



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

İZOTRETİNOİN KULLANIMININ SAÇ DÖNGÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zeynep Gizem KAYA İSLAMOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hilmi Cevdet ALTINYAZAR

KONYA, 2013

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

İZOTRETİNOİN KULLANIMININ SAÇ DÖNGÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zeynep Gizem KAYA İSLAMOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hilmi Cevdet ALTINYAZAR

KONYA, 2013

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık öğrencisinin

Adı Soyadı

: Zeynep Gizem Kaya İslamoğlu

Uzmanlık Dalı

: Deri ve Zührevi Hastalıklar

Tez Danışmanı

: Prof. Dr. Hilmi Cevdet Altınvaz

Tezin Adı

: İzotretinoin kullanımının Saça Dönüşümlerine Etkisi

Dr. Zeynep Gizem Kaya İslamoğlu hazırlamış olduğu tezini 20/5/2013

tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILIDIR

TEZ BAŞARILI DEĞİLDİR

Jüri

Prof. Dr. Hilmi Cevdet Altınvaz
N.E.Ü. Selçuklu Tıp Fak. Hast.
Deri ve Zührevi Hastalıklar Bilim Dalı Bşk.
Dip. Tes. No: 41669

S.O. Selçuklu Tıp Fakültesi
Prof. Dr. H. Cevdet ALTINVAZ
Deri ve Zührevi Hast. A.D.
Dip. Tes. No: 54952

Jüri

S.O. Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. Ozlem Bilgiç
Deri ve Zührevi Hast. A.D.
Dip. Tes. No: 112596

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin hazırlanma sürecinde benimle birlikte emek ve zaman harcayan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hilmi Cevdet Altınyazar'a, eğitimime sağladığı katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Özlem Bilgiç'e,

Asistanlığımın ilk yılında yeni kurulmuş bir hastanede zorlu şartlarda birebir çalışma fırsatı bulduğum, eğitimime büyük katkısı olan sayın hocam Doç. Dr. Mustafa Özdemir'e, yine ilk yılımda desteklerinden dolayı başta Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu olmak üzere Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer hocalarına,

Vaktimin büyük çoğunluğunu birlikte geçirdiğim ve çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Bu zorlu süreçte sabır ve fedakarlıklarından dolayı hep yanımda olan canım eşime ve tıp eğitimim boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Z. Gizem KAYA İSLAMOĞLU

2013, KONYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Akne Vulgaris	3
2.1.1.Tarihçe	3
2.1.2.Epidemiyoloji	3
2.1.3.Etyoloji ve Patogenez	4
2.1.4.Klinik Özellikler	21
2.1.5.Akne Varyantları	23
2.1.6.Patoloji	32
2.1.7.Ayırıcı Tanı	33
2.1.8.Tedavi	34
2.1.9.Komplikasyonlar	51
2.2.Saçın Biyolojisi	51
2.2.1.İnfindibulum	52
2.2.2.İstmus	53
2.2.3.Kıl bulbusu ve Dermal Papilla	53
2.2.4.İç Kök Kılıfı	53
2.2.5.Dış Kök Kılıfı	54
2.2.6.Kütikül	54
2.2.7.Korteks	54

2.2.8. Medulla	54
2.2.9. Saç Siklusu	54
2.2.10. Telogen Effluvium	57
2.3. TrichoScan	61
3. GEREÇ ve YÖNTEM	63
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	63
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	63
3.3. Çalışma Planı.....	64
3.4. İstatistiksel Analiz	70
4. BULGULAR	71
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	80
KAYNAKLAR	81
ÖZET	93
SUMMARY	94
EKLER	95
EK A	95
ÖZGEÇMİŞ	96

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Fotografik standartlar kullanılarak yapılan akne derecelendirmesi.....	23
Tablo 2.2. Telogen effuvium nedenleri.....	59
Tablo2.3. Telogen effuviuma neden olan ilaçlar	60
Tablo 4.1. Sıfıncı ay ve üçüncü ay verilerinin karşılaştırılması	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Akne Patogenezi	5
Şekil 2.2. Kıl büyüme evrelerinin şematik görünümü	57
Şekil 3.1. Videodermatoskop görüntüsü	65
Şekil 3.2. Saç kesimi ve boyama için kullanılan malzemeler	66
Şekil 3.3. Boyanmaya hazır bölge	66
Şekil 3.4. Boyanın hazırlanması	67
Şekil 3.5 Boyama	67
Şekil 3.6. Görüntü alınması	68
Şekil 3.7. Sıfırncı ay analiz örneği	69
Şekil 3.8. Üçüncü ay sonu analiz örneği	70

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AGA: Androjenetik alopesi

α : Alfa

Ark: Arkadaşları

ATRA: All trans retinoik asit

β : Beta

CD : Cluster of differentiation

cm : Santimetre

CO₂: Karbondioksit

COX : Siklooksijenaz

CRH : Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHEAS : Dehidroepiandrosteron sülfat

DHT : Dihidrotestosteron

Dk: Dakika

dl: Desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

EGF : Epidermal büyüme faktörü

Er: YAG: Erbium: yttrium-aluminum-garnet

FDA: Food and Drug administration

γ : Gama

GH : Büyüme hormonu

GMCSF : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

hBD : Human beta defensin

HETE : Hidroksieikozatetraenoik asit

HIV: Human immunodeficiency virüs

HSD : Hidroksisteroid dehidrogenaz

ICAM : İntersellüler adezyon molekülü

IL : İnterlökin

Kg: Kilogram

LH : Luteinizan hormon

LOX : Lipooksijenaz

LXR : Liver X reseptörü

LT : Lökotrien

ug: Mikrogram

mg: Miligram

mm: Milimetre

MMP : Matriks metalloproteinaz

mRNA: Mitokondriyal ribonükleik asit

MSS: Merkezi sinir sistemi

NFκB : Nükleer faktör kappa B

ng: Nanogram

nm: Nanometre

OKS: Oral kontraseptif

P. acnes : Propionibacterium acnes

PG : Prostaglandin

PPAR : Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör

PSTPIP-1: Protein-serin-tretinoin-fosfat etkileşimli protein 1

PUVA: Psoralen ultraviyole A

RAR : Retinoik asit reseptörü

RXR : Retinoid X reseptörü

TLR : Toll like reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktör

UV : Ultraviyole

VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü

VDR: Vitamin D reseptörü

1.GİRİŞ

Akne vulgaris sıklıkla adölesanlarda görülen, pilosebase ünitenin kendi kendini sınırlayan inflamatuvar bir hastalığıdır. Yüz başta olmak üzere seboreik bölgelerde, komedon, papül, püstül ve nodülden oluşan pleomorfik bir görünüm ile kendini gösterir. Belirli bir yaşta kendini sınırladırsa da hayat boyu sikatrislerle devam edebilir.

