

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**İZOTRETİNOİN KULLANAN AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA YAŞAM  
KALİTESİ VE DEPRESYON DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Arzu AYDIN ÇAPKIN**

**Trabzon 2010**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**İZOTRETİNOİN KULLANAN AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA YAŞAM  
KALİTESİ VE DEPRESYON DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Arzu AYDIN ÇAPKIN**

**Tez danışmanı: Prof. Dr. Sevgi BAHADIR**

**Trabzon 2010**

## **İÇİNDEKİLER**

### **1.GİRİŞ VE AMAÇ**

### **2.GENEL BİLGİLER**

#### **2.1. Akne Vulgaris**

2.1.1. Tanım

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.3. Etyoloji

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1.Akne dereceleri

2.1.4.2.Akne formları

2.1.5.Ayırıcı Tanı

2.1.6.Komplikasyonlar

2.1.7. Tedavi

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

### **4.BULGULAR**

### **5.TARTIŞMA**

### **6.SONUÇLAR**

### **ÖZET**

### **SUMMARY**

### **KAYNAKLAR**

### **EKLER**

**Ek 1**

**Ek 2**

## 1. GİRİŞ

Akne vulgaris, etyolojisinde pilosebase ünitedeki değişikliklerin suçlandığı, sıklıkla adölesanları etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır(1). Hastalığa bağlı mortalite gözlenmemekle birlikte önemli derecede fiziksel ve psikolojik morbidite artışı söz konusudur(2).

Yaşam kalitesi ruhsal, sosyal ve bedensel iyilik halini göstermekte olup kişinin konumu, amaçları, değer yargıları ve kültürüne bağlıdır. Dermatolojik hastalıkların çoğunda psikososyal durum olumsuz etkilenmektedir. Özellikle dış görünümün bozulması halinde bu olumsuz etki daha da belirginleşmektedir(3). Adölesan dönem, dış görünümün önem kazandığı, özgüven ve sosyal becerilerin geliştiği bir dönemdir. Akne vulgaris sıklıkla bu yaş dönemdeki kişileri ve daha çok yüzü etkilemesi sebebiyle kişinin vücut algısı açısından önem arz etmektedir. Hastalarda özgüvende azalma, düşük benlik saygısı, sosyal ilişkilerde zorluk, sosyal fobi, ağrı ve keyifsizlik gibi psikosomatik bulgular, depresyon ve anksiyete prevalansında artış söz konusudur. Akne tedavisi sonrasında psikolojik durumda düzelme olması da akne ile psikiyatrik bulgular arasındaki ilişkiyi desteklemektedir(4). Bununla birlikte akneli hastalarda psikiyatrik bulguların normal popülasyondan farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(3,5,6). Akne vulgaris toplum tarafından genellikle fizyolojik bir olay olarak değerlendirilip önemsiz olarak algılanmaktadır. Fakat akneli hastalarda yaşam kalitesinin önemsenecek düzeyde olumsuz yönde etkilendiği, üstelik bu etkinin astım, diyabet, epilepsi, artrit gibi kronik hastalıklardan çok daha fazla olduğu bildirilmiştir(7). Ayrıca akne vulgarisin diğer tüm dermatolojik bozukluklara oranla psikososyal sorunlara ve psikiyatrik bozukluklara daha çok neden olduğu yada eşlik ettiği bilinmektedir(8).

Akne vulgarisin tedavisinde amaç lezyon sayısını azaltıp, hastalık süresini kısaltarak skar gelişimini engellemek ve psikolojik etkileri en aza indirmektir(9). Topikal olarak kullanılan tedaviler yanında dirençli olgularda sistemik tedaviler de gerekebilmektedir. Bunlardan sistemik olarak kullanılan izotretinoin, akne vulgaris patogenezinin sorumlu bütün primer etyolojik faktörlere etkili tek tedavi ajanıdır(10).

Akne vulgarisin kendisi psikososyal sorunlar ve psikiyatrik morbiditelerle ilişkili olup bunun yanında tedavisinde kullanılan sistemik izotretinoininde bu etkileri oluşturabildiği

iddia edilmektedir. İzotretinoinin depresyona neden olduğu yönünde çok sayıda yayın olup literatürde bu iddiayı desteklemeyen yayınların sayısı da bir hayli fazladır. Az sayıda gözlemsel çalışmada depresyon ve intihar düşünceleri gibi yan etkiler tanımlanmıştır(6). Akne vulgarisli hastalar yüksek depresif semptom prevalansına sahip olup izotretinoine bağlı geliştiği iddia edilen semptomların ilaca bağlı veya ilaçtan bağımsız olduğunu ayırt etmek zor olabilir(9).

Çalışmamızda günümüzde çok sık kullanılan sistemik izotretinoin tedavisi başlanan hastalarda yaşam kalitesini ve depresyon düzeyini değerlendirmeyi planladık. Bunun için poliklinik takibimizde olan, sistemik izotretinoin kullanan hastalar Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ), Akne Yaşam Kalite Ölçeği (AYKÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak değerlendirildi. Bu testler akne vulgarisli hastalara tedavi öncesi, tedavinin birinci ve dördüncü ayları sonunda uygulandı(4,11,12,13).

Bütün bu bilgiler ışığında, akne vulgarisli hastalarda kullanılan sistemik izotretinoin tedavisinin yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi üzerine olan etkileri kısa ve orta dönemde incelendi. Akne vulgarisde sistemik izotretinoin tedavisi planlanırken aknenin ve ilacın kendisinin yaşam kalitesi ve depresyon düzeyine etkileri vurgulandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKNE VULGARİS

#### 2.1.1. TANIM

Akne vulgaris, adölesan ve genç erişkinlerde sıklıkla karşılaşılan bir dermatoz olup, etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır(1).

#### 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Akne vulgaris genç erişkin dönemde çok sık görülen bir patolojidir. Prevelans çalışmalarında gençlerin %67-100'ünü etkilediği rapor edilmiştir. Akne vulgaris kadınlarda daha erken yaşlarda görülür, bu durum pubertenin kadınlarda daha erken başlamasıyla ilişkilendirilmektedir(14, 15, 16). En sık görülme yaşı her iki cinsiyette 15-18 yaşlarıdır. Aknenin şiddetli formları, daha sıklıkla erkeklerde görülmekle birlikte kadınlarda akne daha ileri yaşlara kadar devam etme eğilimindedir(17-19).

#### 2.1.3. ETYOLOJİ

Akne vulgaris etyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. Oluşumunda başlıca dört faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar; foliküler epidermal hiperproliferasyon, artmış sebum üretimi, Propionibacterium acnes(P.acnes) kolonizasyonu ile folliküler obstrüksiyon ve konağın inflamatuvar yanıtıdır(10,19). Genetik, hormonlar, beslenme, fiziksel etkenler, emosyonel durum ve ilaçlar diğer suçlanan faktörlerdir(10,15). Bu faktörler tek tek irdelendiğinde;

**1-) Foliküler epidermal hiperproliferasyon:** Keratinositlerin artmış kohezyonu sonucu üst kıl folikülü seviyesinde epitelyum ve infundibulum hiperkeratotik hale gelmektedir. Artan hücreler ve bunların birbirine yapışması folikül ağzında tıkaç oluşumu ile sonuçlanmakta bu tıkaç folikülde keratin, sebum ve bakteri birikimine neden olmaktadır. Bu da aknenin primer lezyonu olan mikrokomedon oluşumuna neden olur. Keratinosit hiperproliferasyonu ve artmış adhezyonuna neden olan faktör bilinmemektedir. Keratinosit

proliferasyonundan sorumlu olduğu düşünölen faktörler; androjen stimulasyonu, azalmış linoleik asit ve artmış İnterlökin(IL)-1 aktivitesidir(10).

**2-) Artmış Sebüm Üretimi:** Akneli hastalarda aknesi olmayanlara göre sebüm kalitesi aynı olmasına rağmen artmış sebüm üretimi sözkonusudur ve daha geniş yağ bezlerine sahiptirler. Androjenik hormonlar sebosit proliferasyonu, farklılaşması ve lipogenezi sağlayarak sebüm üretimine etki etmektedirler. Sebüm, yağ bezleri ve kanalı içindeyken steril olup serbest yağ asitleri içermez. Ancak infundilumun mikroflorasında bulunan Stafilokokus epidermidis ve P.acnesin artmasıyla birlikte bu bakteriler tarafından salgılanan lipazlar trigliseritleri parçalayarak serbest yağ asitlerini üretirler. Yağ asitleri infundibular keratinizasyonu değiştirerek komedojenik etki gösterirler. Ayrıca folliküle doğru nötrofil hareketi, kemotaksis sonucu papül, püstül oluşumuna yardım eder. Serbest yağ asitlerinin yaptığı follikül duvarı hasarı nodül, abse ve skarlar gelişimine katkı sağlar (10,15,20).

**3-) Propionibacterium acnes kolonizasyonu:** Her bir sebese follikül bakteri ve mantarlardan zengin olup bunlar kalıcı florayı oluşturmaktadırlar. P. acnes dışında propionibacterium granulosum, stafilokokus epidermidis, malassezia furfur hastalıkta rol oynayan diğer flora elemanlarıdır. Akne bulaşıcı bir hastalık olmayıp, kişinin kendi florasında bulunan mikroorganizmalarla oluşması ve sadece antibiyoterapinin tedavide yetersiz olması sebebiyle bir infeksiyon olarak kabul edilmemektedir(15,20). P.acnes kalıcı floraya ait, anaerob veya mikroaerob gram(+) difteroiddir. Bu bakteri ile ilgili oranlar Leyden ve arkadaşları tarafından akneli ve aknesi olmayan hastalarda karşılaştırılmış, akneli hastalarda artış tespit edilmiştir(10,18). Bunun yanında akne şiddeti ve P.acnes miktarı arasında korelasyon bulunmamıştır. Bakteri hücre duvarı antikor üretimini stimüle eden karbohidrat antijenlere sahip olup çoğu şiddetli aknesi olan hastada bu antikor titreleri yüksek bulunmuştur. Bu antikorlar komplemanı aktive ederek etki göstermektedir. Bakteri, lipaz, proteaz, hyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek gecikmiş tip hipersensitivite ile inflamasyonu tetiklemektedir. Ayrıca bakteri folikül etrafındaki mononökleer ve polimorfonökleer lökositler üzerindeki Tool like reseptör-2(TLR-2)'e bağlanarak IL-1, IL-8, IL-12 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin salınımını uyarmaktadır(10).

Bu bakterinin akne patogenezindeki rolü hala tartışmalıdır. Son tanımlanan genomu bakterinin patojenik potansiyeli olup olmadığı sorusunu gündeme getirmekte ve çeşitli proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin, antimikrobiyal peptidlerin salınımını uyarması patojenik potansiyeli olduğunu desteklemektedir. P.acnes cinslerinin kötüleşmiş akne lezyonlarında oportunistik enfeksiyonlara neden olabileceği olasılığı ön plandadır(21).

**4-) Konağın inflamatuvar yanıtı:** Akneli hastalarda primer immünolojik olaylardan ziyade sekonder inflamatuvar cevabın önem arzettiği düşünülmektedir. İnflamasyonun oluşumunda özellikle P.acnes'e karşı gelişen hem humoral hem de hücrel immünolojik yanıt rol oynamaktadır(15). Aknede hücrel immün sistem fonksiyonlarından sorumlu olan T lenfositlerin anlamlı olarak arttığı ve akne şiddeti ile periferik kandaki B lenfosit sayısının uyum gösterdiği tespit edilmiştir(14,22).

