileit oranları bize göre daha düşüktür (%8,2&%11). Çalışmamızın diğer bulgularını hatırlatırsak, izotretinoin grubunda tedavi dozumuz 0,4-0,64 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama günlük izotretinoin dozu 0,45 mg/kg/gün olarak hesaplanmıştır. İnflamatuar bel ağrısı saptanan hastalarda, bu yakınmanın en erken tedavinin 10. gününde başladığı saptanmış, en geç ise tedavinin 5. ayında gözleendiği ortaya konmuştur. İnflamatuar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış süresi $2,10 \pm 1,30$ ay olarak hesaplanmıştır.

Sakroileit saptanan 11 hastanın 9'u (%80,82) si kadın, 2'si (%18,18) erkekti. Bu sonuç Baykal Selçuk ve arkadaşlarının çalışmasının bulguları ile benzerdir ve yine kadın hakimiyeti dikkat çekicidir. Bu hastaların yaş ortalaması $20,90 \pm 2,91$ idi. Hastaların 9'unda orta şiddette, 2'sinde şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Akne şiddeti ile sakroileit gelişimi arasında istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.00$). Sakroileit gelişen 11 hastada, inflammatuar bel ağrısının en erken 1. ay içerisinde, en geç 5. ayda ortaya çıktığı saptandı. İnflamatuar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış zamanı $2,72 \pm 1,10$ ay olarak hesaplandı.

Hastalarımızın 10'unda bilateral sakroileit saptanırken, yalnızca 1 hastada sakroileit unilateral yerleşimli idi. Bu bulgular Baykal Selçuk çalışmasının bulgularına terstir, orada 6 hastanın yalnızca birinde bilateral sakroileit saptanmıştır. Sakroileit şiddetinin derecelendirilmesi MR bulguları üzerinden Leeds skoru kullanılarak gerçekleştirildiğinde, 8 hastada hafif şiddette, 3 hastada ise orta şiddette sakroileit saptandığı kayıt altına alınmıştı.

Sakroileit gelişen 11 hastadan yalnızca 1 tanesinde, kan örneklerinin incelenmesinde HLAB27 pozitifliği saptanmıştır. Alkan ve arkadaşları inflammatuar bel ağrısı ve sakroileit gelişen hastaların hiçbirisinde HLAB27 pozitifliği bildirmezken, Baykal Selçuk ve arkadaşları HLAB27 pozitif 1 olgu tanımlamışlardır.

Sakroileit tanısı ardından izotretinoin tedavisi sonlandırılan 11 hastanın 7'sinde kontrol MR incelemeleri gerçekleştirilmiş, bu 7 hastanın 6'sında, izotretinoin

tedavisinin sonlandırılması ile tam regresyon izlendiği ve sakroileit bulgusuna rastlanmadığı rapor edilmiştir. Tam regresyon gösteren bu hastalar arasında, başlangıçta orta şiddette sakroileit olarak değerlendirilen 3 hastanın tamamı da mevcuttur. Kontrol sakroiliak MR ile değerlendirilen yalnızca 1 hastanın ise, başlangıçtaki gibi hafif şiddette sakroileit tablosunun izotretinoin sonlandırılmasına rağmen benzer şekilde devam etmiş olduğu saptandı. Bu hastada regresyon olmamıştı. Baykal Selçuk ve arkadaşları, izotretinoin ilişkili 6 sakroileit olgusunda, tedavi kesimi ardından tümünde semptomların gerilediğini bildirmişlerdir.