Sıklık ve şiddet açısından erkeklerde 16-19, kızlarda 14-17 yaş arasında en yüksek düzeye çıkar. Kızlarda erken puberteden dolayı daha erken yaşlarda başlayabilir. Olguların %7-17'sinde 25 yaşından sonra da devam edebilir. Her iki cinsi eşit tutan hastalık, her ırkta eşit oranda görülür. ¹

Akne vulgaris multifaktöriyel bir hastalıktır. Pilosebase ünitenin kendine özgü yapısının, mikroskobik ve fizyolojik anatomisinin anlaşılması akne patogenezinin anlaşılmasında ve etkin tedavi rejimlerinin oluşturulmasında önemlidir. Patogenezde esas rol alan dört önemli mekanizma; sebum üretiminde artış, duktal keratinizasyon, mikroorganizmalar ve inflamasyon oluşumudur. ^{1,2}

Akne vulgariste önemli bir sistemik tedavi seçeneği olan oral izotretinoin A vitamini türevidir. Etyopatogeneizde yer alan dört temel sorunun tümü üzerine etkili olduğu için tedavide kullanılan en etkili ilaçtır. ³ Nodülökistik aknenin tedavisinde birinci seçenek olarak düşünülmesi gereken bu ilacın önemli yan etkileri vardır. Diğer akne tiplerinde de tedavilerden yanıt alınamazsa son çözüm seçeneği olarak düşünülmalıdır. ⁴ Güçlü bir teratojen olan oral izotretinoinin; mukokutanöz, oftalmolojik, nörolojik, kas- iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve ruhsal sağlığını da etkileyen geniş bir yan etki potansiyeli vardır. ⁵

TrichoScan Professional; epiluminescence mikroskop ve otomatik dijital görüntü analiz sisteminin bir kombinasyonu olan, saç büyümesi ve saç kaybı için önemli parametreleri ölçebilen non-invaziv, kolay uygulanabilen bir sistemdir. Saç sayısı, saç dansitesi, anagen/telojen oranı, terminal/vellüs saç oranı ölçülebilen bu parametreler arasındadır. ⁶ Bu sistemin avantajları kolay, hızlı, ağrısız olarak uygulanması ve yapılan analiz çıktılarının alınabilmesidir. ⁷ Bu

teknik androjenetik alopesi veya diğer diffüz alopesilerin tanımlanmasında kullanılabilirdiği gibi; ilaçların saç üzerindeki etkilerini veya lazer tedavisinin hipertrikoz veya hirsutizm üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacı ile de kullanılabilmektedir.^{8,9}

İzotretinoin kullanımının saç üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bir retinoid türevi olan izotretinoinin kutanöz yan etkilerinden olan telogen effuvium ve saçlarda incelmeden yola çıkarak, 18-30 yaş arası nodülokistik veya skar bırakan akne şikayeti ile oral izotretinoin başlanan hastaların gerekli tetkikleri yapıp, onamları alındıktan sonra; tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonunda TrichoScan ile saç analizlerinin yapılması planlanmıştır. Bu çalışma ile analiz değerlerinin istatistiksel yöntemlerle kıyaslanarak izotretinoinin saç parametreleri üzerindeki etkisini araştırmak ve gelecek çalışmalara ışık tutmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akne Vulgaris

Akne vulgaris pilosebase ünitenin multifaktöriyel bir hastalığıdır. Klinik görünüm; hafif komedonal akneden, fulminan sistemik hastalığa kadar büyük farklılıklar gösterebilir. Her ne kadar tüm yaş grupları farklı türünden etkilenebilirse de, primer olarak akne bir adölesan hastalığıdır. Aknenin ekonomik ve psikososyal etkisi inkar edilemez. Etkilenen bireylerde genellikle kendi içine dönme ve sosyal izolasyon yaratır. Son zamanlarda akne patogenezinin anlaşılması, akne alt tiplerinin tanımlanması ve etkin tedavi rejimlerinin oluşturulmasına büyük katkı sağlamıştır.¹

2.1.1.Tarihçe

“Akne” terimi ilk olarak MS 6. Yüzyılda İmparator Justinian’ın hekimi Aetius Amidenus tarafından kullanılmıştır. Daha sonra bu terim Yunancadan Latinceye çevrilmiş ve bu çeviri sırasında orijinal anlam konusunda karışıklıklar ortaya çıkmıştır.¹⁰ Terimin kökeninin Yunanca uç anlamına gelen *akmeden* mi geldiği yoksa aknenin orijinal terim mi olduğu konusundaki tartışma devam etmektedir. Akne devam eden yıllarda kullanılmamış ancak 1800’lerde tıbbi sözlüklerde yeniden yerini almıştır. Erasmus Wilson 1842 yılında akne vulgarisi akne rozaseden ayırmıştır.¹¹

2.1.2.Epidemiyoloji

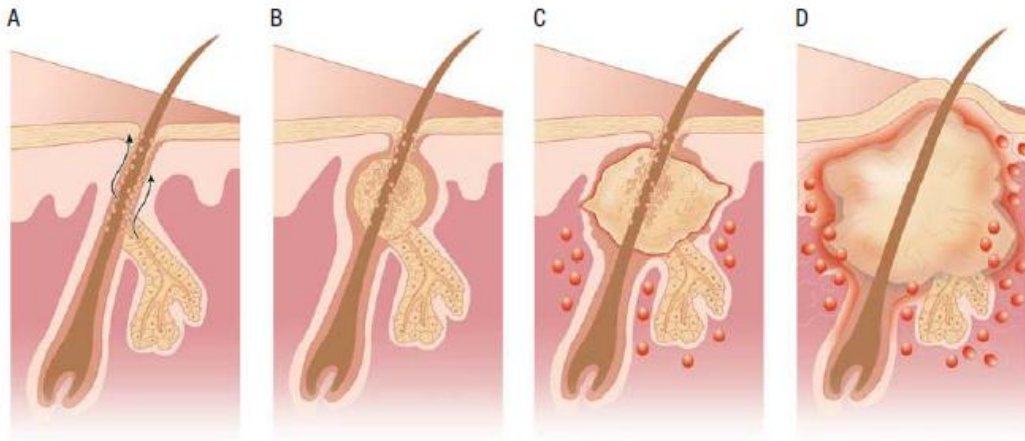
Dermatoloji kliniklerinde sık karşılaşılan bir hastalık olan akne vulgaris, esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir.¹² Prevalansı adölesan dönemde %85’lere kadar çıkmaktadır.¹³ Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir; ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır. Ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 11, erkeklerde 12’dir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Çoğu hastada bu dönemden sonra akne insidansı azalmaktadır.¹⁴

Tipik olarak genç hastalığı olduğu bilinen akne vulgaris, kadınların %12'sinde, erkeklerin ise %3'ünde 44 yaşına kadar devam edebilmektedir .¹⁵

Akne dünyanın her yerinde ve tüm ırklarda görülebilmektedir. Ancak beyaz ırkta zencilere nazaran daha sık rastlanmaktadır.¹⁶ Beyaz erkeklerde şiddetli nodülokistik hastalık görülme olasılığının siyahlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.² Bunun yanı sıra, XYY kromozomal genotipine sahip bireylerde veya polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperkortizolizm gibi endokrin bozukluğu olanlarda akne gelişme riskinin arttığı ve akne kliniğinin çok daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir.^{1, 2} Akne prevalansının oldukça yüksek olması hastalığın ailesel olup olmadığının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Akneye yatkınlıkta androjen ve lipid anormalliklerine neden olan birçok gen rol oynamaktadır. Bunlar arasında sitokrom P450-1A1 ve adrenal bezde androjen üretiminden sorumlu 21- hidroksilaz genleri yer almaktadır.¹⁷ Akne oluşumunda genetik faktörlerin çevresel faktörlerin de katkısıyla etkili olduğu kabul edilmektedir; ancak genetik geçiş şekline dair henüz bir bilgi bulunmamaktadır.¹⁸

2.1.3.Etyoloji ve Patogenez

Akne patofizyolojisi pilosebace üniteye yönelik internal ve eksternal çok sayıda faktörün karmaşık etkileşimini içerir. Pilosebace ünitenin kendine özgü yapısının, mikroskobik ve fizyolojik anatomisinin anlaşılması akne patogenezinin anlaşılmasında ve etkin tedavi rejimlerinin oluşturulmasında önem taşır. Hastalık gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler; anormal folliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır.¹⁹⁻²¹



Mikrokomedon	Komedon	İnflamatuvar papül/püstül	Nodül
-Hiperkeratotik infundibulum	-Sebum birikimi	-Foliküler ünitenin genişlemesi	-Foliküler duvarın rüptürü
-Kohesive korneosit	-Foliküler açıklıkların dilatasyonu	-Pr. Acnes'in çoğalması	-Belirgin perifoliküler inf
-Sebum sekresyonu		-Perifoliküler inflamasyon	-Skar oluşumu

Şekil 2.1 Akne Patogenezi. ¹

2.1.3.1. Anormal Folliküler Keratinizasyon

Anormal folliküler keratinizasyonun akne vulgaris oluşumunda saptanan ilk değişiklik olduğu ve akne vulgarisin temel lezyonu olan mikrokomedon oluşumuyla sonuçlandığı bilinmektedir. Komedogenez sırasında görülen ana değişiklikler; duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışıdır. Keratinositler arasındaki adezyon artışında, lameller granüller olarak da adlandırılan keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır.^{2, 22} Komedogenez, pilosebace kanalda keratinositlerin birikmesi sonucu gerçekleşir. Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, üst kıl follikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelir. İnfundibulum

keratinositlerin artmış kohezyonu nedeniyle hiperkeratotik hale gelmektedir.