P.acnes'in çözünebilir parçaları ve karbonhidrat komponenti, dominant antijen olarak görülmüştür(10,23). Bazı akne hastalarında dolaşan immün komplekslerde yükselme rapor edilmiştir. İmmün kompleks ve P.acnes'e karşı antikor titreleri ile inflamasyon şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir(24). P.acnes'e karşı antikorlar tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte, genellikle IgG türü antikorlar rapor edilmiştir, şiddetli aknesi olan hastalarda IgG 3 titrelerinde yükseklik tespit edilmiştir(10). Ayrıca P.acnes ve komedon içeriğinin, klasik ve alternatif yollarla komplemanı aktive ettiği gösterilmiştir(25). Duktal korneositler tarafından oluşturulan IL-1, 2 ve Tümör Nekrozis Faktör(TNF)- $\alpha$  da inflamasyonda rol oynamaktadır(14).

#### **Diğer Faktörler:**

**a. Genetik:** Aknede kalıtsal eğilim tam olarak kanıtlanamamıştır. Kalıtımın multifaktöryel olduğu düşünülmektedir(15). Bazı ailelerde şiddetli akne skarlarına eğilimin olması bunu desteklemektedir(18).

**b. Hormonlar:** Androjenler akne patogenezinde esas etkisi infindubuler keratinosit ve sebositlerde proliferasyon ve değişimine sebep olmalarıdır(21). Androjenlerin rolüne dikkat çeken bir çok çalışma rapor edilmiştir(14,15,26). Akneli hastaların çoğunda serum androjen seviyeleri normaldir. Bu durum androjenlerin sadece akne gelişimini başlatan ılımlı bir role sahip olduğunu veya androjenlerin deride lokal aşırı üretimi ve/veya androjen reseptörlerinin yüksek ekspresyonu ve cevaplılığının akneye sebep olduğunu düşündürmektedir(21,27). Östrojenlerin sebum üretimi üzerindeki rolü net değildir(10).



Östrojenin sebasöz bezlerde androjen etkisini direk engelleyerek, hipofizden gonodotropin üretiminin negatif feedbackle inhibisyonu sonucu gonodal androjen üretimini baskılayarak, lipid üretimi ve sebace bez gelişimini gen regülasyonu ile baskılayarak sebum üretimini azalttığı düşünülmektedir(10,15).

**c. Beslenme:** 2007den önceki çalışmalar dietin akne de önemli bir rol oynamadığını savunmaktadır(17). Ancak son çalışmalardan elde edilen kanıtlar batı diet komponentlerinin özellikle mandıra ürünlerinin akne ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir(17,28). Yüksek süt içeriğinin yağ içeriğinden bağımsız olarak, süt içinde bozulmadan kalan insülin benzeri büyüme faktör-1(IGF-1), 5 alfa indirgenmiş steroidler, alfa laktoalbumin gibi hormonlar sayesinde pilosebase yapıyı etkiledikleri rapor edilmiştir. IGF-1, 5 alfa redüktaz aktivitesini arttırarak, sex hormonu bağlayan globulini(SHBG) azaltarak adrenal ve gonodal androjenleri arttırmakta akne gelişimine etki etmektedir. 5 alfa indirgenmiş steroidler dihidrotestesteron prekürsörlerini oluşturarak akne üzerinde etkili olmaktadır. Yüksek glisemik indeksli diet insülin seviyesini arttırarak androjen ve IGF seviyelerini etkilemektedir(29). Yüksek sature yağlı diet, IGF-1 oranını arttırarak etki gösterir(17). Çikolatanın akne ile ilişkisi; insülin rezistansını arttıran maddeler içermesi ve postprandial hiperinsülinemiye sebep olması sebebiyledir(30). Omega 6, proinflamatuvar mediatörleri arttırarak inflamatuvar aknenin gelişimine neden olabilir. Zıt olarak yüksek Omega 3 seviyelerinin inflamatuvar faktörleri azalttığı, sonuç olarak IGF-1 seviyelerini azaltarak, sebasöz foliküllerin hiperkeratinizasyonunu önleyerek akne riskini azalttığı ifade edilmektedir(17).

Sonuç olarak çalışmalar, karbohidrat ve proteinden zengin, lifden fakir dietin akne prevalansını arttırdığı yönünde kanıtlar ortaya koymaktadır. Dietin etkinliğini test etmek için akneyi tetikleyen dış faktörler, akne medikasyonları, yaş, pubertal evre, menarş yaşını içeren randomize çalışmalar gerektiği vurgulanmaktadır(17).

**d. Fiziki faktörler:** Doğal ultraviyole radyasyonun akne lezyonlarında iyileşmeye neden olduğu konusunda görüşler olmakla birlikte ultraviyole radyasyonun sebum komedojenitesini arttırdığı bilinen bir durumdur. Terlemenin de akneyi kötüleştirdiğinden bahsedilmektedir(14).

**e. Emosyonel Durum:** Emosyonel faktörlerin akneyi etkilediği bilinen bir durumdur. Stres altındaki hastalarda adrenal androjenlerin aşırı üretimine bağlı seboedeki artış, bu durumu açıklayan bir mekanizma olabilir. Stresin nöropeptid substans P, sebace bezler çevresinde

sinirsel uyarı, ve lipogenez artışı yoluyla da akneyi etkilediği vurgulanmaktadır. Aknenin kendisi de bir stres durumudur ve stresi indükler, hasta lezyonları travmatize ederek durumu daha da kötüleştirebilmektedir(14).

**f. İlaçlar:** Sistemik ilaç tedavileri androjenik etkileri ile akne lezyonlarını alevlendirebilir veya başlatabilirler. Anabolizan steroidler, testosteron ve türevleri, gonodotropinler ve kortikosteroidler bu ilaçlardandır. Akneyi alevlendiren ve akneiform lezyonlara neden olabilecek diğer ilaçlar arasında; lityum, hidantoin, oral kontraseptifler, izoniazid, rifampin, tetrasiklinler, disülfiram, PUVA, barbitüratlar, siklosporin, halojenli bileşikler, kemoterapotikler, kortikotropin, B2, B6 ve B12 vitamin de bulunmaktadır(10,15).

#### 2.1.4. KLİNİK BULGULAR

Akne vulgaris sıklıkla yüz bölgesini tutmakla birlikte, daha az oranda sırt, omuzlar ve göğüs bölgelerini de etkileyebilmektedir(10, 14, 15, 18). Akneli hastalarda görülen lezyon tipleri, primer inflamatuvar olmayan lezyonlar, sekonder inflame lezyonlar ve post inflamatuvar lezyonlardır(15). Postinflamatuvar lezyonlar olarak fistülize komedonlar, skarlar, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve keloidal skarlar gelişebilir(15).

##### 2.1.4.1. Akne Dereceleri

Akne vulgaris klinik olarak, lezyonların şiddeti ve görünümüne göre 4 değişik derecede sınıflandırılır(10,15,20). Hem inflamatuvar hemde inflamatuvar olmayan lezyonlar skar oluşumuna sebep olabilmekte ve skarlar hipertrofik, atrofik, buz deliği skarlar gibi değişik görünümlere sahip olabilmektedir(10,20).

---

<b><i>Komedonal Akne</i></b>	Yalnız komedonlar veya ek olarak tek tük papülopüstüler lezyonların olduğu durumdur.
<b><i>Hafif Papülopüstüler Akne</i></b>	Nodülökistik lezyonların hiç olmadığı, papülopüstüler lezyonların orta miktarda olduğu durumdur.
<b><i>Şiddetli Papülopüstüler Akne</i></b>	Nodülökistik lezyon olmaksızın çok sayıda papülopüstüler lezyonlar veya az sayıda papülopüstüler lezyona tek tük nodülökistik lezyonun eşlik etmesi şeklinde görülen durumdur.
<b><i>Nodülökistik Akne</i></b>	Çok sayıda nodülökistik lezyonun bulunduğu durumdur.

---

#### **2.1.4.2. Akne Formları**

Klasik akne vulgaris dışında ciddi akne formları ve diğer akne formları da sözkonusudur. Bunlar; akne konglobata, akne fulminans, pyoderma fasyale, SAPHO sendromu, akne ekskoriye, kozmetik, pomad, klor, deterjan ve radyasyon aknesi, endokrin, premenstrüel akne, infantil ve neonatal akne, gram(-) folikülitler ve akneiform erüpsiyonlardır(10,15,20)

#### **2.1.5. AYIRICI TANI**

Akne vulgarisin tanısı kolay olmasına rağmen mikrobiyal follikülitler, akne rozasea akneiform görünüm gösteren dermatozlar, fiziksel etkilerle ortaya çıkan akneler ve şiddetli akne formlarından ayrılmalıdır. Ayırıcı tanısını yaparken klinik lezyonlar arasında komedonların olup olmadığını belirlemek gerekir. Açık ve kapalı komedonlar yoksa akne vulgaris tanısından uzaklaşılmalıdır. Lupus miliaris disseminatus, akne sifilitika, perioral dermatit, psödofollikülitis barbae, verru plana, endokrin hastalıklarda ve dış etkenlere bağlı (katranlar, halojenler, klor hidrokarbonlar, naftalin) gelişen akneiform erüpsiyonlar da ayırıcı tanıda düşünülebilir(10).

#### **2.1.6. KOMPLİKASYONLAR**

Akne lezyonlar gerilerken makuler eritem, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve skar bırakmaya meyillidirler. Adolesanlarda, %30-50 oranında psikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Çalışmalar akneli hastaların, astım ve epilepsi gibi hastalıklara benzer oranda sosyal, psikolojik ve emosyonel etkilenim içerisinde olduklarını göstermiştir(10). Akne vulgarisde psikosomatik etkilenme; emosyonel stresin hastalık tablosunu alevlendirmesi, primer psikiyatrik hastalıkların akne ile birlikte görülmesi veya hastalığın oluşturduğu negatif kendilik algısı, kendine güven duygusunda azalma ve depresif psikopatoloji şeklinde olabilmektedir. Akneli hastalarda gelişen psikososyal etkiler çeşitli araştırmalara konu olmuştur(31).

### 2.1.7. TEDAVİ

Akne vulgarisin tedavi prensipleri, dört majör patofizyolojik mekanizma etrafında şekillenmektedir. Uygulanacak tedaviler hem aknenin şiddetini azaltıp, süresini kısaltmalı, hem de skar ve inflamasyon sonrası hiperpigmentasyon gibi komplikasyonların gelişmesini önlemelidir.

Çoğu vakada basit bir topikal retinoid ve antimikrobiyal kombinasyonu, bunlara ek olarak yumuşak temizleyicilerin ve kozmetiklerin seçilmesi iyi bir sonuç alınmasını sağlar. Tedavi algoritmaları ve yaklaşımları hastaya göre seçilmelidir(32-35). Akne tedavisindeki başarı, hastanın iyi değerlendirilmesine, hasta ile iyi bir iletişim sağlanmasına ve uygun tedavi seçimine bağlıdır. Tedaviyi planlamadan önce hastanın öyküsü ve mevcut durumunun iyi bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Akne öyküsü ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır. Fizik muayenede lezyonun tipinin (papül, püstül, komedon, kist vb) saptanmasına ek olarak lezyonun şiddeti, skar dokusunun varlığı, hiper-hipopigmentasyon, genişlemiş porlar, ekskoriasyon ve keloid varlığı da araştırılmalıdır(36-38).