Spondiloartropatiler içerisinde en sık görüleni olan ankilozan spondilit (AS), karakteristik olarak aksiyel iskeleti, sakroiliak eklemleri, entez bölgelerini ve bazen periferik eklemleri de tutan kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Genç yaşta sinsi başlangıçla karakterize olup, sıklıkla ilk semptomlar 17-35 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Hafif seyredebileceği gibi iş gücü kaybına yol açabilecek kadar ciddi tutulumlar da görülebilmektedir. Genel popülasyonda prevalansı %0,9'a kadar ulaşabilmekte ve erkekler kadınlara göre üç kat kadar daha sık etkilenmektedir (80, 84). Çalışmamızda izotretinoin ilişkili sakroileit sıklığı ankilozan spondilitten daha yüksek oranda, %11 gibi yüksek bir prevalansta saptanmıştır. Yaş grubu ankilozan spondilit gelişen grup ile kısmen çakışmakta olsa da, izotretinoin ilişkili sakroileit ankilozan spondilitin aksine kadınlarda 9:2 gibi yüksek bir oranda saptandı. Sakroileit gelişen olguların özgeçmiş sorgusunda, ailede ve kendilerinde spondiloartropati olmaması çalışmaya dahil edilme kriterlerimiz içerisindeydi.

Ülkemizden bir başka çalışmada, Koçak ve arkadaşları, retrospektif olarak, izotretinoin tedavisi sırasında gelişen MR ile konfirme edilmiş 11 bilateral sakroileitli olgu sunmuşlardır. Ocak 2011 ile Ocak 2015 yılları arasında nodülökistik akne nedeniyle izotretinoin tedavisi sırasında gelişen bilateral sakroileitli olgular, bu yönleri ile çalışmamızın bulguları ile benzerdir. Yaş aralığı 16-37 arasında olup, ortalama 24 olan hastalardan 8'i kadın, 3'ü erkekmiş. Bu açıdan da, kadın baskınlığı, bizim ve Baykal Selçuk çalışmasının bulgularını desteklemektedir. İzotretinoin ilk ay 30 mg/gün olarak başlanmış ve devamında 40mg/gün olarak kullanılmıştır. İnflamatuvar bel ağrısı başlangıcı 1 ila 5 ay arasında olup, ortalama 2,5 ayda izlenmiştir. İnflamatuvar bel ağrısı tarifleyen hastalara sakroiliak MR çekilmiş, sakroiliak MR'da 5 (%45,4) hastada hafif, 3 (%27,2), hastada orta, 2 (%18) hastada

ciddi bilateral sakroileit ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Sakroileit tanısı alan hastalarda izotretinoin tedavisi kesilmiş ve tüm hastalara semptomatik indometazin tedavisi başlanmıştır. 1 ay sonraki değerlendirmede 10 hastada (%90,9) semptomlar tamamen gerilerken 1 hastada yakınmalar devam etmiştir (73). Bu yönüyle de çalışma, Baykal Selçuk ve bizim çalışmamıza benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Tüm hastalarda bakılan HLAB27 negatif saptanmıştır (73).

Tek sayıda olgu bildirimlerine de göz atacak olursak, Rozin ve arkadaşlarının bildirdiği bir olguda, şiddetli akne nedeniyle izotretinoin kullanan ek hastalığı ve ilaç kullanımını olmayan 28 yaşında erkek hasta sunulmuştur. 30 mg/gün izotretinoin kullanımının 20. gününde başlayan inflamatuvar bel ağrısı tariflemektedir. CRP'si 1,3, brusella antikor ve HLA-B27' si negatif bulunan hastanın sakroiliak MR'ında bilateral sakroileit saptanmıştır. Hasta, izotretinoin tedavisi kesilerek, tek doz adrenokortikotropin hormon ve etodolak ile takip edilmiş, kontrolde sakroileitin 2 ay sonra gerilediği gözlemlenmiştir. İzotretinoin ilişkili sakroileit olarak raporlanmıştır (9).