Hücre sayısındaki artış ve yapışıklığın artması folliküler ağızda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Oluşan bu tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin follikül içerisinde aşağı doğru birikmesine neden olmaktadır. Follikül içerisinde biriken bu katı madde üst kıl follikülünün dilatasyonuna ve akne vulgarisin gözle görülmeyen prekürsör lezyonları olarak kabul edilen mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonundaki mekanizma tam olarak bilinmese de androjenler, lokal sitokin üretimi, sebum yapısındaki değişiklikler ve *P. acnes*'in rolü üzerinde durulmaktadır.^{22, 23} Yapılan çalışmalarda, mikrokomedon ve komedonlarda follikül duvarındaki bazal keratinositlerde aktif olarak siklusa giren hücrelerden eksprese edilen bir nükleer mediyatör olan Ki 67 saptanmıştır. Yine komedonlara özgü 3H timidin ekspresyonu ile keratinositlerin proliferasyon ve anormal diferansiyasyon mediyatörleri olan keratin 6 ve 16 düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.^{20, 22, 23}

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-1 α 'nın lokal irritasyona cevap olarak folliküler keratinositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu maddenin keratinosit hiperproliferasyonu ile mikrokomedon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca akne hastalarında, akne lezyonu içermeyen normal görünümlü deride ve komedonlarda IL-1 α seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır. IL-1 α 'nın IL-1 α reseptörleri ile vasküler endotelial büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımını uyararak doğrudan infundibuler keratinositleri etkilediği düşünülmektedir. IL-1 α 'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon azalışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.²²⁻²⁷ Erken komedonların %30'unda bakteri saptanmamış olması, folliküler keratinizasyonun erken dönem değişikliklerinde mikrobiyal kolonizasyonun gerekli olmadığını düşündürmektedir; ancak antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların özellikle de *P. acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynadığını akla getirmektedir.^{28, 29} Son yıllarda yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 α , tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini

uyardığı gösterilmiştir.^{24, 30} *P. acnes*'in IL-1 α üzerinden folliküler keratinizasyonda rol oynadığı da iddia edilmektedir. Ayrıca *P. acnes*, ürettiği hücre dışı lipaz sayesinde sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşumunu sağlayarak da komedogenezde etkili olabilmektedir.²⁰ Antibakteriyel tedavinin komedon sayısını *P. acnes*'i baskılayarak mı, ya da başka bir mekanizma üzerinden mi azalttığı net olarak bilinmemektedir. Jeremy ve arkadaşları, antibakteriyel tedavinin komedon sayısını follikül çevresinde saptanmış olan CD 3 ve CD 4 (+) T hücreler, makrofajlar gibi inflamatuvar hücreleri baskılayarak azalttığını ileri sürmüşlerdir.³¹ Sebum lipid kompozisyonunda görülen değişiklikler, duktal keratinositlerdeki hiperproliferasyonu tetikleyen bir diğer önemli faktördür. Akne vulgarisli hastalarda, sebace folliküllerde derinin bir esansiyel yağ asidi olan linoleik asit konsantrasyonunun relatif olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Linoleik asidin normalin altındaki değerleri folliküler keratinosit proliferasyonunu uyarmanın yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin de üretimine neden olmaktadır.²¹ Topikal linoleik asidin 5 α -redüktaz inhibisyonunu artırarak etki gösterdiği; ancak bu etkinin linolenik asitle çok daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda oral ve topikal γ -linolenik asidin akne gelişiminde önemli rolü olan prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) üretimini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği ileri sürülmüştür.^{32, 33} Hastaların sebumunda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitin artması sonucunda da folliküler hiperkeratinizasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir.^{34, 35} Skualenin komedojenik etkisi oldukça az olsa da, sebum içerisinde *P. acnes* tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseridleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksitlerin folliküler infundibulumda epitelyal hiperkeratozu uyarıcı özelliği vardır. Stratum korneumdaki sfingolipid düzeylerinin de akne oluşumunda önemli olduğu bildirilmiştir. Akneli hastalarda seramid düzeylerinin normal popülasyona oranla daha az olduğu ileri sürülmekte ve seramidlerdeki bu azalmanın derinin su bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açarak komedon oluşumundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.²¹

Androjenik hormonların da folliküler keratinizasyon üzerine olan etkileriyle hiperproliferasyonu uyurabileceği ileri sürülmektedir. Akne oluşumunda önemli rol üstlenen androjen dihidrotestosterondur. Dehidroepiandrosteron sülfat

(DHEAS), 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5 α - redüktaz aracılığıyla dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülebilir. Epidermal keratinositlerle karşılaştırıldığında folliküler keratinositlerde bu enzim aktivitelerinin artmış olduğu ve böylece DHT üretiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca komplet androjen duyarsızlığı olan bireylerde akne gelişmemesi de androjenlerin akne oluşumundaki rolünü desteklemektedir.¹

Anormal folliküler keratinizasyonun sonucu oluşan komedonlar, kendiliğinden gerileyebilse de, bazı hastalarda papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonlarına dönüşebilir. Kendiliğinden düzelmenin komedonal siklus hipotezi üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze göre; kıl folliküllerindekine benzer şekilde normal pilosebase follikülün ve komedonların siklik büyüme gösterdiği, siklus süresinin birkaç gün veya hafta olduğu ve normal follikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.^{22, 23}

2.1.3.2. Aşırı Sebun Üretimi

Akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden bir diğeri de aşırı sebun üretimidir. Avuç içi, ayak tabanı ve ayak dorsumu dışında tüm vücut yüzeyinde, özellikle de yüz ve saçlı deride yoğun olarak bulunan sebun bezlerden salgılanan sebun; trigliseridler, yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterol gibi bir grup kompleks yağdan oluşmaktadır.³⁶⁻³⁸ Sebunun büyük bir kısmını (%57,5) trigliseridler ve yağ asitleri, %26'sını balmumu esterleri, %12'sini de skualen oluşturmaktadır. Kolesterol ve kolesterol esterleri ise %4,5 ile sebunda en az bulunan lipidlerdir.³⁹ Sebun salgılanmasındaki artış, lipid kompozisyonu ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik akne oluşumuyla ilişkili major olaylardır.⁴⁰ Akneli hastalarda sebun üretiminin aknesi olmayanlara nazaran daha fazla olduğu; ancak sebun yapısı açısından her iki grup arasında fark görülmediği bildirilmiştir. Sebun bileşenlerinden biri olan trigliseridler de akne patogenezinde rol oynayabilir. Trigliseridler, pilosebase ünitenin normal florasında yer alan *P. acnes*'in ürettiği mikrobiyal lipaz tarafından serbest yağ asitlerine yıkılmaktadır. Oluşan bu serbest

yağ asitleri, *P. acnes* kolonizasyonuna, ayrıca inflamasyon artışı ve komedon oluşumuna neden olmaktadır.¹ Sebum miktarı kadar, sebumu oluşturan lipid bileşenleri de büyük önem taşımaktadır. Akneli ikiz hastalarla aknesi olmayan ikizler karşılaştırıldığında, aknesi olan grupta esansiyel yağ asidi seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür.⁴¹ Ayrıca akneli hastalarda linoleik asit düzeylerinde belirgin oranda azalma olduğu saptanmıştır.³⁵ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da önemli derecede farklılık izlendiği bildirilmiş ve akneli hastalarda deri yüzey trigliseridleri ile balmumu esterlerinde monosature yağ asidi oranının arttığı gösterilmiştir.⁴²