#### Aknenin tedavisinde kullanılan tedavi seçenekleri

Topikal	Sistemik
Retinoidler: Tretinoin, adapalen, tazaroten	Retinoidler: İzotretinoin
Antibiyotikler:Eritromisin,doksisiklin,klindamisin	Antibiyotikler:Tetrasiklin,eritromisin
Salisilik asid	OKS'ler: norgestimet/etinil östradiol
Azelaik asid	Antiandrojenler
Benzoil peroksid + Klindamisin	Prednizon
Benzoil peroksid + Eritromisin	
Sodyum sülfasetamid	

**İzotretinoin;** Sebumu azaltarak, komedolitik etki göstererek, mikroçevreyi değiştirerek antibakteriyel ve belirgin antinflamatuar etkinliği ile aknenin tüm etyopatogenetik süreçleri üzerine etkili olmaktadır. Şiddetli, dirençli ve nodülökistik akne, skar bırakmaya eğilimli, emosyonel şikayetlere sebep olan, antibiyoterapiye dirençli daha az şiddetli akne formlarında, akne konglobata, akne fulminans, akne inversa ve gram negatif folikülitte kullanılmaktadır. 8-11 yaş arasında dahi, şiddetli akne kullanılabileceğine dair veriler mevcuttur(10, 15, 20, 39-41).

İzotretinoin (13 cis retinoik asit), A vitamini türevidir. A vitamini, yağda eriyebilen bir vitamin olup, doğada çeşitli formlarda bulunabilir. Hayvan kaynaklı yiyeceklerde temel formları; retinol, retinal, retinoik asitdir. A vitamininin çoğu, retinoik aside çevrilerek etki etmektedir. Retinoid aracılıklı gen transkripsiyonunu aktive eden 2 çeşit reseptör vardır. Bunlar; retinoik asit reseptörleri (RARs) ve retinoid X reseptörleri (RXRs)dir. Retinoik asit, nükleusda gen transkripsiyonunu aktive eden RARs'e bağlanmaktadır. Retinoik asitin temel rolü; gen transkripsiyonunun regülasyonu yoluyla hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesidir. Ayrıca immün sistemin normal fonksiyonlarının sürdürülmesinde özellikle, hücrel immünite ve doğal killer hücrelerinin aktivitesinde önemli bir role sahiptir(42).

Günlük dozaj 0,5-1 mg/kg/gün aralığında seçilebilmektedir. Ciddi akne varlığında nadiren 1 mg/kg/gün üzerinde dozların kullanılması gerekebilir. Tedavinin 1. ayında 0,5 mg/kg/gün test dozunda kullanıldıktan sonra ilaç dozu artırılabilir. 0,5 mg/kg/gün altındaki dozların erken dönem nökslere yol açtığı bildirilmiştir. Ortalama etkin tedavi dozu 31,4mg/gün olarak bildirilmiştir. Kümülatif doz 120-150 mg/kg dır. 120 mg/kg altındaki dozlarda rekürrensler tespit edilmiş olup, 150 mg/kg üzeri dozların ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir(20, 39, 41). İlk yanıt püstüllerin silinmesi ile 1-2 ay içerisinde olabilmektedir. Bu tedavi rejimi ile 8. haftada cevap alınabilmekte, belirgin düzelme 20. haftaya kadar uzayabilmektedir. Kullanım süresi 20 hafta olup yetersiz düzelme olan hastalarda tedavi süresi uzatılabilmektedir(10, 37, 39, 41). Alternatif doz tedavileri; ayda 1 hafta (intermitan) 0.5-0.75mg/kg/gün dozunda, 6 ay süreyle, hafif ve orta derece akne önerilebilmektedir. Ayrıca düşük doz tedaviler şeklinde 0,1-0,4mg/kg/gün veya 10mg/gün, haftada 3 gün şeklinde alternatif tedaviler uygulanabilmektedir. Relapsta topikal veya sistemik antibiyotikler topikal retinoidlerle kombine edilebilir. Yetersiz kalırsa yeni bir izotretinoin siklusuna başlamakta risk görülmemektedir(39, 41).

Laboratuvar monitörizasyonu önemli olup, tedaviye başlamadan önce ve başladıktan 4-6 hafta sonra tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kan lipidleri takip edilmelidir(39). Hastaların % 15'inde karaciğer enzimlerinde yükselme olup düzenli takip edilmelidir. % 25 hastada ise trigliserid seviyesinde yükselme olabilmektedir. Lipid metabolizmasındaki anormallikler özellikle yüksek doz izotretinoin kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Serum trigliserid seviyesindeki yükselme, en sık görülen biyokimyasal yan etkisidir. 500 mg/dl

ulaştığında monitörizasyon sık olarak yapılmalı, 700-800 mg/dl'e kadar yükseldiğinde tedaviye ara verilmeli veya antihiperlipidemiklerle beraber kullanımı önerilmektedir(10).

Yan etkilerin ciddiyeti doza bağımlı olup en sık görülen yan etkiler deri ve müköz membranlarla ilgilidir. Dudaklarda, deride, gözlerde kuruluk, keilitis, pruritus, egzemaya eğilim gözlenebilmektedir. Saçlarda seyrelme, granulomatöz paronişyal lezyonlar ve miyalji daha az sıklıkta gözlenebilmektedir. Oftalmolojik bulgular kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nöritdir. Korneal opasiteler ve duyma kaybı da izotretinoin kullanımı ile bildirilmiş nadir yan etkilerdir. Şiddetli baş ağrısı, bulantı ve görsel değişikliklerle karakterize psödötümör serebri çok nadiren gelişebilen bir yan etkidir. Tetrasiklin ile birlikte kullanımı riski artırdığı için bu grup antibiyoterapiden kaçınılmalıdır. Yüksek dozlarda (1mg/kg/günden fazla) ve uzun süre kullanımı ile iskelet değişiklikleri (vertebral proses ve spinal ligamentte hiperosteozis) ve osteoporoz görülebilir(10, 43). İzotretinoinin hayvan çalışmalarında, epifizlerde erken kapanmaya neden olabileceği gösterilmiş olup bazı araştırmacılar tarafından büyüme dönemindeki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir(43). GİS ile ilgili semptomlar sık olmamakla birlikte bulantı, özofajit, gastrit ve kolit şeklinde izlenebilir.

Retinoik asidin SSS üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalarda SSS'e yüksek oranda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Fetus maruziyeti sonucu doğumsal defektler yanında egzensefali, prosensefali ve hidrosefali gibi bozukluklara sebep olabilir(36). Teratojen olmasına rağmen mutajen değildir. Teratojenite potansiyeli sebebiyle gebelerin kullanması kontrendikedir ve gebelik kategorisi X'dir. Bu yüzden doğurgan yaşta kadınların bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Hastalar tedaviye başlamadan 1 ay önce, tedavi süresince ve ilacı bıraktıktan 1 ay sonrasına kadar en az 1, ideal olarak 2 etkin kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalı, ana yöntem mutlaka hormonal olmalıdır. Tedaviye başlamadan önce gebelik testinin 2 kez negatif olduğu görülmeli, son gebelik testi ilacı bıraktıktan 5 hafta sonra tekrarlanmalı ve tedavi boyunca 28 günde bir beta HCG seviyeleri takip edilmelidir. Menstrüel düzensizlikleri olanlarda son korunmasız ilişkiden en az 3 hafta sonra ilaç başlanması önerilebilir(15,43,44).

Retinoik asit erişkin beyinde fazla miktarda bulunmaktadır(42). Retinoid reseptörleri depresyonla ilişkili alanlar olan amygdala, prefrontal korteks ve hipokampusdan oluşan limbik alanlarda konsantre olmuşlardır. Retinoidlerin özellikle dopamin olmak üzere seratonin ve norepinefrin gibi nörokimyasal sistemler üzerinden etki göstererek depresyona

sebeplere olabilecekleri ileri sürülmektedir(45). Depresyonda dopamin hipotezi, temel olarak prefrontal kortekste azalmış dopaminerjik nörotransmisyon ile bağlantılıdır. Psikomotor retardasyon, motivasyon kaybı, konsantrasyonda azalma, zevk alamama, azalmış dopamin transmisyonu ile bağlantılı bulgular olarak sıralanmaktadır(46). Retinoik asit dopamin sinyal transdüksiyonuna karışan genlerin ekspresyonunu artırır. Bu depresyon oluşturan bir ilaçtan beklenilenin zıddıdır. Bu yüzden dopaminerjik sistemin, bir başlangıç indüksiyonunun dopaminerjik transmisyonun bazı bileşenlerinde uzun dönem bir azalma ve negatif feedbackle sonuçlandığı varsayılmaktadır. Antidepresanlarla tedavi edilen intihar etmiş kişilerin postmortem beyinlerinde dopamin 2(D2) reseptörlerinin seviyesinde artış, fakat afinitelerinde ise azalma tespit edilmesi ilginçtir. D2 reseptörlerinin retinoik asit indüksiyonu düşük ligand afiniteli reseptör sayısında büyük bir artışla sonuçlanabilir. (42).

Retinoik asidin serotonin yolağı ile ilgili etkileri tartışmalıdır. Ruiz ve arkadaşları retinoik asidin, serotonin ekspresyonunda değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir(42). O'Reilly ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada invitro serotonin reuptake transporter seviyeleri ve 5-hidroksitriptamin-1A reseptör seviyelerinde artış bulunmuş, sinapslarda serotoninin azalmış olduğu sonucuna varılmıştır(47).

Bremmer ve arkadaşları, izotretinoinin beyin fonksiyonlarına etkisini pozitron emisyon tomografi(PET) aracılığıyla incelemişlerdir. Çalışmaya 3 aylık antibiyoterapiye rağmen düzelme izlenmeyen 28 akne hastası dahil edilmiştir. Hastalardan 15'i antibiyotiğe devam etmiş, 13'ü izotretinoin tedavisi kullanmıştı. Tedavi öncesi ve 4 aylık takip sonrasında yapılan PET incelemelerinde, izotretinoin grubunda depresyon semptomlarına aracılık eden bir beyin bölgesi olan orbitofrontal kortekste beyin metabolizmasında azalma izlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası depresif semptomların şiddeti arasında fark bulunmamıştır. Retinoidlerin hipokampusu etkileri aracılığı ile orbitofrontal fonksiyonlarda bir azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür(48).

Son çalışmalar, hipokampusun sürekli olarak yeni nöronların üretildiği bir beyin bölgesi olduğunu ileri sürülmektedir. Depresyon patogenezindeki teorilerden biri hipokampal ve prefrontal kortekste azalmış nörogenesistir. Antidepresan tedavinin klinik düzelme ile korele olarak, nörogenesiste artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hipokampusda depresyonla bağlantılı başka bir bozukluk, prognozla korelasyon gösteren bir bulgu olarak hipokampal volumde azalmadır. Farelerin retinoik asitle tedavisi ile hem hipokampal nörogenesis hemde hipokampal volumde azalma izlenmiştir(42)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2010 - Ağustos 2010 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran sistemik izotretinoin tedavisi başlama kararı verilen, orta şiddette veya şiddetli aknesi olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden sistemik izotretinoin kullanan 75 akne vulgarisli hasta takibe alındı. Hastalara izotretinoini ilk ay 0,5 mg/kg/gün, takip eden aylarda 0,75 mg/kg/gün dozunda kullanıldı. Çalışma öncesi her hasta çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi ve hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onamı alındı. Hastaların tedavi öncesi sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, akne şiddeti, ilaç kullanım öyküsü ve aile hikayesi) kaydedildi. Hastaların yaşam kaliteleri ve depresif belirtilerin düzeyi, tedavi öncesi, tedavinin birinci ve dördüncü ayı sonunda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ), Akne Yaşam Kalite Ölçeği (AYKÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak değerlendirildi.