Bir başka olgu bildiriminde, akne dışında hastalığı bulunmayan, izotretinoin dışında ilaç kullanım öyküsü olmayan, 20 yaşında genç sağlıklı kadın hasta sunulmuştur. 3 aydır oral izotretinoin tedavisi altında olan hasta son 15 gündür artan bel ağrısı nedeniyle tedavisini bırakmıştır. İzotretinoin dozu ilk ay 30 mg/gün, sonraki 2 ay 40 mg/gün olarak kullanılmıştır. Fizik muayenesinde sakroiliak eklemlerde bilateral ağrı, Gaensen ve Faber testi pozitif tespit edilmiştir. Kan tetkiklerinde ESR 52 mm/s (0-20), CRP 2,75 mg/dl (0,0-0,5) saptanmıştır. Sakroiliak MR incelemesinde sakroiliak eklemlerde sakroileiti destekleyen bilateral ödem izlenmiştir. İzotretinoin tedavisi kesilerek prednizolon ve diklofenak sodyum ile hasta takip edilmiştir. 6 hafta sonra hastanın semptomlarının tamamen gerilediği gözlemlenmiştir (61).

Yilmazer ve arkadaşlarının bildirdiği bir olgu sunumunda ise, akne vulgaris dışında ek hastalığı olmayan ve 3 aydır izotretinoin tedavisi almakta olan 20 yaşında genç sağlıklı bir kadın hastada izotretinoin ilişkili MR bulgularının da desteklediği bilateral sakroileit bildirilmiştir. Bu olguda HLA B27 pozitif saptanmış, izotretinoin tedavisi kesilmiş ve prednizolon ile diklofenak sodyum başlanmıştır. 6 hafta sonra

yapılan değerlendirmede hastanın yakınmalarının gerilediği gözlemlenmiş ve 6 aylık takipte problem yaşanmamıştır (61).

Çakır ve arkadaşları 25 yaşında, akne fulminans nedeniyle izotretinoin kullanan genç bir erkek hastada 3.ayda gelişen bilateral sakroileit ve polinöropati olgusu bildirmiştir. Bu olguda da HLAB27 pozitif saptanmış. İzotretinoin tedavisi kesiminden 2 ay sonra sakroileitin MR ve klinik bulguları gerilemiş (82).

Ekşioğlu ve arkadaşları da 20 yaşında bir erkek hastada izotretinoin kullanımına bağlı 3. ayda HLAB27'si pozitif bilateral sakroileit ile birlikte polinöropati gelişen olgu bildirmiştir. Bu olguda izotretinoin tedavisi kesilerek naproksen tedavisi başlanmış ve 4 hafta sonrasında klinik yakınmaları neredeyse tama yakın düzelirken MR bulguları 2 yıl içerisinde dalgalanarak kaybolmuştur (70).

Bu bahsedilen olgu bildirimleri ile birlikte literatür taramasında izotretinoin ilişkili sakroileit gelişen toplam 22 vaka sunulmuştur. Bu olguların 14'ünü erkek, 8'i kadındı.14'ünde bilateral, 3'ünde unilateral ve 5'inde lokalizasyonun belirtilmediği sakroileit gelişmiş. Yaş aralığı 14 ila 32 arasında değişmekte olup ortalama 21,6 idi. İzotretinoin kullanmaya başlanması ile inflamatuvar bel ağrısı semptomlarının ortaya çıkış süresi birkaç günden 2 yıla kadar geniş bir aralığı kapsamaktaydı. Ancak olguların çoğunda inflamatuvar bel ağrısının ortaya çıkış süresi 2-3 ay arasında idi. Sakroileit tanısı konulurken bilgisayarlı tomografi, X-ray görüntüleme, kemik sintigrafisi ve MR gibi yöntemler kullanılmıştır. Üç olguda HLAB27 pozitif saptanmıştır (9, 10, 65, 69-71, 73, 80-83).

Literatürde izotretinoin ilişkili bildirilen sakroileit olgularından 26'sında bilateral, 8'inde unilateral, 5'inde lokalizasyonun belirtilmediği sakroileit raporlanmıştır. Çalışmamızda da bunu destekler şekilde sakroileit izlenen 11 hastanın 10 (%90,9) nunda bilateral, 1'inde (%9,09) unilateral lokalizayonda sakroileit izlendi.