Sebumun akne oluşumu üzerindeki bir diğer etkisi, özellikle skualenin peroksidasyonu ve major sebum antioksidanı olan vitamin E'nin azalmasına bağlı lipoperoksit oluşumudur.⁴³ Lipoperoksitler ve monosature yağ asitleri keratinosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artırmaktadır. Bunun yanı sıra skualen peroksit komedojenik etki göstermekte ve sebace bez hiperplazisine neden olmaktadır.⁴⁴ Ayrıca peroksitler, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerin (PPAR) aktivasyonuna neden olmaktadır.^{42, 43} PPAR'ler lipid metabolizması ve aynı zamanda inflamasyonun kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR- α ve PPAR γ , sebosit biyolojisinde etkili olan izoformlardır. PPAR- α yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve lipid katabolizmasıyla, PPAR- γ aktivasyonu ise lipidogenezle ilişkilidir. Araşidonik asit yolağından orijin alan LTB₄ ve 15-Hidroksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPAR- α ve PPAR- γ 'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir.^{45, 46} Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli bir rol üstlendiği ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve PGE₂ düzeyleri artmış olan farelerde, sebace bez hiperplazisi ve sebum üretiminde artış olduğu görülmüştür.⁴⁴

Liver-X reseptör ligandları (LXR), histamin, retinoidler ve vitamin D sebosit biyolojisini düzenleyen diğer faktörlerdendir. Oluşan ligand-reseptör kompleksleri; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, lipogenez, hormon metabolizması ve sitokin/kemokin salınımını sağlayan yolları aktive ederek etki göstermektedir.⁴⁷ Yapılan in vitro çalışmalarda insan sebese bezindeki sebositlerde, nükleer reseptör süperailisinin bir üyesi olan LXR'nin kolesterol homeostazında ve lipid metabolizmasında önemli rol oynadığı saptanmıştır.^{48, 49}

Diğer yandan histamin ve antihistaminiklerin de sebese bezler üzerinde etkili olduğundan bahsedilmektedir. Sebese bezlerde histamin-1 reseptörleri tanımlanmış ve bir histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebese bezlerdeki skualen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir.³⁶ Retinoidler ise sebositlerde eksprese edilen retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR) aracılığıyla etki gösterir. RAR ve RXR doğal ligandları olan all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 13-cis retinoik asit (13cRA) izoformu, antiproliferatif etki sergileyerek sebosit diferansiyasyonunu ve lipid sentezini inhibe etmektedir.⁵⁰⁻⁵² İn vitro çalışmalarda 1,25 dihidroksivitamin D3'ün de sebositler üzerinde doz bağımlı olarak, hücre proliferasyonu, lipid içeriği ve IL-6, IL-8 sekresyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁵³ Sebese bez aktivitesi üzerinde etkili diğer bir başlıca faktör androjenlerdir. Androjenler; gonadlar ve adrenal bezler gibi pilosebase birim dışında ya da 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17 β -HSD ve 5 α -redüktaz gibi androjen metabolize edici enzimler aracılığıyla lokal olarak sebese bezlerde üretilmektedir. Sebese bezde bazal tabakada, kıl follikülünde ise dış kök kılıfında yer alan hücrelerde bulunan androjen reseptörleri potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye duyarlıdır.^{53,54} DHT'nin androjen reseptör affinitesi testosterona göre 5-10 kat daha fazladır.⁵⁵ Testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'ye dönüştürülmesini sağlayan 5 α -redüktaz enziminin yüz, göğüs ve sırt gibi akne oluşumuna yatkın bölgelerde maksimum seviyede olduğu gösterilmiştir.¹ Ayrıca akneli hastalarda deride sentezlenen testosteron ve DHT miktarının sağlıklı bireylere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.⁵⁶ Ek olarak, direkt hormonal etkinin haricinde akneli hastalarda sebese bezlerde androjen etkisine karşı genetik olarak bir duyarlılık artışı olduğu da ileri sürülmektedir.⁵⁷ Androjenlerin sebese

bez üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamış olsa da, nükleer androjen reseptörleri ile androjen-reseptör kompleksi oluşturarak sebace bez hücre DNA'larındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri düşünülmektedir.⁴⁰ Bunun yanı sıra Rosenfield ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DHT'nin PPAR ligandları ile etkileşerek sebositlerin diferansiyasyonunu ve lipid sentezini uyardığı da gösterilmiştir.⁵⁸

Sebum üretimi üzerinde rolü olan bir diğer androjen DHEAS'dir. Adrenarşla birlikte adrenal bezden DHEAS salınımı artar, bu da dolaşımdaki DHEAS düzeylerinin yükselmesine neden olur. Sebunda konsantrasyonu en yüksek androjen olan DHEAS, sebace bezlerde diğer potent androjenlerin üretimi için bir prekürsör görevi görür. Ayrıca prepubertal dönemde artan serum DHEAS seviyelerinin artmış sebum üretimi ve komedonal akne gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir.^{1,2}

DHEAS'nin serum seviyelerindeki artış ile prepubertal dönemde akne gelişimi arasında ilişki olması, serum androjen seviyeleri yüksek olan bireylerde şiddetli akne görülmesi, sistemik testosteron ve DHEAS uygulanmasının sebace bez boyutunu ve sekresyonunu artırdığının gözlenmesi, androjen duyarsızlığı olan bireylerde sebum üretilmemesi ve akne gelişmemesi, ayrıca adrenal bez veya overde androjen üreten tümör varlığında akne oluşumunun sık olması androjenlerin artmış sebum üretiminde önemli bir rol üstlendiğini kanıtlamaktadır.^{59,60}

Östrojenlerin sebum üretimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Yeterli dozda herhangi bir östrojenin sistemik olarak uygulanması sebum üretimini azaltmaktadır. Sebum üretiminin baskılanması için gerekli östrojen dozu ovulasyonun baskılanması için verilen dozdan daha yüksektir. Akneli hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülse de, sebum sekresyonunda azalmanın görülmesi için daha yüksek doz östrojen gerekmektedir.² Androjenlerde olduğu gibi, sebum

sekresyonunun düzenlenmesinde serumda dolaşan östrojenlerin mi yoksa lokal olarak üretilenlerin mi önemli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Östrojenlerin etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamış olsa da; androjenlerin sebace bezlerdeki lokal etkisini tersine çevirme, negatif feedback etkisiyle hipofizden gonadotropin salınımını azaltarak androjen üretimini inhibe etme ve sebace bez büyümesini veya lipid üretimini negatif etkileyen genleri düzenleme gibi mekanizmalarla etkili olabileceği düşünülmektedir.⁶¹