DYKİ, dermatolojiye özgü yaşam kalitesini ölçen testler içerisinde en önemli ve en yaygın kullanılanıdır. DYKİ, basit, kısa, pratik, anlaşılır, hastalara yönelik bir anket formu olup klinik çalışmalarda kullanılabilir. On sorudan oluşan testte, her soruya ait yanıtların 4 derecesi bulunmaktadır. Yanıtlardan, hiç ya da hiç birisi “0”, biraz “1”, çok “2”, çok fazla “3” puan olarak değerlendirilmektedir. Her sorunun yanıt puanı toplanarak toplam puan elde edilir. Toplam puan 0-30 arasındadır. Yüksek puanlar yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkinin fazla olduğunu gösterir. Bu testin özgünlük ve güvenilirliği test edilmiştir (11,12).

AYKÖ, 9 sorudan oluşan akne şiddeti ile akneye bağlı psikolojik morbidite arasındaki ilişkinin belirlenmesini hedefleyen bir ölçektir. Her soruya ait yanıtların 4 derecesi bulunmaktadır. Yanıtlardan, hiçbir zaman “1”, bazen “2”, çok “3”, “çok fazla “4” puan olarak değerlendirilmektedir. Her sorunun yanıt puanı toplanarak toplam puan elde edilir. Toplam puan 0-27 arasındadır. Puanın yüksek olması yaşam kalitesinde daha fazla bozulmayı ifade etmektedir (4).

BDÖ, depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklılarda ve hasta gruplarında



uygulanabilmektedir. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektir. Yirmi bir sorudan oluşan anketin her sorusunda 4 yanıt seçeneği bulunmaktadır. Her soru, verilen yanıtta göre 0 ile 3 arasında puan almaktadır. Toplam puan 0 – 63 arasındadır. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon şiddetini göstermektedir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır(13).

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul başkanlığının (2010/37-11) sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

### **İstatistiksel analiz**

Hastaların bulgularının istatistiksel analizi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Değerlendirmelerde SPSS 13.0 programı kullanılmıştır. Cinsiyetler arası akne şiddetleri kıyaslanırken ki kare testi, tekrarlı ölçümlerde tekrarlı varyans analizi, post hoc test olarak paret t testi kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, 75 akne vulgarisli hasta dahil edildi, çalışmayı 66 hasta tamamladı. Dokuz hasta takip kontrollerine gelmedi. Çalışma grubunu oluşturan 66 akne vulgarisli hastanın 32'si kadın (%51. 5), 34'ü erkekti (%48. 5). Erkeklerde yaş aralığı 19-25 yaş olup yaş ortalaması  $20.1 \pm 1.9$  idi. Kadınların yaş aralığı 18-24 yaş olup yaş ortalaması  $20.5 \pm 1.8$  idi. Hastaların 49'nun (%74.2) orta, 17'sinin (%25. 8) şiddetli aknesi vardı. Çalışma grubumuzda erkeklerde kadınlara kıyasla şiddetli akne daha fazlaydı ( $p=0.017$ ). Hastalara ait demografik veriler tablo 1 de sunulmuştur.

**Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri**

Demografik veriler	Sayı (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	34 (51. 5)
Kadın	32 (48. 5)
Toplam	66
<b>Yaş</b>	
Erkek	$20.1 \pm 1.9$
Kadın	$20.5 \pm 1.8$
Toplam	$20.3 \pm 1.8$
<b>Akne şiddeti</b>	
Orta	49 (74. 2)
Şiddetli	17 (25. 8)

Hastaların DYKİ, AYKÖ ve BDÖ verileri cinsiyete göre tedavi öncesinde, tedavinin birinci ayı sonunda ve tedavinin dördüncü ayı sonundaki değerleri tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2: Hastaların tedavi öncesinde, tedavinin birinci ve dördüncü ay sonundaki AYKÖ, DYKİ ve BDÖ puanları**

	Erkek	Kadın	Toplam
AYKÖ(tedavi öncesi)	12.5 ± 4.1	15.8 ± 7.1	14.1 ± 8.6
AYKÖ(1. Ay sonu)	13.1 ± 5.4	15.4 ± 7.3	14.2 ± 6.4
AYKÖ(4. ay sonu)	10.7 ± 3.8	12.3 ± 5.4	11.5 ± 4.7
DYKİ(tedavi öncesi)	6.1 ± 5.5	8.4 ± 6.8	7.2 ± 6.2
DYKİ(1. ay sonu)	5.5 ± 4.3	8.3 ± 7.4	6.9 ± 6.1
DYKİ (4. ay sonu)	2.9 ± 3.1	5.4 ± 6.5	4.1 ± 5.1
BDÖ(tedavi öncesi)	7.6 ± 6.5	9.5 ± 9.3	8.5 ± 8.1
BDÖ(1. ay sonu)	7.2 ± 8.9	9.1 ± 7.8	8.1 ± 8.4
BDÖ(4. ay sonu)	3.2 ± 6.1	6.9 ± 9.8	5.1 ± 8.2

AYKÖ: Akne Yaşam Kalite Ölçeği, DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, BDÖ; Beck Depresyon Ölçeği

Akne şiddeti ile başlangıçtaki Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve Beck depresyon Ölçeği verileri arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmedi (sırasıyla, p=0.716, p=0.356, p=0.755) (Tablo 3).

**Tablo 3 : Akne şiddeti ile yaşam kalitesi ölçütleri ve BDÖ puanları arasındaki ilişki**

Anket	Orta şiddetli akne(n=49)	Şiddetli akne (n=17)	P
DYKİ	6.8 ± 5.8	8.1 ± 7.5	0.716
AYKÖ	14.4 ± 6.1	13.2 ± 5.6	0.356
BDÖ	8.7 ± 8.1	8.1 ± 8.1	0.755

AYKÖ: Akne Yaşam Kalite Ölçeği, DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, BDÖ; Beck Depresyon Ölçeği

Akneli hastalarda cinsiyet ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. Cinsiyet ile Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla, p=0.159, p=0.108, p=0.346) (Tablo 4)

**Tablo 4: Akneli hastalarda cinsiyet ile yaşam kalitesi ölçütleri ve BDÖ puanları arasındaki ilişki**

Anket	Erkek (n=34)	Kadın (n=32)	p
DYKİ	6.1 ± 5.5	8.4 ± 6.8	0.159
AYKÖ	12.5 ± 4.1	15.8 ± 7.1	0.108
BDÖ	7.6 ± 6.5	9.5 ± 9.3	0.346

AYKÖ: Akne Yaşam Kalite Ölçeği, DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, BDÖ; Beck Depresyon Ölçeği

Hastaların tedavi öncesi yaşam kalitesi ölçütleri (DYKİ, AYKÖ) ve BDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. (Tablo 5)

**Tablo 5: Hastaların tedavi öncesi yaşam kalite ölçütleri ve Beck Depresyon Ölçeği puanları arasındaki korelasyon**

Anket	DYKİ		AYKÖ		BDÖ	
	r	p	r	p	r	p
DYKİ	1		0.794	<0.005	0.707	<0.005
AYKÖ	0.794	<0.005	1		0.626	<0.005
BDÖ	0.707	<0.005	0.626	<0.005	1	

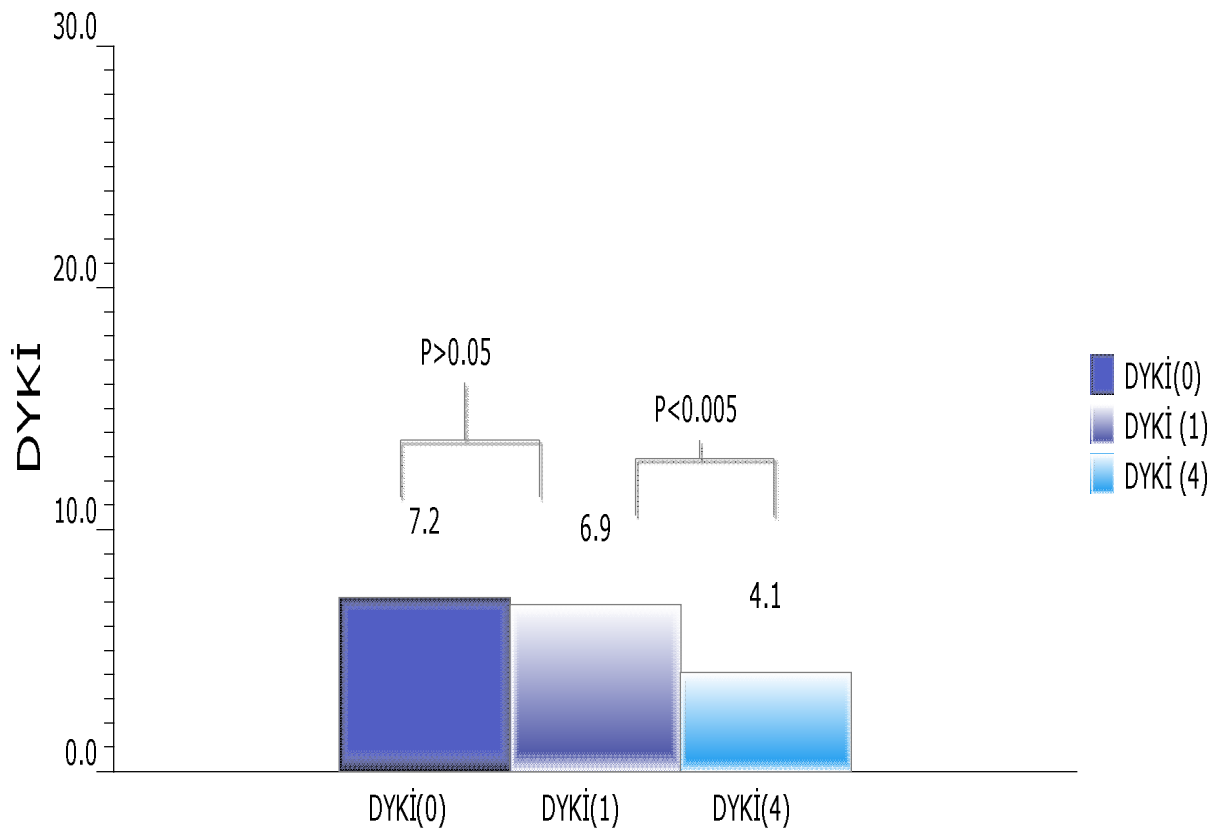
AYKÖ: Akne Yaşam Kalite Ölçeği, DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, BDÖ; Beck Depresyon Ölçeği

Hastaların tedavisi öncesi, tedavinin birinci ve dördüncü ayı sonunda DYKİ puanları incelendiğinde başlangıçtaki ve tedavinin birinci ayı sonundaki DYKİ puanları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.541). Fakat, tedavinin dördüncü ayı sonundaki DYKİ puanları, başlangıçtaki ve tedavinin birinci ayı sonundaki DYKİ puanları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme tespit edildi. (p<0.005) (Tablo 6; Grafik 1).