Literatürde izotretinoine bağlı sakroileit gelişen ve HLAB27'si pozitif, saptanan 3 olgu sunulmuştur (61, 65, 70). Çalışmamızda, sakroileit izlenen hastaların birisinde HLAB27' si pozitif bilateral sakroileit gelişmiş, bu hastanın 3. ay kontrolde yakınmaları gerilemiştir. Kontrol sakroiliak MR değerlendirmesinde, sakroiliak eklemlerde ödem ve sakroileit bulgusuna rastlanmadı, tam regresyon izlendi. HLA B27 pozitifliğinin oral izotretinoin kullanımına bağlı sakroileit gelişimine yatkınlık

yaratabileceğine dair veriler bulunmaktadır, ancak bunu destekleyecek yeterli çalışma bulunmamaktadır (70).

Oral izotretinoinin genetik yatkınlığı olan ve HLAB27'si pozitif kişilerde sakroileit gelişimini tetikleyip tetiklemediği konusu hala tartışmalıdır (9, 70). Normal popülasyonda Türkiyede HLAB27 pozitifliği %6,8 lerce bildirilmiştir, hatta %10-14 e kadar olabileceğini destekleyen yayınlar bulunmaktadır (85). Çalışmamızda 11 hastanın 1 (%9)'inde HLAB27 pozitifliğinin olması normal popülasyondaki sıklıkla benzer olarak yorumlanmıştır.

Sakroileit gelişen 11 hastada, inflamatuvar bel ağrısının en erken 1.ay içerisinde, en geç 5. ayda ortaya çıktığı saptanmıştır. İnflamatuvar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış zamanı $2,72 \pm 1,10$ ay olarak hesaplanmıştır. Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamatuvar bel ağrısının 1. ila 5. ay arasında ortaya çıktığı ortalama 2,5 ay civarında geliştiği bildirilmiştir. Baykal ve arkadaşları ise 1 ila 3 ay içerisinde inflamatuvar bel ağrısı geliştiğini bildirmişlerdir. Literatürde inflamatuvar karakterde bel ağrısı başlangıç zamanı, günlerden 2 yıla kadar değişen sürede bildirilmiştir ancak olguların çoğunda inflamatuvar bel ağrısı başlangıç zamanı ilk 3 ay olarak belirtilmiştir. Biz de literatürdeki verilere benzer şekilde, inflamatuvar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış zamanını $2,72 \pm 1,10$ ay olarak hesapladık.

Çalışmamızda sakroileit gelişen hastaların tedavileri kesildikten sonra kontrolleri 3.ayda semptom sorgusu ve kontrol MR ile yapılmıştır. Klinik yakınmalara ek olarak MR ile de regresyon bulgularının kanıtlanmış olması üstünlük sağlamaktadır. Baykal Selçuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sakroileit gelişen olgular 3. ay kontrollerinde de sakroiliak MR ile değerlendirilmiş tüm vakalarda tam regresyon izlenmiştir.Koçak ve arkadaşlarının çalışmasında sakroileit izlenen hastaların kontrol sakroiliak MR değerlendirmeleri yapılmamıştır (73). Çalışma süremiz içerisinde, sakroileit tanısı ardından izotretinoin tedavisi sonlandırılan 7 hastanın kontrolü gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 6'sında, izotretinoin tedavisinin sonlandırılması ile tam regresyon izlendiği ve sakroileit bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir. Tam regresyon gösteren bu hastalar arasında, başlangıçta orta şiddette sakroileit olarak değerlendirilen 3 hastanın tamamı da mevcuttur. Kontrol sakroiliak MR ile değerlendirilen yalnızca 1 hastanın ise, başlangıçtaki gibi hafif şiddette sakroileit tablosunun izotretinoin sonlandırılmasına rağmen benzer şekilde devam

etmiş olduğu saptandı. Bu hastada regresyon olmamıştı. Kontrol değerlendirmelerinde hastaların çoğunluğunda sakroileit semptom ve sakroiliak MR bulgularının gerilemiş olması izotretinoin reaktif sakroileit yapma mekanizmasını desteklemektedir.