Sebum üretiminde androjen ve östrojenlerin yanı sıra büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), melanokortinler ve bazı nöropeptidlerin de etkili olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁰ Akromegalili hastalarda serum GH seviyelerinin artışının sebum sekresyonunda artış ile ilişkili olması; ayrıca akne vulgarisli hastalarda sebum üretiminin pik yaptığı dönemle GH ve IGF-1'in en yüksek serum seviyelerine ulaştığı dönemin aynı olması bu hormonların sebum üretimi üzerinde etkili olduklarını düşündürmektedir.^{62, 63} Strese karşı nöroendokrin ve davranışsal cevabın merkezi koordinatörü olarak görev yapmakta olan CRH ise, sebace bezlerde lipid üretimini, IL-6 ve IL-8 sentezini ve ayrıca 3 β -HSD mRNA düzeylerini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle aknenin stres ilişkili alevlenmesinden sorumlu tutulmaktadır.⁶⁴⁻⁶⁶

2.1.3.3. Propionibacterium Acnes Kolonizasyonu

Enfeksiyöz bir hastalık olmadığı bilinen akne vulgarisli hastalarda antibakteriyel tedavilerle lezyonlarda gerileme izlenmesi, etyolojide mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir.^{67, 68} Folliküler mikroflorada yer alan ve akne vulgariste rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *P. acnes*, *Pityrosporum ovale* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir; ayrıca akneli hastalardan *P. avidum* ve *P. granulosum* da izole edilmiştir.⁶⁹⁻⁷¹ *P. acnes*'i baskılayan antibiyotiklerle akne lezyonlarında iyileşme görülmesi, buna ek olarak *P. Acnes* direnci ile klinik yanıtızsızlık arasında ilişki saptanması *P. acnes*'in akne etyolojisinde rol oynayan en önemli mikroorganizma olduğunu akla getirmektedir.^{67, 70}

Propionibacterium acnes, gram (+), anaerob/mikroaerobik, hareketsiz bir basildir, sebace folliküllerde bulunmaktadır. Özellikle yüz, göğüs ve sırt gibi sebundan zengin folliküllerde kolonize olmaktadır. Akne vulgarisli adolesanlarda akneli olmayan hastalara oranla daha yüksek konsantrasyonlarda *P. acnes* varlığı saptanmıştır. Bununla birlikte sebace folliküllerdeki *P. acnes* sayısıyla akne şiddeti arasında bir korelasyon olmadığı da görülmüştür.¹

Propionibacterium acnes hücre duvarı, antikor gelişimini uyaran bir karbonhidrat antijen taşımaktadır. Bu antikor titresinin şiddetli aknesi olan hastalarda maksimum düzeyde olduğu saptanmıştır. Oluşan bu antipropionibacterium antikorları komplemanı aktive ederek inflamatuvar cevabı artırmakta ve bir grup proinflamatuvar olay yolağını başlatmaktadır.¹ Bunun yanı sıra *P. acnes*; proteaz, lipaz, hyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek gecikmiş tip hipersensitivite cevabına neden olmakta ve inflamasyonu artırmaktadır.¹ *P. acnes*'in akne patogenezinde bunlara ek olarak farklı mekanizmalarla da etkili olduğu ileri sürülmektedir. Akneli hastalarda TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı, ayrıca sebace follikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer hücrelerdeki Toll-like reseptör 2 (TLR2)'ye bağlanarak IL-8 ve IL-12 üretimini uyardığı saptanmıştır.^{72, 73} İn-vitro çalışmalarda *P. acnes* fraksiyonlarının insan keratinositleriyle inkübasyonu sonucu TLR2, TLR4 ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiştir.⁷⁴ Ayrıca *P. acnes*'in β 1, α 3, α 6s ve α V β 6 integrin ekspresyonu ve keratinositlerde filagrin ekspresyonunu uyararak keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği bilinmektedir.⁷⁵ *P. acnes* hücre duvarında yer alan bir ısı şok proteini olan GroEL'in keratinositlerden proinflamatuvar sitokin üretimini artırdığına ve *P. acnes* biyofilminin korneositlerdeki artmış kohezyondan sorumlu olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır.^{24, 76}

Propionibacterium acnes'in akne oluşumunda etkili olduğunu düşündüren birçok kanıt olmasına rağmen, akne patogenezinde hangi mekanizma üzerinden rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir.⁷⁷

2.1.3.4. İnflamasyon

İnflamasyon akne patogeneğinde anahtar rol oynayan faktörlerden biridir. Folliküler hiperkeratinizasyon ve komedon oluşumunu takiben inflamatuvar sürecin başladığı bilinmektedir. Komedon keratin, sebum ve bakteri birikiminin sonucu olarak genişler ve distansiyonun giderek artmasıyla da follikül duvarı rüptüre olur. Dermis içerisinde açığa çıkan keratin, sebum ve bakteriler inflamasyon cevabını başlatır. Komedon rüptürünü takiben ilk 24 saat içinde predominant hücre tipi lenfositlerdir. Pilosebace birim çevresinde CD4 (+) lenfositler, perivasküler bölgede ise CD8 (+) lenfositler toplanır. Yapılan çalışmalarda 6 saatlik akne papüllerinde lenfositik infiltratta CD3 (+) ve CD4 (+) T lenfositlerin baskın olduğu saptanmış ve dolayısıyla aknede inflamasyonun başlangıcında özellikle CD4 (+) T lenfositlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Komedon rüptüründen bir iki gün sonra ise nötrofiller baskın hücre haline gelmektedir.^{12, 78} Akne lezyonlarında erken dönem inflamasyonda yer alan lenfositik infiltratın spesifik antijenik bir yanıt sonucunda oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Ancak bu lenfositik infiltratın *P. acnes*'in kendisi veya hücre duvarındaki karbonhidratların ya da keratin gibi follikül içindeki maddelerin oluşturduğu spesifik antijen yanıtına karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite cevabı olabileceği düşünülmektedir.^{79, 80} Geç dönemde ise *P. acnes* TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır. Bunun sonucunda nötrofil kemotaksisi artarak *P.acnes*'in sebace folliküllerde fagositozuna ve hidrolazların salınımıyla folliküler duvarın hasarlanmasına neden olmaktadır. Açığa çıkan follikül içeriği ise dermise geçerek inflamasyonu artırmaktadır.⁸¹⁻⁸³

Aknede inflamasyonun hangi mekanizmalarla başlatıldığı henüz netlik kazanmamıştır; fakat inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişiminde IL-1 α ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir, ayrıca sebositlerin T lenfositlere antijen sunarak onları aktive ettiği de bilinmektedir. Ek olarak sebositlerin TLR2, TLR4, TLR6 ve CD14 eksprese ederek *P. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda rol oynadığı bildirilmiştir.^{31, 84-86} Keratinositler ise TLR2 ve TLR4 ekspresyonuyla

proinflamatuar sitokinleri uyarmakta, yine sebositler gibi T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilmektedir. Ayrıca keratinositler ve sebositlerin katelisin ve beta defensinler gibi antimikrobiyal peptidler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev aldıkları gösterilmiştir. Sebositler tarafından üretilen palmitik asit ve oleik asit gibi doymamış yağ asitlerinin de gram pozitif organizmalar üzerinde bakterisidal etki gösterdiği saptanmıştır.⁸⁵

Akne lezyonlarında, birçok proinflamatuar sitokin genlerinin upregülasyonunda kritik rol oynayan nükleer faktör kappa B (NFκB)'nin aktive olduğu gösterilmiştir. Akneli hastalarda aknesi olmayanlara oranla TNF-α, IL-1β, IL-8 ve IL-10 mRNA gen seviyelerinin önemli derecede arttığı görülmüştür. Yine akneli hastalarda perifolliküler IL-1 seviyelerinde artış saptanmıştır ve bu sitokinin kutanöz inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan sorumlu olabileceği, ayrıca normal bir follikülün akne lezyonuna dönüşümünde rol oynayabileceği düşünülmektedir.³¹