**Tablo 6: Tedavi öncesindeki, tedavinin birinci ve dördüncü ayı sonrasındaki DYKİ puanlarının birbirleri ile karşılaştırılması**

	Ortalama değer±ss	P
DYKİ (tedavi öncesi)	7.2 ±6.2	0.541
DYKİ (1. ay sonu)	6.9± 6.1	
DYKİ (1. ay sonu)	6.9 ±6.1	<b>0.005</b>
DYKİ (4. ay sonu)	4.1 ±5.1	
DYKİ (tedavi öncesi)	7.2 ±6.2	<b>0.005</b>
DYKİ (4. ay sonu)	4.1 ±5.1	

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi



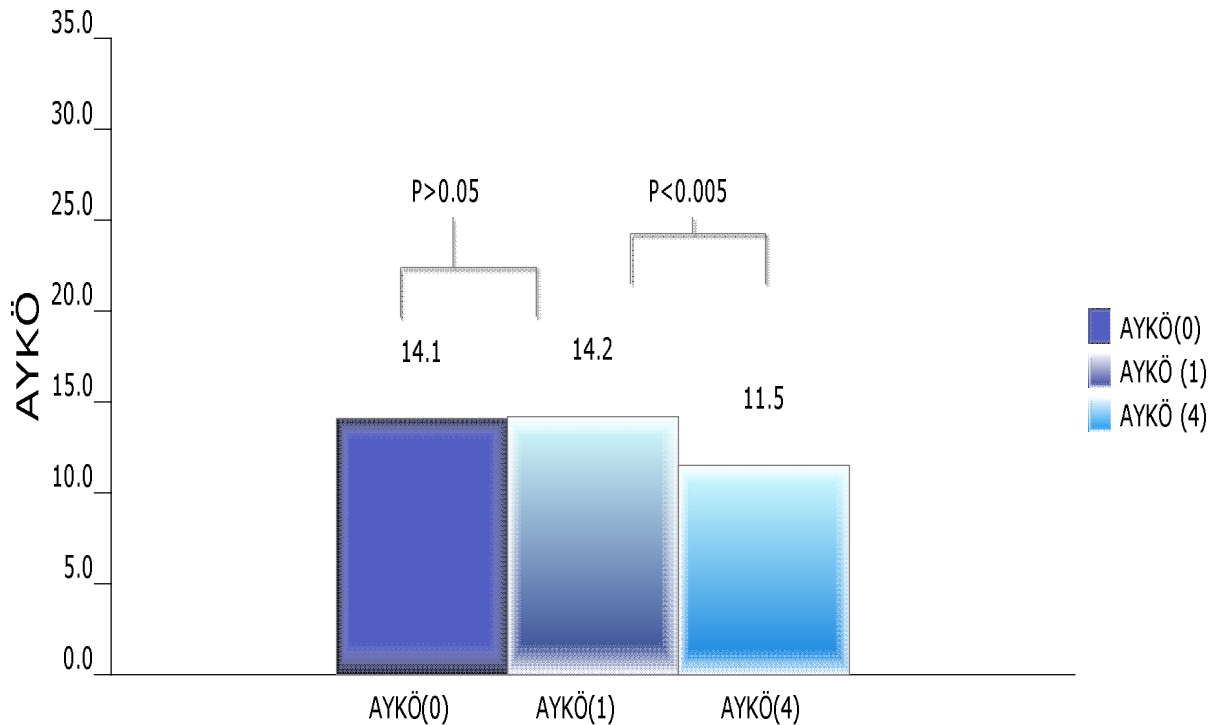
**Grafik 1: Tedavi başlangıcındaki, tedavinin birinci ve dördüncü ayları sonundaki DYKİ puanlarının karşılaştırılması**

Hastaların tedavisi öncesi ve birinci sonunda AYKÖ puanları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.948$ ). Fakat, tedavinin dördüncü ayı sonundaki AYKÖ puanları, başlangıçtaki ve birinci ayı sonundaki AYKÖ puanları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme tespit edildi. ( $p<0.005$ ) (Tablo 7; Grafik 2)

**Tablo 7: Tedavi öncesindeki, tedavinin birinci ve dördüncü ayı sonrasındaki AYKÖ puanlarının birbirleri ile karşılaştırılması**

	Ortalama puan $\pm$ ss	p
AYKÖ (tedavi öncesi)	14.1 $\pm$ 8.6	0.948
AYKÖ (1. ay sonu)	14.2 $\pm$ 6.4	
AYKÖ (1. ay sonu)	14.2 $\pm$ 6.4	<b>0.005</b>
AYKÖ (4. ay sonu)	11.5 $\pm$ 4.7	
AYKÖ (tedavi öncesi)	14.1 $\pm$ 8.6	<b>0.005</b>
AYKÖ (4. ay sonu)	11.5 $\pm$ 4.7	

AYKÖ: Akne Yaşam Kalite Ölçeği



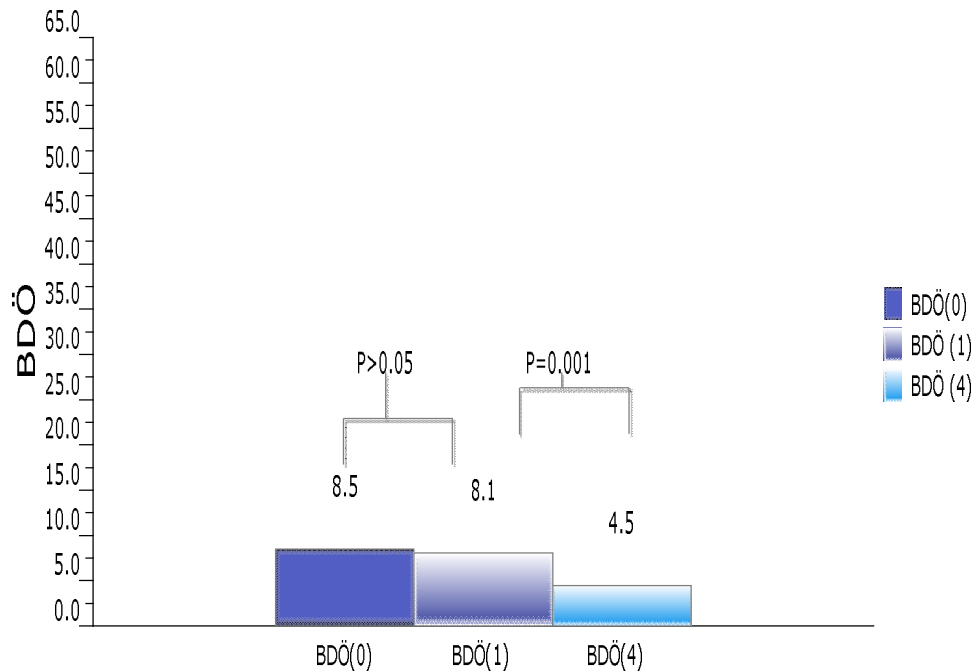
Grafik 2; Tedavi başlangıcındaki, tedavinin birinci ve dördüncü ayları sonundaki AYKÖ puanlarının karşılaştırılması

Hastaların, tedavisi öncesi ve birinci ayı sonundaki BDÖ puanları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.479$ ). Fakat tedavinin dördüncü ayı sonundaki BDÖ puanları, başlangıçtaki ve tedavinin birinci ayı sonundaki BDÖ puanları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi. ( $p<0.005$ ,  $p=0.001$ ) (Tablo 8; Grafik 3)

**Tablo 8 :Tedavi öncesindeki, tedavinin birinci ve dördüncü ayı sonrasındaki BDÖ puanlarının birbirleri ile karşılaştırılması**

	Ortalama puan $\pm$ ss	p
BDÖ(tedavi öncesi)	8.5 $\pm$ 8.1	0.479
BDÖ(1. Ay sonu)	8.1 $\pm$ 8.4	
BDÖ (1.Ay sonu)	8.1 $\pm$ 8.4	<b>0.005</b>
BDÖ (4. ay sonu)	5.1 $\pm$ 8.2	
BDÖ (tedavi öncesi)	8.5 $\pm$ 8.1	<b>0.001</b>
BDÖ (4. ay sonu)	5.1 $\pm$ 8.2	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği



**Grafik 3: Tedavi başlangıcındaki, tedavinin birinci ve dördüncü ayları sonundaki BDÖ puanlarının karşılaştırılması**

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik izotretinoinin hastaların yaşam kalitesini arttırdığını tespit ettik. Ayrıca, izotretinoinin hastaların depresif belirtilerinde de anlamlı ölçüde düzelmeler sağladığını saptadık.

Akne vulgaris genç erişkinlerde en sık görülen dermatolojik hastalıktır. Hastalığın yüzü etkilemesi ve ergenlik döneminde sık gözlenmesi kişinin psikososyal durumunu olumsuz etkileyebilmektedir(3). Aknenin psikolojik etkileri iyi bildirilmiş olup, hastaların %30-50'sinde kronik hastalıklarda olduğu gibi anksiyete, depresyon, kendine güvende azalma, sosyal izolasyon duygusu tespit edilmiştir (9). Ayrıca çalışmaların çoğunda da akneli hastaların normal popülasyona oranla yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır(49,50).

Akne vulgarisli hastalarda yaş, cinsiyet, akne şiddeti ve akne tedavisinin yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Aknenin ilerleyen yaşla birlikte tedaviye daha az yanıt verdiği ve yaşam kalitesini daha çok etkilediğini ortaya çıkaran çalışmalar olduğu gibi, yaş ve yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(50-52). Aynı şekilde cinsiyetler arasında yaşam kalitesi üzerine olan etkileri de tartışmalıdır. Anlamlı ilişki olduğunu ifade eden çalışmalar olmakla birlikte aksini ifade eden çalışmalar da vardır(3, 50, 51). Akneli erkek hastalarda yaşam kalitesindeki olumsuz etkinin şiddetli akne vakalarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir(3,5). Bizim çalışmamızda ise akne vulgarisli hastalarda cinsiyet ile yaşam kalitesi(Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ve Akne Yaşam Kalite Ölçeği) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. ( $p>0.05$ )

Akne şiddetinin artması ile beraber hastalarda yaşam kalitesinde düşmenin saptanması beklenir. Çalışmaların çoğunda akne şiddetindeki artışla, yaşam kalitesine olumsuz etkinin de artış gösterdiği saptanmıştır(50, 52, 53). Bununla birlikte akne şiddeti ile yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(3,14,52). Çalışmamızda orta ve şiddetli akne arasında yaşam kalitesi etkilenimi açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuç çalışma grubunda hafif şiddetli akne formunun bulunmayışına bağlı olabilir(tablo 3).