Bu prospektif kontrollü gözlemsel çalışma ile izotretinoinin azımsanmayacak sıklıkta inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileite neden olduğunu oral antibiyotik grubu ile karşılaştırarak ortaya koyduk. Ayrıca, izotretinoine bağlı sakroileitin ilaç kesildikten sonra hastaların büyük kısmında tam regresyon gösterdiğini saptadık. Orta şiddette veya şiddetli akne vulgaris hastalarında, izotretinoin ile yönetim sırasında inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit, üzerinde dikkatle durulması gereken bir yan etki olarak görünmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. İzotretinoin, azitromisin ve doksisisiklin tedavilerindeki tüm akne vulgaris hastaları (n=201) ortak değerlendirildiğinde, tedavi sürecinde 21 hastada (%10,4) inflamatuvar bel ağrısı saptandığı görülmektedir. Bu hastaların tamamının izotretinoin tedavisi altındaki hastalar arasında yer aldığı saptanmıştır.
2. İzotretinoin tedavisi kullanan 100 hastanın 21'inde (%21) inflamatuvar bel ağrısı saptanmıştır. Azitromisin ve doksisisiklin grubunda bu yakınma saptanan herhangi bir hasta yoktu.
3. İzotretinoin kullanan grupta toplam 11 (%11) hastada sakroileit saptandı. Azitromisin ve doksisisiklin kullanan gruplarda sakroileit gelişmemiştir.
4. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan hastaların 18'i (%85,7) kadın, 3'ü (%14,3) erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması $21,00 \pm 3,70$ idi. Hastaların 18'inde orta şiddette, 3'ünde şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Akne şiddeti ile inflamatuvar bel ağrısı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1.00).
5. İnflamatuvar bel ağrısı gelişen tamamı izotretinoin kullanan hastaların ortalama tedavi dozu 0,4-0,64 mg/kg/gün arasında değişmekte olup, ortalama günlük izotretinoin dozu 0,45 mg/kg/gün olarak hesaplandı.
6. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan hastalarda, bu yakınmanın en erken tedavinin 10. gününde başladığı saptandı. Bu yakınmanın en geç ise tedavinin 5. ayında gözlemlendiği saptandı. İnflamatuvar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış süresi $2,1 \pm 1,30$ ay olarak hesaplandı.
7. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan 21 hastadan, 11'inde sakroiliak MR ile kanıtlanan sakroileit saptandı. Tamamı izotretinoin grubundaki (n=100) sakroileit saptanan bu hastaların oranı %11 idi. İnflamatuvar bel ağrısı saptanan 21 hastanın 11'inde (% 52,3) sakroileit tanısının da konulduğu görülmektedir.
8. Sakroileit saptanan 11 hastanın 9'u (%80,82) si kadın, 2'si (%18,18) erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması 20.90 ± 2.91 idi. Hastaların 9'unda orta şiddette, 2'sinde şiddetli akne vulgaris mevcuttu. Akne şiddeti ile

sakroileit gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1.00).