Lökotrienler ve prostaglandinler gibi aktif lipid mediyatörleri de akne inflamasyonunda rol oynamaktadır. Bu moleküller araşidonik asit veya linolenik asitten sırasıyla lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimlerince sentezlenmektedir. Akneli hastalarda sebace bezlerde COX-2 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Nötrofiller için kemoatraktan görevi gören bir proinflamatuar sitokin olan lökotrienlerin sentezi için gerekli olan 5-LOX ve LTA4 hidrolaz enzimlerinin akne lezyonlarında normal deriye göre daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır.^{36, 87} LTB₄'ün de PPARα için doğal ligand olduğu ve bu reseptöre bağlanarak sebositlerdeki lipid metabolizması üzerinde etki gösterdiği bilinmektedir. Spesifik LOX inhibitörlerinin uygulanmasıyla inflammatuar akne lezyonlarında belirgin azalma görülmesi LTB₄'ün inflamasyondaki rolünü desteklemektedir.⁸⁸

Aknede düşük olarak saptanan sebum linoleik asit seviyeleri de epidermal bariyer fonksiyonunu bozarak inflamatuvar mediyatörlerin geçirgenliğinin artmasını sağlar. Ayrıca linoleik asit eksikliği nötrofillerden reaktif oksijenradikallerinin üretimini engellemeyerek inflamasyonun alevlenmesine neden olur.^{23, 89}

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda akne inflamasyonunda vasküler inflamatuvar mediyatörlerden olan vasküler intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in de rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. İnflamatuvar akne lezyonlarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında özellikle dermisteki vasküler alanlarda belirgin olmak üzere ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonlarında artış saptanmıştır. Başta IL-1 α olmak üzere IL-4, TNF- α ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin vasküler endotel hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyararak bu mediyatörlerin artışı sağladıkları ileri sürülmektedir.^{31, 90}

Birçok inflamatuvar cilt hastalığının patogeneğinde rol oynadığı düşünülen S100 gen ailesinin bir üyesi olan psoriasinin lezyonlu derinin epidermisinde ve sebase bez kanallarında yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir.⁹¹

Komedon oluşumunun inflamasyonu tetiklediği düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler dermal inflamasyonun komedon oluşumundan önce geliştiği yönündedir. Komedonun izlenmediği fakat akne oluşumuna yatkın bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde normal deriyle karşılaştırıldığında dermal inflamasyonun artmış olduğu izlenmiştir. Yeni oluşan komedonlardan alınan biyopsilerde ise daha fazla inflamasyon görülmüştür.¹

2.1.3.5.Aknede Rol Oynayan Diğer Faktörler

Beta defensinler: Akne vulgarisli hastalarda doğal ve spesifik antimikrobiyal peptidlerin üretiminde disregülasyon olduğu da ileri sürülmektedir.⁶⁷

Mikroorganizmaların vücuda girmesinde bariyer görevi gören deri konakçı defansında rol oynayan bir dizi protein salgılamaktadır. Küçük bir antimikrobiyal peptid ailesi olan defensinler tüm insan epitelyal dokularında eksprese olan ve mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak salgılanan, 28-42 aminoasit uzunluğunda ve üç disülfid bağı içeren katyonik proteinlerdir.⁹² α ve β olmak üzere iki alt tipi vardır. α -defensinler nötrofil granüllerinde veya ince bağırsak Paneth hücrelerinde bulunmaktadır. β -defensinlerin ise şimdiye kadar human beta defensin 1 (hBD-1), hBD-2 ve hBD-3 olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır ve çeşitli epitellerce üretildiği belirtilmiştir. hBD-1 ilk kez kan filtratlarından, hBD-2 ise ilk kez psoriatik skuamdan izole edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonu gösterilmiştir.⁷⁰

Mikrobiyal veya proinflamatuvar uyarılara cevap olarak β -defensin salınımı artmaktadır.⁹³ IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaritlerin β -defensin üretimini artırdığına dair veriler bulunmaktadır.⁹⁴⁻⁹⁶ Bu yüzden akne vulgariste β -defensin artışının perilezyonel infiltrata sekonder gelişen bir yanıt olduğu düşünülmektedir. Ayrıca laurik asit, palmitik asit ve oleik asit gibi sebumda bulunan tipik serbest yağ asitlerinin de hBD-2 ekspresyonunu artırarak sebositlerin *P. acnes*'e karşı olan antimikrobiyal aktivitelerini artırdığı bilinmektedir.⁹⁷ Buna ek olarak proteaz inhibitör 3 ve gözyaşında bulunan bir antimikrobiyal bileşik olan lipokalinin de hBD-2 ekspresyonunun güçlü uyarıları arasında yer aldığı bildirilmiştir.^{98, 99} Dermal hasar sonrası ekstrasellüler matriksten salınan düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asidin de TLR2 ve TLR4 aracılığıyla keratinositlerce hBD-2 üretimini artırdığı saptanmıştır.^{83, 100} β -defensinler mikroorganizmaların öldürülmesinde rol oynamaktadır. Peptidin hidrofobik kısmı bakteriyel membranla entegre olup nükleik asit sentezinin inhibisyonuna neden olmakta ve hücrenin tamamen yok olmasını sağlamaktadır.^{101, 102} hBD-2 ise bunun yanı sıra immatür dendritik hücreler için kemotaktik etki göstermekte, CD45RO hafıza T hücrelerin göçünü artırmakta ve

CCR6 aracılığıyla nötrofiller için bir kemoatraktan olarak hareket etmektedir.^{103,104}

Pilosebase kanalda ve interfolliküler hücrelerde defensin ekspresyonunun suprabazal tabakalarda sınırlı olduğu, buna karşın dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde defensin ekspresyonunun bazal keratinositlerde belirgin olduğu görülmüştür. Dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde epidermal kök hücrelerinin yerleşim göstermesi bu bölgede eksprese olan β -defensinlerin bu kök hücreleri mikrobiyal invazyondan koruma görevini üstlendiklerini akla getirmektedir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Hollox ve ark. hBD-2'yi kodlayan DEFB4 geninin kopya sayısının polimorfik olduğunu ve kopya sayısı ile hBD-2 mRNA transkripsiyon düzeyleri arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle bazı bireylerde P. acnes'e cevap olarak hBD-2 ekspresyonunun düşük düzeyde olabileceği akla gelmektedir.¹⁰⁸

Bunlara ek olarak, hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon yoğunluğunun yaş, cinsiyet, yüz ve sırt derisi ile kıl folliküllü tipleri arasında farklılık göstermesi, akne tedavilerine iyi ve kötü cevap veren bireylerde β -defensin seviyelerinde de farklılık olabileceği düşüncesini doğurmaktadır.⁷⁰

Premenstrüel Alevlenme: Kadınların çoğunda menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında alevlenme olduğuna dair yaygın bir düşünce hakimdir. Williams ve Cunliffe kadınların %60-70'inin premenstrüel dönemde akne lezyonlarının artışından yakındıklarını bildirmişlerdir.¹⁰⁹ Başka bir çalışmada ise kadınların %27'sinde akne lezyonlarında premenstrüel alevlenme görüldüğü saptanmıştır.¹¹⁰ Menstrüel siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki tam olarak netlik kazanamamıştır, fakat yapılan çalışmalarda menstrüel dönemde sebum üretiminde azalma olduğu görülmüştür. Bu yüzden akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, premenstrüel dönemde gelişen cilt ödeminin sebumun deri

yüzeyine salınımını engellemesine bağlı olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür.¹¹¹ Ayrıca keratinin hidrasyonu ve moleküler yapısındaki değişikliğin de önemli olduğu düşünülmektedir.¹¹²

Diyet: Akne vulgarisli hastaların çoğu çikolata ve yağlı yiyeceklerle lezyonlarda artış olduğunu tariflese de yapılan çalışmalarda diyetin akne gelişimi üzerinde önemli bir rolü olmadığı ve diyetle alınan yiyeceklerin genetik predispozisyon ve hormonal etki aracılığıyla akne oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir.¹¹³ Yapılan üç geniş çalışmada süt ve süt ürünleri tüketimi ile akne gelişmesi arasında ilişki saptanmış ve sütte bulunan IGF-I, 5 α -steroidler ve α -laktalbumin gibi hormonların pilosebace birimi etkilediği ileri sürülmüştür.