Mevcut akne tedavisi sonrası yaşam kalitesinde anlamlı düzelme gözlenmesi akne ile yaşam kalitesi etkileşimini doğrular niteliktedir. Akne tedavisi sonrası klinik düzelme ile yaşam kalitesinde artış ilişkili bulunmuştur(54). Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavinin dördüncü ay sonu değerlendirmesinde hem akne yaşam kalitesi, hem de dermatoloji yaşam kalite ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.( $p < 0.005$ ) Tedavinin başlangıç ve birinci ayı sonrası değerlendirmeleri arasında fark olmakla birlikte anlamlı düzeyde değildi.(grafik 1,2) Bunun nedeni, izotretinoin tedavisi ile ilk ay alevlenmelerin olabilmesi, etkin yanıtın 8 haftadan sonra ortaya çıkması dolayısıyla ilacın etkisinin geç başlamasına bağlı olabilir(10, 37, 39, 41, 45). Bu sonuç bize izotretinoinin akne tedavisinde ilerleyen aylarda yaşam kalite ölçütleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.

İzotretinoin ve depresyon arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. İlişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi depresyon, intihar girişimi ve diğer psikiyatrik hastalık oranlarında artışın olmadığını savunan çalışmalar da vardır(9).

Bir ilacın depresyon yan etkisi olabileceğini destekleyen faktörler tanımlanmıştır(45). Bunlar: Grup etkisi, vaka raporları ve derlemeler, ilaç alımı ile etkinin geçici bağlantısı, ilaç alımı ve kesilmesi ile yan etkinin ortaya çıkıp kaybolması, doz cevabı, biyolojik uygunluktur.

Bu faktörlerle ilgili olarak izotretinoinle ilgili yapılmış çalışmalar incelendiğinde;

İzotretinoinle aynı kimyasal yapıya sahip ilaçların santral sinir sistemi ile ilgili yan etkileri varsa, izotretinoinin de teorik olarak benzer yan etkilere sahip olabileceği iddia edilmektedir. Bu durum grup etkisi olarak adlandırılmaktadır. A vitamininin yüksek dozları bulantı, kusma, irritabilite, uyuşukluk, iştah azalması, ataksi, dikkatte azalma, baş ağrısı, diplopi gibi nörolojik ve mental etkiler oluşturmaktadır. Literatürde A vitamininin intoksikasyonunun sebep olduğu sinirlilik ve depresyon gibi psikiyatrik bozuklukları içeren birçok vaka sunumu mevcuttur(45). Etretinat ile 3 depresyon vakası, asitretinle 1 intihar vakası bildirilmiştir(55,56).

İzotretinoin tedavisi ile bağlantılı olarak ortaya çıkan şiddet eğilimi, sinirlilik, depresyon, intihar girişimi, psikoz gibi durumların tariflendiği çok sayıda vaka raporu mevcuttur(57-61).

Kontrolsüz çalışmalarda da ilişki tespit eden ve etmeyen sonuçlar mevcuttur. Hazen ve arkadaşları, izotretinoin alan 110 hastanın 6'sında tedavinin ilk 2 haftası içerisinde depresif ruh hali, ağlama atakları, keyifsizlik ve unutkanlık olduğunu bildirmişlerdir(62). Bruno ve

arkadaşları farklı hastalıklar sebebiyle izotretinoin alan 94 hastanın %11'inde, Scheiman ve arkadaşları ise akne sebebiyle izotretinoin alan 700 hastanın 7'sinde depresyon tespit etmişlerdir(63,64). Ferahbaş ve arkadaşları 16 hafta boyunca izotretinoin alan 23 hastayı izlemişler, hiçbirinde depresyon veya intihar rapor etmemişlerdir(65). Bu konu ile ilgili olarak bir başka çalışmada; Chia ve arkadaşları izotretinoin veya antibiyotikle tedavi edilen 132 hastada randomize ve kör olmayan çalışmada tedavi sonrası gruplar arasında fark bulmamıştır(66). Freidman ve arkadaşları 1419 izotretinoin tedavisi alan akne hastası ve tedavisiz 1102 psöriyazis hastasının katıldığı çalışmada izotretinoin kullanımının psikiyatrik yan etkilerle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır(67).

Jick ve arkadaşları tarafından yapılmış retrospektif kohort çalışmada, 7535 izotretinoin kullanıcısı, 14376 akne tedavisi için antibiyotik kullanıcısı arasında psikiyatrik yan etkileri karşılaştırmışlar. İzotretinoin kullanıcılarında tedavi öncesi ve sonrası psikiyatrik yan etki insidansında ve izotretinoin ve antibiyotik kullanıcıları arasında depresyon ve psikozun relatif riskinde fark gözlenmemiştir(68).

İlk vaka kontrollü çalışma Azoulay ve arkadaşları tarafından yapılmış olup izotretinoinle depresyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. İzotretinoin tedavisi kullanmış 30496 hastada antidepresan tedavi veya depresyon sıklığı araştırılmış. Bu çalışmada depresyon tedavisi öncesinde 12 ay içinde antidepresan tedavi alanlar dışlanarak çalışmaya 126 kişi dahil edilmiş. Depresyon tanısından önce 5 aylık sürede izotretinoin alanlarla, kontrol grupları karşılaştırılmış. İzotretinoinin depresyon riskini istatistiksel olarak 3 kat arttırdığı gözlemlenmiştir(69). Hersom ve arkadaşları izotretinoin veya bir antidepresan alan hastalarda retrospektif olarak reçete analizi yapmışlar. İzotretinoin alımı sonrasında antidepresan alımında bir artış tespit etmemişlerdir(70). Neary ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise izotretinoin kullanıcılarında depresyonda istatistiksel olarak belirgin artış gözlenmiştir(71).

Hull ve Demkiw tarafından yürütülen prospektif bir çalışmada; 121 hastanın 5'inde tedavi süresince devam eden depresyon belirtileri tespit edilmiştir(72). Chia ve arkadaşları izotretinoin kullanımı ile depresyon gelişimi arasında korelasyon bulmamışlardır(66,73).

ADERS(Adverse Drug Event Reporting Systems) tarafından rapor edilen, izotretinoinle depresyon, suisid eğilimi ve psikotik semptomlar arasında ilişki olduğunu bildiren, çok sayıda vaka raporları, vaka serileri, bazı prospektif ve retrospektif çalışmalar yayınlanmıştır. İzotretinoin FDA(Food and Drug Administration) tarafından depresyonla

bağlantılı ilaçların ilk 10 tanesi arasında 4. sırada bildirilmiştir(45). Ayrıca 1998'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından izotretinoinin diğer akne tedavilerinden daha yüksek oranlarda psikiyatrik yan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir(42).

Depresyon, intihar ve izotretinoin tedavisi arasında zamana ait bir ilişki den bahseden çalışmalar vardır. Çoğu hastada depresyon ve intihar girişiminden birkaç hafta önce izotretinoin tedavisi başlanmıştır. Bu izotretinoinin akut plazma konsantrasyonlarından çok uzun dönem etkileri ile ilgilidir. Çoğu araştırmacı tedaviye başladıktan 1 ay sonra depresyon başlangıcını rapor etmiştir(57-61,74). Diğer vakaların çoğunda ise başlangıçtan sonra 2-4 ay içerisinde farklı zamanlarda depresyon ve intihar gelişimi rapor edilmiştir(58,59,64, 74-76). Semptomlar genellikle haftalar sonra bazı vakalarda aylar sonra başlamaktadır. Semptomlardaki bu gecikme antidepressan etki süresiyle benzerdir. Antidepressan ilaçların beyindeki serotonin ve norepinefrin konsantrasyonlarına hemen etki ettiği bilinmesine rağmen bunların etki gösterme süresi 1-2 ayı bulabilmektedir. Bu antidepressan aktivasyonun nörotransmitter sistemde adaptif bir değişiklik veya hipokampal nörogenesizde bir artış gibi uzun dönem olaylara indirek bir etkisi olduğuna işaret etmektedir. İzotretinoinin aynı mekanizmanın zıt şekliyle etki ederek depresyon oluşturabildiği iddia edilmektedir(45).

İlaç başlandıktan sonra depresyon gelişen hastalarda ilaç kesildiğinde depresyonun gerilediği gözlenmektedir. Bazı vakalarda tekrarlayan alımı ile semptomlar geri dönmektedir(45). Bu durumunun özel bir yan etkiye neden olan bir ilaç için yeterli kanıt olduğu düşünülmektedir(77). İzotretinoin kesildikten sonra suisid girişimi ve depresyonla ilgili semptomların azaldığına dair bireysel raporlar mevcuttur(57, 58, 74). İzotretinoin alımı sonrası psikoz gelişen 5 hastanın 4'ünde ilacın kesilmesi ve antipsikotik başlanması ile semptomlarda düzelleme tariflenmiştir(75). Bir başka çalışmada izotretinoin başlandıktan 2 hafta sonra depresif semptomlar gelişen 17 yaşında bir hastada sertralin tedavisi ve izotretinoin dozunun azaltılması ile semptomlarda gerileme tespit edilmiştir (74). Wysowski ve arkadaşları FDA tarafından 1982-2000 yılları arasında depresyon ve suisid eğilimi tespit edilen vakaları incelediklerinde, izotretinoinin tekrar alımı ile pozitif rechallenge tespit edilen birkaç vaka tanımlamışlardır(76). İzotretinoinin tekrarlayan kullanımlarında bu vakaların rastlantısal olmadığı iddia edilmektedir(45).

İlaçların yüksek dozları yan etkilerin daha şiddetli ve fark edilebilir düzeyde ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu yüzden depresyon, intihar ile izotretinoin kullanımı

arasında doz cevabından bahsedilmektedir. İzotretinoin dozu azaltıldığında depresyonun gerilediği bildirilen 6 hasta tariflenmiştir. Depresyon semptomlarının yüksek dozda düşük doza göre daha fazla olduğu ifade edilmektedir(45).

Sonuç olarak; Preklinik ve klinik çalışmalar izotretinoinin yüksek doz kullanımı depresyon içeren davranışlarla bağlantılı olduğu, hayvan modellerinde depresif davranışlara, öğrenme yeteneği ve hafızada zayıflamaya neden olduğu gösterilmiştir. Retinoik asit beyne geçerek depresyon oluşumundan sorumlu nörotransmitter sistemleri özellikle de dopaminerjik yolları modüle edebilmekte ve prefrontal korteks metabolizmasında azalmaya neden olabilmektedir. Bu sonuçlar izotretinoin ve depresyon arasında oldukça güçlü ve karmaşık bir bağlantının olduğunu göstermektedir. İlacın nasıl depresyon oluşturduğu henüz kesin bir model oluşturularak detaylandırılmamıştır. Tek bir sistem üzerinden etkili olmadığı düşünülmektedir. Hipokampus ve striatumdaki nörotransmitterlerin düzensizliği, hipokampal nörogenesisin supresyonu, prefrontal korteks fonksiyonlarının çatışması gibi multipl depresojenik olaylar ve bu sistemlerden birkaçının etkileşimi muhtemeldir. Ancak yukarıda da tartışıldığı gibi izotretinoin kullanımını psikiyatrik bozukluklarla ilişkisiz gören çalışmalar da çoktur.

Bizim çalışmamızda depresyon düzeyi BDÖ kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavinin 1.ve 4. ayı sonunda yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir( $p=0.001$ ). Tedavi öncesi ve birinci ay sonu arasında da ölçek puanında azalma saptanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. BDÖ'ndeki bu düzelmeye, akne ve yaşam kalitesi ölçütlerinde sağlanan düzelmeye bir sonucu olabileceği düşünülebilir.

Kontrol grubunun olmayışı ve hasta sayısının nispeten az olması çalışmanın eksiklikleri arasında sayılabilir.