9. Sakroileit gelişen tamamı izotretinoin kullanan hastaların tedavi başlangıç dozu, 10 hastada (%90,9) 20 mg/gün iken, 1 hastada (%9,1) 30 mg/gün idi. Ortalama günlük izotretinoin tedavi dozu 0,45 mg/kg/gün idi. Sakroileit gelişen 11 hastada, inflamatuvar bel ağrısının en erken 1.ay içerisinde, en geç 5. ayda ortaya çıktığı saptandı. İnflamatuvar bel ağrısının ortalama ortaya çıkış zamanı $2,72 \pm 1,10$ ay olarak hesaplandı.
10. Hastaların 10'unda bilateral sakroileit saptanırken, yalnızca 1 hastada sakroileit unilateral yerleşimli idi.
11. Sakroileit şiddetinin derecelendirilmesi MR bulguları üzerinden Leeds skoru kullanılarak gerçekleştirildi. 8 hastada hafif şiddette, 3 hastada ise orta şiddette sakroileit saptandı.
12. Toplam 11 hastadan yalnızca 1 tanesinde, kan örneklerinin incelenmesinde HLAB27 pozitifliği saptanmıştı.
13. Sakroileit tanısı ardından izotretinoin tedavisi sonlandırılan tüm hastalardan 7'sinin 3 ay sonraki rutin kontrol MR değerlendirmesi gerçekleştirilmiş, bu hastalardan 6'sında, izotretinoin tedavisinin sonlandırılması ile tam regresyon izlendiği ve sakroileit bulgusuna rastlanmadığı rapor edilmiştir.
14. Tam regresyon gösteren bu hastalar arasında, başlangıçta orta şiddette sakroileit olarak değerlendirilen 3 hastanın tamamı da mevcuttur.
15. Kontrol sakroiliak MR ile değerlendirilen yalnızca 1 hastanın ise, başlangıçtaki gibi hafif şiddette sakroileit tablosunun izotretinoin sonlandırılmasına rağmen benzer şekilde devam etmiş olduğu saptandı. Bu hastada regresyon olmamıştı.
16. Bu prospektif kontrollü gözlemsel çalışma ile izotretinoinin azımsanmayacak sıklıkta inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileite neden olduğunu oral antibiyotik grubu ile karşılaştırarak ortaya koyduk.
17. Ayrıca, izotretinoine bağlı sakroileitin ilaç kesildikten sonra hastaların büyük kısmında tam regresyon gösterdiğini saptadık.

18. Orta şiddette veya şiddetli akne vulgaris hastalarında, izotretinoin ile yönetim sırasında, inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit, üzerinde dikkatle durulması gereken bir yan etki olarak değerlendirilmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Güngör E. Akne. Turkish Journal of Dermatology. 2012; 6(4):138-49.
2. Bologna J, Jorizzo JL, Rapini R. Acne vulgaris. Dermatology, 2nd ed. Mosby Elsevier, Spain. 2008:495-508.
3. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998; 39(2): 45-9.
4. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden J, et al. Oral isotretinoin and pregnancy prevention programmes. British Journal of Dermatology. 2012; 166(2):466-7.
5. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermato-endocrinology. 2009; 1(3):162-9.
6. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016; 30(9):1480-90.
7. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral Isotretinoin. Dermatologic Clinics. 2016; 34(2):175-84.
8. Brelsford M, Beute TC, editors. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 2008; 27(3):197-206
9. Rozin AP, Kagna O, Shiller Y. Sacroiliitis and severe disability due to isotretinoin therapy. Rheumatology International. 2010 ;30(7):985-6.
10. Alkan S, Kayiran N, Zengin O, Kalem A, Kimyon G, Kilinc EO, et al. Isotretinoin-induced spondyloarthritis-related symptoms: a prospective study. The Journal of Rheumatology. 2015; 42(11):2106-9.
11. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 74(5):945-73.
12. Gebauer K. Acne in adolescents. Aust Fam Physician. 2017; 46(12):892-895.
13. Tan J, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. British Journal of Dermatology. 2015; 172(1):3-12.
14. Meredith FM, Ormerod AD. The management of acne vulgaris in pregnancy. American Journal of Clinical Dermatology. 2013; 14(5):351-8.

15. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *International Journal of Dermatology*. 2009; 48(4):339-47.
16. Odom RB, James WD, Berger TG; Acne Vulgaris. *Andrews' Diseases Of The Skin, Clinical Dermatology 10.edition* 2008, p: 231-251.
17. Chan JJ, Rohr JB. Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. *Australasian Journal of Dermatology*. 2000; 41(1):69-72.
18. Şendur N. Akne Vulgarisin Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2016; 9(2):10-4.
19. Bilaç C, Sahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skorlama sistemleri/Disease severity scoring systems in dermatology. *Turkderm*. 2016; 50(2):42-53.
20. Yordanova IA, Tsvetanova DD, Strateva DD, Yordanova-Laleva PD, Gospodinov DK. Case Report. A Case Report of Adult Acne. *Journal of Biomedical and Clinical Research*. 2016; 9(2):154-8.
21. Acar M, Günaştı S, Aksungur V. Akne ve benzeri hastalıklar. Editörler: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL *Dermatoloji*. 2008; 3:1189-216.
22. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS : Akne vulgaris. *Fitzpatrick's Dermatology in Medicine seventh edition*, 2008, pp 690-703.
23. Kalkan G, Metin A. Akne Patogenezinde Yenilikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2016; 9(2):1-9.
24. Leyden JJ, McGiley KJ, Mills OH, Kligman AM. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *Journal of Investigative Dermatology*. 1975; 65(4):379-81.
25. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003; 121(1):20-7.
26. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010; 28(1):2-7.
27. Nagy I, Pivarsci A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124(5):931-8.
28. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology*. 2005; 211(3):193-8.

29. Elias PM, editor The skin barrier as an innate immune element. *Seminars in immunopathology*; 2007; 29(1):3-14.
30. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *Journal of General Internal Medicine*. 2005; 20(5):183-200.
31. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 124(3):8-13.
32. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 125(1):9-13.
33. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, Ring J, Mempel M. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2010; 11(1):1-10.
34. Ozlu E, Karadag AS, Ozkanli S, Oguztuzun S, Kilic M, Zemheri E, et al. Comparison of TLR-2, TLR-4, and antimicrobial peptide levels in different lesions of acne vulgaris. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2016; 35(4):300-9.
35. Perisho K, Wertz PW, Madison KC, Stewart ME, Downing DT. Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects. *Journal of Investigative Dermatology*. 1988; 90(3):350-3.
36. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon- γ , interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *Journal of Dermatological Science*. 2009; 55(1):47-52.
37. Fiedler F, Stangl GI, Fiedler E, Taube KM. Acne and nutrition: a systematic review. *Acta Dermato-venereologica*. 2017; 97(1):7-9.
38. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67(6):1129-35.
39. Dreno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a global acne severity scale (GEA scale) suitable for France and Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25(1):43-8.
40. Ünal E, Balta İ. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2016; 9(2):34-40.
41. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin research and technology*. 2012; 18(1):1-14.

42. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *International Journal of Dermatology*. 1997; 36(6):416-8.
43. Aksu EK, Gürel MS. Akne Vulgarisin Psikososyal Etkileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2016; 9(2):49-52.
44. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Annals of General Psychiatry*. 2009; 8(1):2-3.
45. Fogh K, Voorhees JJ, Astrom A. Expression, purification, and binding properties of human cellular retinoic acid-binding protein type I and type II. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1993; 300(2):751-5.
46. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126(10):2178-89.
47. James WD. Acne. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(14):1463-72.
48. Thiboutot D. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001; 15(3):57-61.
49. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60(5):1-50.
50. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001; 116(5):793-800.
51. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010; 8(1):47-59.
52. Slobodin G, Rimar D, Boulman N, Kaly L, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Acute sacroiliitis. *Clinical Rheumatology*. 2016; 35(4):851-6.
53. Pereira MF, Roncada EM, Oliveira CMd, Monteiro R, Abreu MA, Ortigosa LC. Acne fulminans and isotretinoin: Case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011; 86(5):983-5.
54. Morales-Cardona C, Sánchez-Vanegas G. Acne relapse rate and predictors of relapse following treatment with oral isotretinoin. *Actas Dermo-Sifiliográficas* . 2013; 104(1):61-6.

55. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 49(1):1-37.
56. Kunyetz R. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett*. 2004; 9(3):1-4.
57. Owen CE. Treating acne with high-dose isotretinoin. *JAMA*. 2014; 311(20):2121-2.
58. Johnson BA, Nunley J. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *American Family Physician*. 2000; 62(8):1823-30, 35-6.
59. Goodfield M, Cox N, Bowser A, McMillan J, Millard L, Simpson N, et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the UK 2010. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162(6):1172-9.
60. Del Rosso JQ. Status Report on Oral Isotretinoin in the Management of Acne Vulgaris: Why All the Discussion about Drug Absorption and Relapse Rates? *Current Dermatology Reports*. 2013; 2(3):177-80.
61. Yılmaz B, Coşan F, Çefle A. Bilateral acute sacroiliitis due to isotretinoin therapy: a case report. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2013; 16(5):604-5.
62. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008; 32(2):315-31.
63. Scheinfeld N, Bangalore S. Facial edema induced by isotretinoin use: a case and a review of the side effects of isotretinoin. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2006; 5(5):467-8.
64. Madan V, Muston H, Marsland A. Isotretinoin-induced pleuritic chest pain. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156(2):385-6.
65. Dinçer Ü, Çakar E, Kıralp MZ, Dursun H. Can isotretinoin induce sacroiliitis: three cases. *Archives of Rheumatology*. 2008; 23(4):157-9.
66. Levinson M, Gibson A, Stephenson G. Sacroiliitis secondary to isotretinoin. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012; 53(4):298-300.
67. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006; 11(1):529-43.
68. Matsuoka LY, Wortsman J, Pepper JJ. Acute arthritis during isotretinoin treatment for acne. *Archives of Internal Medicine*. 1984; 144(9):1870-1.
69. Bachmeyer C, Charoud A, Turc Y, Callot V, Blum L, Aractingi S. Isotretinoin-induced bilateral sacroiliitis. *Dermatology*. 2003; 206(3):285-6.

70. Eksioglu E, Oztekin F, Unlu E, Cakci A, Keyik B, Karadavut I. Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2008; 33(2):122-4.
71. Barbareschi M, Paresce E, Chiaratti A, Ferla Lodigiani A, Clerici G, Greppi F. Unilateral sacroiliitis associated with systemic isotretinoin treatment. *International Journal of Dermatology*. 2010; 49(3):331-3.
72. Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, Qarqaz F, Al-Azzam S, Mhaidat N. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and therapeutics*. 2013; 51(8):631-40.
73. Kocak O, Yonca Kocak A, Sanal B, Kulan G. Bilateral sacroiliitis confirmed with magnetic resonance imaging during isotretinoin treatment: Assessment of 11 patients and a review of the literature. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2017; 25(3):228-233.
74. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy*. 2006; 19(5):272-9.
75. Dubreuil M, Deodhar AA. Axial spondyloarthritis classification criteria: the debate continues. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017; 29(4):317-22.
76. Matzaroglou C, Velissaris D, Karageorgos A, Marangos M, Panagiotopoulos E, Karanikolas M. SAPHO syndrome diagnosis and treatment: report of five cases and review of the literature. *The Open Orthopaedics Journal*. 2009; 5(3):100-6.
77. Erbağcı Z. Akne fulminans. *Turkderm*. 2000; 34(1): 52-57
78. Zanelato TP, Gontijo GM, Alves CA, Pinto JC, Cunha PR. Disabling acne fulminans. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1):9-12.
79. Romiti R, Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. *An Bras Dermatol*. 2000; 75(5):611-7.
80. Yilmaz Tasdelen O, Yurdakul FG, Duran S, Bodur H. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2015; 18(4):466-9.
81. Geller ASB, Alagia RFN. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin-association with acne fulminans or adverse effect? *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013; 88(6):193-6.
82. Cakir T, Subaşı V, Bilgili A, Demirdal ÜS, Ülker RN. A case with bilateral sacroiliitis and polyneuropathy development due to isotretinoin use. *Archives of Rheumatology*. 2014; 29(4):304-8.

83. Baykal Selçuk L, Aksu Arıca D, Baykal Şahin H, Yaylı S, Bahadır S. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2017; 36(2):176-9.
84. Çalgüneri M. Ankilozan Spondilit. *Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology*. 2004; 4(1):29-37.
85. Ziade NR. HLA B27 antigen in Middle Eastern and Arab countries: systematic review of the strength of association with axial spondyloarthritis and methodological gaps. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017; 18(1):280.