Ayrıca süt tüketiminin de IGF-I üretimini artırdığı ve bu sayede overlerden androjen sentezini tetikleyerek akne lezyonlarında alevlenmeye neden olduğu bildirilmiştir.^{113, 114} Buna ek olarak glisemik yük, insülin direnci, hormonal mediyatörler ve akne oluşumu arasındaki etkileşimlerden de bahsedilmektedir. Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerin sürekli tüketimi serum insülin konsantrasyonunu artırmaktadır. İnsülinin serum konsantrasyonundaki bu artış sebosit proliferasyonu ve sebum üretimini uyarmakta, ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının artışına neden olmaktadır.^{113, 115} Doymuş yağdan zengin diyetin de IGF-I konsantrasyonlarını artırdığı, buna karşın omega-3'ten zengin diyetin ise inflamatuvar faktörler ve IGF-I düzeylerinde azalma sağladığı saptanmıştır.¹¹³

Hiperhidroz: Terleme, sıcak ve nemli bir ortam yaratarak folliküler tıkanmaya neden olmaktadır. Akne vulgarisli hastaların %15'i terleme sonrasında lezyonlarında alevlenme olduğundan bahsetmektedir.^{21, 27, 116}

Stres: Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipid sentezi, steroidogenez ve testosteron sentezini uyarak akne

oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. İn vitro koşullarda sebositlerin CRH reseptörlerine sahip olduğunun görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebace bezlerin proliferasyon ve diferansiyasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{21, 66}

İlaçlar: Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine yol açabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen folliküler epitel hasarı, sebore ve folliküler hiperkeratoz olmaksızın inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumunu sağlamaktadır. Bu tetikleyici ilaçlar arasında; 8-metoksiporsalen+UVA, aktinomisin D, androjenler, anabolik steroidler, projestinler, disülfiram, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), izoniazid, fenitoin, kloralhidrat, lityum, tetrasiklinler, pridoksin ve siyanokobalamin yer almaktadır. Son zamanlarda solid tümörlerde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib, erlotinib ve setüksimab gibi epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör antagonistlerinin de akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir.¹⁷

Genetik: Akne vulgarisin herkeste görülmesi, her hastada skar bırakmaması ve bazılarında orta yaşlara kadar sürmesi genetik bir predispozisyon olduğunu akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda akneye ailesel bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür. Ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 2,3-4,69 kat arttığı bildirilmiştir.^{117, 118} Ayrıca androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önem taşımakta ve bu bireylerde akne gelişme insidansının daha düşük olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra TNF- α , TLR2, IL-1 α , sitokrom P450A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de suçlanan faktörler arasında yer almaktadır. Fibroblast büyüme faktör reseptör 2 (FGFR2) mozaisizmi de Apert sendromunda görülen nodülokistik akne oluşumundan sorumludur.¹¹⁹

Travma: Sürtünme, basınç ve hijyen ürünlerine bağlı gelişen irritasyon epidermis ve infra infundibulumdaki keratinositlerden IL-1 α salınımına yol açmakta ve dolayısıyla mikrokomedon ve akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır.¹²⁰

Kozmetikler ve Nemlendiriciler: Kozmetikler de akne oluşumuna neden olabilecek ekzojen faktörlerden biridir. Akne kozmetika veya akne venenata olarak da adlandırılan ve kozmetiklere bağlı gelişen atipik lokalizasyonlarda yerleşim gösteren bu durumda izopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearyl alkol ve oleik asit gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler vardır. Ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir. Benzer şekilde pomad ve saç jöleleri de akne lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır.¹⁷

Ultraviyole: Ultraviyole (UV) radyasyon sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir. Akne lezyonlarını artırma bakımından doğal radyasyon ve PUVA'ya göre suni UV'nin daha etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca akne vulgarisli hastaların bir kısmı güneş maruziyeti ile akne lezyonlarında düzelme olduğunu ifade etse de yapılan çalışmalarda bu durumun doğruluğu kanıtlanamamıştır.¹⁸

Sigara: Sigara ile akne arasındaki ilişki tartışmalıdır. Schafer ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Sigaranın akne gelişimi üzerindeki etkisini polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle gösterdiği düşünülmektedir.¹²¹

2.1.4.Klinik Özellikler

Non-inflamatuvar akne hem açık hem kapalı komedon formasyonu ile karakterizedir. Primer foliküler tabanlı bu lezyonların histolojik özellikleri, onların klinik görünümünü de belirler. Kapalı komedonlar, beyaz başlar tipik

olarak küçük yaklaşık 1mm deri renginde papüllerdir ve belirgin bir foliküler açıklık veya eşlik eden eritem göstermezler. Bu lezyonlar gözle görülemeyebilirler ve palpasyonla, derinin gerilmesi veya yana çekilmesiyle daha iyi anlaşılabilirler. Aksine açık komedonlar , siyah başlar belirgin foliküler çıkışa sahip kubbe şekilli papüllerdir. Bu açıklık dökülen keratin tıkacı ile dolar. Debris içindeki melanin birikimi ve lipid oksidasyonu siyah renklenmeden sorumlu olabilir. Komedonlar ice pick tipinde skarlara neden olabilirler.

Aknenin inflamatuvar lezyonları komedon formasyonu ile başlar, fakat ardından çeşitli derecelerde papüller, püstüller, nodüller ve kistler oluşturmak üzere genişler. Eritematöz papüllerin çapı 1 ile 5 mm arasındadır. Püstüller yaklaşık olarak aynı boydadır ve steril, beyaz pü ile doludur. Lezyonların şiddeti ilerledikçe nodüller oluşur ve belirgin şekilde inflame, endüre ve hassas hale gelirler. Akne kistleri daha derindir ve püy ve seroanguinöz sıvıyla doludur. Şiddetli nodülokistik aknesi olan hastalarda genellikle bu lezyonlar, sinüs kanalları içiren inflame kompleks plaklar oluşturmak üzere birleşirler.

Skarlanmaya eşlik eden uzun süreli kötü kozmetik görünümü önlemek için aknenin erken tedavisi çok önemlidir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon ile kalıcı eritem genellikle inflamatuvar akneyi karmaşık duruma getirir. Her ne kadar akne kontrol altına alındığında pigmenter değişiklikler genellikle birkaç ay içinde çözüme kavuşturulabilirse de zaman zaman kalıcı olabilirler. Çukurlaşmış veya nodüler hipertrofik skarlar hem nodüler hem de kistik aknenin istenmeyen sekelleridir ve üst gövdede yumuşak, hipopigmente, anetoderma benzeri lezyonlar görülebilir.²

Akne şiddetini değerlendirmek amacıyla birçok evreleme sistemi geliştirilmiş ve lezyonların sayılması ya da fotoğraflanması gibi değişik yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Akne evrelemesinde inflamasyonun olup olmaması, baskın olan lezyon tipi ve etkilenen alanın genişliği gibi özelliklerin hesaba katılması gerekmektedir.^{4, 122} Bu amaçla akne vulgaris klinik şiddetini aşağıdaki tabloya göre 5 grupta ele almak daha kolay olacaktır;