Çalışmamızda izotretinoin kullanan akne vulgarisli hastalarda yaşam kalitesi olumlu şekilde düzelmiştir ve ilaca bağlı depresyon düzeyinde artış izlenmemiştir. Fakat literatürde ilacın depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar oluşturduğuna dair bir çok çalışmanın olması, klinisyenlerin izotretinoin kullanırken bu yan etkiyi göz ardı etmemeleri ve hastalarını bu açıdan dikkatle takip etmeleri gerektiği sonucunu ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamız, izotretinoin tedavisi kullanan 66 akne vulgarisli hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası (birinci ve dördüncü ay sonu) verilerini içermektedir
- 2- Cinsiyetler açısından değerlendirdiğimizde; AYKÖ ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmadı.
- 3- İzotretinoin, DYKÖ’de anlamlı bir düzelme sağladı. Özellikle 4. Ay takibinde bu etki daha belirgin olarak gözlemlendi.
- 4- İzotretinoin, AYKÖ’de anlamlı bir düzelme sağladı. Bu düzelme tedavinin 4. ayında daha belirgindi.
- 5- İzotretinoin kullanan hastalarda BDÖ puanlarında tedavi sonrası anlamlı düşüş gözlemlendi. Bu iyileşme akne ve yaşam kalite ölçeğindeki düzelmelere bağlı olabilir.
- 6- Akne tedavisi planlanırken aknenin psikolojik etkileri göz ardı edilmemeli, hastanın ruhsal durumu dikkate alınmalı tedavi buna göre planlanmalıdır.
- 7- İzotretinoinin kesin olarak ispatlanmamış olası yan etkilerine karşı hastalar her kontrolde psikolojik semptomların varlığı açısından değerlendirilmelidir.
- 8- İzotretinoinin olası yan etkileri hakkında hasta ve aileleri bilgilendirilmelidir. Aileler, gözlemlenen değişiklikleri erkenden bildirme konusunda uyarılmalıdırlar.
- 9- Biliş, öğrenme ve hafızaya ilişkin yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Akne vulgariste izotretinoin kullanımının yaşam kalitesi ve depresyon düzeyi üzerine etkisi prospektif olarak incelemektir.

**Materyal metod:** Çalışmaya orta ve şiddetli aknesi olan 75 hasta dahil edilmiştir. İzotretinoin 0,5-1mg /kg gün dozunda günde 2 kez olmak üzere 16 hafta kullanılmıştır. Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Yaşam kalitesini değerlendirmek için Akne Yaşam Kalite Ölçeği(AYKÖ) ve Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi,(DYKİ) Depresyon şiddetini tespit etmek için de Beck Depresyon Ölçeği(BDÖ) tedavi öncesi birinci ve dördüncü ayı sonrası değerlendirilmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışmamızı 66 hasta tamamlamıştır. Başlangıç AYKÖ, DYKİ ve BDÖ arasında cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu.( $p < 0.05$ ) Tedavinin öncesi ile birinci ayı sonrası AYKÖ, DYKİ ve BDÖ değerlerinde düzelme oldu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Dördüncü ay sonu yapılan değerlendirmede yaşam kalite anketlerinde ve Beck depresyon ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlemlenmiştir.( $p < 0.005$ ,  $p = 0.0001$ )

**Tartışma:** Çalışmamızda izotretinoinin, akneli hastalarda yaşam kalitesini olumlu şekilde etkilediği gösterilmiştir. İzotretinoin kullanımı ile depresyon gelişimi arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Dört aylık takipte hastalarda depresyon düzeyinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Fakat literatürde bu etkiyi gösteren bir çok çalışmanın olması, klinisyenlerin izotretinoin kullanırken bu yan etkiyi göz ardı etmemeleri ve hastalarını bu açıdan da takip etmeleri gerektiğini göstermektedir.

## 8. SUMMARY

**Aim:** The aim of this prospective study was to investigate whether there was any association between isotretinoin therapy and depression level and quality of life in acne vulgaris.

**Material and methods:** : Seventy-five patients with severe moderate or severe acne were enrolled in this study. 66 patients completed the study. Isotretinoin was administered at a dose of 0.5-1 mg/kg per day in two divided doses with food for 16 weeks. All patients received a complete dermatological examination and the levels quality of life and depression status were assessed using to Acne quality of life index(AQLI), Dermatology Life Quality Index(DLQI) and Beck Depression Inventory(BDI) baseline (before isotretinoin treatment) and follow-up assessments at weeks 4 and 16 of the treatment.

**Results:** Sixty-six patients completed the study. Initially AQLI, DLQI and BDI scores were not significantly different between the sexes among ( $p < 0.05$ ). AQLI, DLQI and BDI scores were improved after the first month of treatment with the beginning, but this did not reach statistical significance. The end of the fourth month of the assessment of quality of life surveys, and the Beck depression scale, a statistically significant improvement was observed ( $p < 0.005$ ,  $p = 0.0001$ ).

**Conclusions:** Our study demonstrated the positive effects of isotretinoin on the quality of life in patients with acne. The relationship has not been found between the use of isotretinoin and an increased risk for depression. Observed any changes in the level of depression in patients with the four-month follow-up. However, existence of many studies in the literature showing that this effect should direct clinicians about taking into this side effect.

## 9. KAYNAKLAR

1. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin WY, Kim JS: Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral izotretinoin in acne patients. *Journal of Dermatology*. 36: 255-261, 2009.
2. Bahadır S, Yaylı S: Akne Vulgaris Tedavisi. *Galenos ocak*: 38-44, 2003.
3. Öztürkcan S, Aydemir Ö, İnanır I: Akne vulgarisli hastalarda yaşam kalitesi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*. 12:131-134, 2002.
4. Ermertcan AT: Akne ve yaşam kalitesi. *Dermatose*. 2:91-97, 2007.
5. Krowchuk DP, Stancin T, Keskinen R: The psychosocial effect of acne on adolescents. *Pediatric Dermatology*. 8:332-8,1991.
6. Rubinow DR, Peck GL, Squilace KM: Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral izotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 178:25-32, 1987.
7. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Steward-Brown SL, Ryan TJ: The quality of life in acne: a comparison with generic medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 140:672-6, 1999.
8. Hanna S, Sharma J, Klozy J: Acne Vulgaris: More than skin deep. *J Am Acad Dermatol*. 45:168-175, 2001.
9. Bozdağ KE, Gülseren Ş, Güven F, Çam B: Evaluation of depressive symptoms in acne patients with izotretinoin. *Journal of Dermatological Treatment*.10:1-4, 2009.
10. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS : Akne vulgaris. *Fitzpatrick's Dermatology in Medicine seventh edition*, 2008, pp 690-703.
11. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A: Dermatolojide Yaşam Kalitesi. *Türkderm* 37:(1), 16-23, 2003.
12. Gürel MS, Yanık M, Simsek Z, Kati M, Karaman A: Quality of life instrument for Turkish people with skin diseases. *Int J Dermatol*. 44:933-938, 2005.
13. Eren I, Şahin M, Tunç SE, Cure E: Psychiatric symptoms and quality of life in patients with Behçet's disease. *Neurol Psychiatr Brain Res*. 13:169-174, 2006.



14. Mirata NY, Köşlü A: Akne vulgarisin şiddetinin yaşam kalitesine etkisi. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği. İstanbul 1998, s:42.
15. Odom RB, James WD, Berger TG; Akne Vulgaris. Andrews' Diseases Of The Skin, Clinical Dermatology 10.baskı 2008, s: 231-251.
16. Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, Fulton JE: Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder. J Am Acad Dermatol. 18:325-333, 1988.
17. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND: Diet and acne:a review of evidence. İnt J of Dermatol. 49:339-347, 2009.
18. Valerie D. Callender: Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. Dermatologic Therapy. 17:184-195, 2004.
19. Jonathan J Chan, James B Rohr: Acne vulgaris: Yesterday, today and tomorrow. Australisian Journal of Dermatology. 41(1):69, 2000.
20. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL: Akne vulgaris. Dermatoloji 3. Baskı. Cilt 1,2008. s:1189-1214.
21. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF: New development in ourstanding of acne pathogenesis and treatment. Experimental Dermatology.18:821-832, 2008.
22. Erel A, Önder M, Gürer MA: Akne vulgariste androjenizasyon belirtileri; 62 kadın hastaya ait sonuçlar. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1992, 26(4):239-241.
23. Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E: IgG subclasses specific to Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes in patients with acne vulgaris. Br J Dermatol.136:730-733, 1997.
24. Woolfson H: Acne fulminans with circulating immune complexes and leukaemoid reaction treated with steroids and azathioprine. Clin Exp Dermatol. 12:463-466, 1987.
25. Nguyen QH, Bui TP: Azelaic acid pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. Int J Dermatol. 34:75-84, 1995.
26. Acar MA, Aksungur VL: Akne Patofizyolojisi. Dermatolojide gelişmeler.Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği. İstanbul 1993, s:161-171.
27. Erel A, Gökçora N, Gürer MA: Akne vulgarisli kadın hastalarda akne şiddeti ile serum testesteron, DHEAS, androstenadion değerleri arasındaki ilişki. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi. 1992, 26(2):125-126.
28. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH: Milk consumption and acne in teenaged boys. J Am Acad Dermatol. 58:787-93, 2008.

29. Keri EJ, Nijhawan RI: Diet and Acne. *Expert Review of Dermatology*. 4:437-440, 2008.
30. Brand-Miller J, Holt SHA, de Jong V, Petocz P: Cocoa powder increases postprandial insulinemia in young adults. *J Nutr*. 13:33149-52, 2003.
31. Akyazı H, Alpay K. Akne Vulgarisli Hastalarda Yaşam Kalitesi. Uzmanlık Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği 2006.s: 20.
32. Davis EC, Callender VD: A review of acne in ethnic skin. 4(3):24-36, 2010.
33. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R: A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther*. 24:1117-1133, 2002.
34. Dhawan SS: Comparison of clindamycin 1%-benzoylperoxide 5% topical gels used once daily in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 83:265-272, 2009.
35. Zoubolis CC, Martin JP: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*. 2006;37-53, 2003.
36. Eskicioğlu F, Durmazlar PK: Akne vulgaris: algoritmik yaklaşım. *T Klin Dermatol*. 14:96-9, 2004.
37. Johnson BA, Nunley JP: Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *Am Fam Physician*. 62:1823-30, 2000.
38. Katsambas AD, Dessinioti C: Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? *Clinics in Dermatology*. 28:17-23, 2010.
39. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD: The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 28:24-30, 2010.
40. Ganceviciene R, Zouboulis CC: İzotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris : *JDDG*. 8:110-20, 2010.
41. Lawrence FE: Understanding and improving treatment adherence in pediatric patients. *Semin Cutan Med Surg*. 29;(2):137-140, 2010.
42. Kontaxis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ: İzotretinoin and psychopathology: a review. *Annals of General Psychiatry*. 8:2, 2009.
43. Çıkım AÇ, Seyhan M: Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin etkinliği ve yan etkileri. *Türkderm*. 42:51-5, 2008.

44. Goodfield MJD, Cox NH, Bowser A, McMillian JC, Millard LG: Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U. K. 2010. *British Journal of Dermatology*. 162: 1172-79, 2010.
45. Bremner JD, McCaffery P: The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 15;32(2):315-331, 2008.
46. Dunlop BW, Nemeroff CB: The role of dopamine in pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 64:327-337, 2007.
47. O'Reilly KC, Shumak J, Gonzalez LF, Lane MA: Chronic administration of 13-cis retinoic acid increases depression-related behaviour in mice. *Neuropsychopharmacol*. 31:1919-1927, 2006.
48. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME: Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *American Journal of Psychiatry* 162: 983-991, 2006.
49. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Akne vulgaris. *Dermatology* 2. Baskı 2000. S:1053-271.
50. Lasec RJ, Chren MM: Acne vulgaris and the quality of life adult dermatology patients. *Arch Dermatol*. 134:454-8, 1998.
51. Myhill JE, Leichtman SR, Burnett JW: Self-esteem and social assertiveness in patients receiving isotretinoin treatment for cystic acne. *Cutis*. 41: 171-3, 1988.
52. Lim CL, Tan TC: Personality, disability and acne in college students. *Clin Exp Dermatol*. 16:371-3, 1991.
53. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC: Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community based study. 145:274-9, 2001.
54. Martin AR, Lookingbill DP, Botek A, Light J, Thiboutot D: Health-related quality of life among patients with facial acne-assessment of a new acne-specific questionnaire. *Clinical Experimental Dermatology*. 26: 380-385, 2001.
55. Henderson CA, Highet AS: Depression induced by tretinate. *Br J Dermatol*. 298:964, 1988.
56. Arican O, Şasmaz S, Özbulut O: Increased suicidal tendency in a case of psoriasis vulgaris under acitretin treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 20:464, 2006.
57. Bigby M, Stern RS: Adverse reactions to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 18:543-552, 1988.

58. Bravard P, Krug M, Rzeznick JC. İzotretinoine et depression: soyons vigilants. *Nouvelle Dermatologie*. 12:215, 1993.
59. Byrne A, Hnatko G: Depression associated with izotretinoin therapy. *Can J Psychiat*. 40:567, 1995.
60. Hull PR, D'Arcy C: İzotretinoin use and subsequent depression and suicide: Presenting the evidence. *American Journal of Clinical Dermatology*. 4:493–50, 2004.
61. La Placa M: Acute depression from izotretinoin : Another case. *European Academy of Dermatology and Venereology*. 19:380–399, 2005.
62. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ: Depression-a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 9:278–279, 1983.
63. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW: Adverse effects of izotretinoin therapy. *Cutis*. 33:484–489, 1984.
64. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, DiGiovanna JJ: Acute depression from izotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 22:1112–14, 1990.
65. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C: A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with izotretinoin. *Journal of Dermatological Treatment*. 15:153–57, 2004.
66. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E: İzotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch Dermatol*. 141:557–560, 2005.
67. Friedman T, Wohl Y, Knobler HY, Lubin G, Brenner S: Increased mental health services related to izotretinoin treatment: A 5-year analysis. *Eur Neuropsychopharm*. 7:34-39, 2005.
68. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C: İzotretinoin use and risk of depression: Psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 136:1231–6, 2006.
69. Azoulay L, Blais L, Berard A: İzotretinoin and the risk of depression in patients with acne: A case-crossover stu. dy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 15:261, 2006.
70. Hersom K, Neary MP, Levoux HP, Klaskala W, Strauss JS: İzotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: A prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 49:424–432, 2003.
71. Neary MP, Klaskala W, McLane J: Epidemiological study of adverse events in Accutane users and matched non-users: retrospective analysis of major US health plan claims database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 10:141, 2001.

72. Hull PR, Demkiw-Bartel C: İzotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cut Med Surg.* 4:66–70, 2000.
73. Cohen J, Adams S, Patten S: No association found between patients receiving izotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol.* 14:227-233, 2007.
74. Ng CH, Schweitzer I: The association between depression and izotretinoin use in acne. *Aust N Z J Psych.* 37:78–81, 2003.
75. Barak Y, Wohl Y, Greenberg Y, Bar Dayan Y: Affective psychosis following Accutane (izotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 20:39–41, 2005.
76. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J: An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with izotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 45:515–519, 2001.
77. Strom BL: *Pharmacoepidemiology.* 4th edition. New York: Wiley 2005, p: 345-55.

**Ek 1.**  
**DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE ÖLÇEĞİ**

Aşağıdaki soruları okurken son bir aylık dönemi düşünerek size uyan cevap seçeneğini işaretleyiniz. Eğer soru sizin durumunuzla ilgili değilse (Hiçbir zaman-Asla) seçeneğini işaretleyiniz.

1. Cilt hastalığınızdan dolayı kendinizi rahatsız, sinirli ve stresli hissediyor musunuz?
  - a. Her zaman- daima
  - b. Sıklıkla- çoğunlukla
  - c. Ara sıra- bazen
  - d. Nadiren
  - e. Hiçbir zaman- asla
2. Cilt hastalığınızdan dolayı fiziksel görünümünüzün bozulduğunu düşündüğünüz, aynaya aşırı baktığınız veya bakmaktan kaçındığınız oluyor mu?
  - a. Her zaman- daima
  - b. Sıklıkla- çoğunlukla
  - c. Ara sıra- bazen
  - d. Nadiren
  - e. Hiçbir zaman- asla
3. Cilt hastalığınızdan dolayı insanların sizden uzak durduğunu, el sıkışmak, öpmek gibi yakın temasa girmediğinizi düşünüyor musunuz? Bundan dolayı çevrenizdeki insanlardan uzaklaşıyor musunuz?
  - a. Her zaman- daima
  - b. Sıklıkla- çoğunlukla
  - c. Ara sıra- bazen
  - d. Nadiren
  - e. Hiçbir zaman- asla
4. Cilt hastalığınız ev işlerinizi yapmanıza engel oluyor, okul/iş hayatınızı olumsuz yönde etkiliyor mu?
  - a. Her zaman- daima
  - b. Sıklıkla- çoğunlukla
  - c. Ara sıra- bazen
  - d. Nadiren
  - e. Hiçbir zaman- asla
5. Cilt hastalığınızdan dolayı cinsel yaşantınız etkileniyor mu?
  - a. Her zaman- daima
  - b. Sıklıkla- çoğunlukla
  - c. Ara sıra- bazen
  - d. Nadiren
  - e. Hiçbir zaman- asla

6. Cilt hastalığınızın çevrenizdeki kişiler tarafından sorular sorularak hatırlatılmasından dolayı kendinizi rahatsız hissediyor musunuz?

- a. Her zaman- daima
- b. Sıklıkla- çoğunlukla
- c. Ara sıra- bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman- asla

7. Cilt hastalığınızın düzelmeyeceği veya tekrarlayacağını düşünerek umutsuzluğa kapıldığınız oluyor mu?

- a. Her zaman- daima
- b. Sıklıkla- çoğunlukla
- c. Ara sıra- bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman- asla

8. Cilt hastalığınızdan dolayı arkadaşlarınızdan uzak durduğunuz, sosyal ortamlara giremediğiniz oluyor mu?

- a. Her zaman- daima
- b. Sıklıkla- çoğunlukla
- c. Ara sıra- bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman- asla

9. Cilt hastalığınızın tedavisi ile uğraşırken zaman ve para kaybınız olduğunu düşünüyor musunuz?

- a. Her zaman- daima
- b. Sıklıkla- çoğunlukla
- c. Ara sıra- bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman- asla

10. Cilt hastalığınızdan dolayı ortaya çıkan (kanama,yara, ağrı, kaşıntı, leke gibi) şikayetleriniz yaşantınızı kısıtlıyor mu?

- a. Her zaman- daima
- b. Sıklıkla- çoğunlukla
- c. Ara sıra- bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman- asla

11. Cilt hastalığınızın istediğinizi yemenize,giyinmenize, makyaj yapmanıza, vücudunuzu temizlenize engel oluyor mu?

- a. Her zaman- daima
- b. Sıklıkla- çoğunlukla
- c. Ara sıra- bazen
- d. Nadiren
- e. Hiçbir zaman- asla

**Ek 2.****AKNE YAŞAM KALİTE ÖLÇEĞİ**

Lütfen, sivilceniz nedeniyle, aşağıdakileri ne ölçüde yaşadığınızı belirtiniz. Aşağıdaki dört puanlı dereceleme ölçeğini kullanarak, her durum için, en uygun olan tek bir seçeneği işaretleyiniz.

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

1) Başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

2) Başkalarıyla sosyalleşmenizde azalma (partiye, düğüne, dansa gitmek gibi)

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

3) Eşlinizle / erkek veya kız arkadaşlarımızla olan ilişkinizde zorluklar (eğer geçerliyse cevaplayın)

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

4) Yakın arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde zorluklar

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

5) Yakın aile çevrenizle olan ilişkilerinizde zorluklar (anne-baba, erkek kardeş, kız kardeş gibi)

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

6) Sivilcelerinizi dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle, çoğu zaman, kendinizi dışlanmış gibi hissetme

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

7) İnsanların dış görünüşünüzle alay etmesi

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede



4= çok fazla

8) Sivilcenizin dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle, romantik bir ilişkide reddedilmiş hissetme

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

9) Sivilcenizin dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle, arkadaşlarınız tarafından reddedilmiş hissetme

- 1= hiçbir zaman
- 2= biraz
- 3= orta derecede
- 4= çok fazla

### Ek 3.

#### BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Aşağıda gruplar halinde cümleler verilmekte olup öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, bugün dahil geçen hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1-0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

- 1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- 2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- 3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- 0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.

- 1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- 2 Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
- 3 Artık hiç karar veremiyorum.

3- 0 Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- 1 Gelecek hakkında karamsarım.
- 2 Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- 3 Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

4- 0 Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.

- 1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
- 2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- 3 Kendimi çok çirkin buluyorum.

5- 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

- 1 Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
- 2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- 3 Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.

6- 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

- 1 Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.
- 2 Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamama gerekiyor.

- 3 Hiçbir şey yapamıyorum.
- 7-0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
 1 Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.  
 2 Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
 3 Herşeyden sıkılıyorum.
- 8-0 Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.  
 1 Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.  
 2 Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.  
 3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
- 9-0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.  
 1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
 2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
 3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 10-0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.  
 1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.  
 2 Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.  
 3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 11-0 Kendimden memnunum.  
 1 Kendi kendimden pek memnun değilim.  
 2 Kendime çok kızıyorum.  
 3 Kendimden nefret ediyorum.
- 12-0 İştahım her zamanki gibi  
 1 İştahım eskisi kadar iyi değil  
 2 İştahım çok azaldı.  
 3 Artık hiç iştahım yok.
- 13-0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
 1 Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.  
 2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.  
 3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
- 14-0 Son zamanlarda kilo vermedim.  
 1 İki kilodan fazla kilo verdim.  
 2 Dört kilodan fazla kilo verdim.  
 3 Altı kilodan fazla kilo verdim.
- 15-0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
 1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.  
 2 Kendimi öldürmek isterdim.  
 3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 16-0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.  
 1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.  
 2 Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.  
 3 Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

- 17- 0 Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.  
1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
2 Çoğu zaman ağlıyorum.  
3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 18- 0 Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.  
1 Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.  
2 Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.  
3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
- 19- 0 Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.  
1 Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.  
2 Şimdi hep sinirliyim.  
3 Bir zamanlar beni sınırlendiren şeyler şimdi hiç sınırlendirmiyor.
- 20- 0 Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.  
1 Cezalandırılabilceğimi seziyorum.  
2 Cezalandırılmayı bekliyorum.  
3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 21- 0 Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.  
1 Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.  
2 Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.  
3 Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.