DERECE	TANIM
0	En fazla 3 adet dağınık komedon ve/veya küçük papül.
2	Birkaç adet püstül veya 3'den fazla papül ve/veya komedonlar izlenir. Lezyonlar 2.5m uzaklıktan zorlukla görülebilir.
4	Önemli düzeyde kırmızı lezyonlar ve inflamasyon vardır ve tedavi gereklidir.
6	2.5m uzaklıktan kolaylıkla seçilebilen yaygın komedon ve çok sayıda püstüler lezyon.
8	Yüzün büyük bir çoğunluğunu kaplayan akne konglabata, sinüs ve kistler vardır

Tablo 2.1 Fotografik standartlar kullanılarak yapılan akne derecelendirmesi.¹²³

2.1.5.Akne Varyantları

2.1.5.1.Akne Fulminans

Akne fulminans kistik aknenin en şiddetli formudur ve ani başlangıçlı nodüler ve süpüratif akneye eşlik eden değişik sistemik görünümle karakterizedir. Sık rastlanmayan bu durum esas olarak 13-16 yaşındaki genç erkekleri etkiler.³ Etkilenen bireyler akne fulminansın başlangıcından önce tipik hafif- orta derecede akneye sahipken mikrokomedon sayısı artar ve belirgin şekilde inflame olurlar.Sonrasında lezyonlar birleşerek hemorajik kabukları olan ağrılı ve sızıntılı gevşek plaklar ortaya çıkar. Yüz, boyun, göğüs, sırt ve kollar etkilenir. Sıklıkla rastlanan ülsere lezyonlar belirgin skarlanmaya neden olabilir.

Osteolitik kemik lezyonları kutanöz bulgulara eşlik edebilir: klavikula ve sternum en fazla etkilenen kemiklerdir, bunu ayak bileği, humerus ve iliosakral eklemler izler. Sistemik bulgular ateş, artralji, miyalji, hepatosplenomegali ve şiddetli yorgunluktur. Bazen eritema nodosum gözlenebilir. Laboratuvar çalışmaları tanı koymada faydalı değildir, fakat önceden anormal olan değerlerin normal düzeylere gelmesi klinik iyileşmenin ön habercisi olabilir. Laboratuvar bulguları değişkendir ve ESR artışı, proteinüri, lökositoz ve/veya anemiye içerir.⁴

Hastalığın şiddeti, tedavi seçeneğini belirler. Tedavide topikal, intralezyonel veya oral kortikosteroidler, oral izotretinoin ve oral antibiyotikler kullanılabilir. Ancak izotretinoinin bazı hastalarda paradoksal olarak akne fulminansı indüklediği rapor edilmiştir.¹²⁴ Tedavinin ilk ayında eş zamanlı olarak oral kortikosteroid ve düşük doz sistemik retinoid uygulamasıyla bu durumdan kaçınmak mümkündür.⁴ İzotretinoin ile birlikte uygulanan dapsonun eritema nodosuma eşlik eden akne fulminans tedavisinde faydalı olduğu rapor edilmiştir.¹²⁵

2.1.5.2. Akne Konglabata

Sistemik belirtileri olmayan şiddetli, eruptif nodülökistik akne, akne konglabata olarak adlandırılır. Bu inatçı lezyonlar kafa derisinin dissekan selülit, hidradenitis supurativa ve pilonidal kistlerle birlikte foliküler oklüzyon tetradının bir parçasıdır.⁴

2.1.5.3. PAPA Sendromu

Steril piyojenik artrit, piyoderma gangrenosum ve akne, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit ve psoriazisi içeren inflamatuvar barsak hastalıklarının bir grubudur.¹²⁶ Protein-serin-tretinoin fosfat etkileşimli protein-1, PAPA sendromuna neden olur. Yapılan çalışmalar PSTPIP-1 ve onun etkileşimde bulunduğu proteinlerin aktin reorganizasyonundaki bütünleyici rolüne ve

hastalığa sebep olan mutasyonların doğru inflamatuvar cevabın sürekliliği için gereken fizyolojik sinyalleri tehlikeye atabileceğine işaret etmişlerdir.^{127, 128}

2.1.5.4.Solid Fasiyal Ödem

Akne vulgarisin nadir ve şekil bozucu komplikasyonu solid fasiyal ödemdir. Klinik olarak yumuşak dokunun şişliği nedeniyle yüzün orta hattı ve yanaklarda şekil bozukluğu oluşur. Odunsu, pullanma göstermeyen endürasyon, eriteme eşlik edebilir.⁴ Rozasea ve Merckerson- Rosenthal sendromunda ve akne vulgaris veya rozasesi olan ikizlerde de benzer değişiklikler rapor edilmiştir.¹²⁹ Her ne kadar hastalığın şiddetinde dalgalanmalar olsa da spontan gerileme görülmez.⁴ Tek başına verilen veya ketotifenle (1-2 mg/gün) kombine edilen izotretinoin (0,2-0,5 mg/kg/gün) tedavisinin faydalı olduğu bildirilmiştir.¹³⁰

2.1.5.5.Akne Mekanika

Akne mekanika pilosebase ünitenin tekrarlayan mekanik ve friksiyonel obstrüksiyonuna ikincil olarak ortaya çıkar. Sonuç komedon oluşumudur. Mekanik faktörler arasında kasklar, çene bantları, askılar ve yakaların sürtünmesi sayılabilir. Akne mekanikanın klasik örneği kemancı boynudur. Kemanın boynun lateraline yerleştirilmesinden kaynaklanan travma ile, arasına komedonlar serpiştirilmiş likenifiye, hiperpigmente plaklar oluşur. Lineer ve geometrik dağılım gösteren tutulum alanları akne mekanikaya işaret eder. Tedavide amaç tahrişi yaratan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır.⁴

2.1.5.6.Akne Ekskoriye

Akne ekskoriye esas olarak genç kadınlarda ortaya çıkar. Komedonlar ve inflamatuvar papüller düzenli bir şekilde nörotik olarak soyulur ve geride skarlanabilen kabuklu erezyonlar bırakır.⁴ Lineer erezyonlar altta yatan psikiyatrik hastalığı şüphelendirir ve kendi kendine zarar vermeyi işaret eder.¹³¹ Anksiyete bozukluğu, obsesif- kompulsif bozukluk veya kişilik bozukluğu olan hastalar risk altındadır. Bu tür hastalarda antidepresanlar veya psikoterapi kullanılabilir.⁴

2.1.5.7.İlacı Bağlı Akne

Anabolik steroid (örn: danazol, testosteron), kortikosteroidler , kortikotropin, fenitoin, lityum, izoniyazid, iyot, bromidler ve EGFR inhibitörleri gibi birçok ilacın yan etkisi olarak akne veya akneiform lezyonlar görülebilir. Azatiyoprin, siklosporin, PUVA, propiltiyourasil, tetrasiklinler, vitamin B1, B6, B12 ve D2, fenobarbital, disulfiram veya kinidin de daha az sıklıkta akneye sebep olabilen ilaçlardır. Akne vulgariste görülen lezyonların heterojen morfolojisinin tam aksine ilaca bağlı akne de inflamatuvar papül veya püstüllerin ani, monomorfik erupsiyonu gözlenir. Bu durum bazı klinisyenlerin neden folikülit terimini kullandıklarını açıklar. İntravenöz deksametazon ve yüksek doz oral kortikosteroidler göğüs ve sırtta yoğunlaşan lezyonlarla birlikte karakteristik akneiform erupsiyonlarını indükler. Steroidle tetiklenen akne yüzde uygunsuz topikal steroid kullanımından da kaynaklanabilir. Kortikosteroidin uygulandığı alanın dağılımına benzeyen eritemin gerisinde inflame papüller ve püstüller gelişir. Lezyonlar kortikosteroidin kesilmesiyle iyileşir. Eğer reçetelenmiş ilaç kullanımı hikayesi aydınlatıcı değilse, tüm reçetesiz temin edilebilen ilaçlar ve destek tedavileri ile kısa süre önce uygulanan tıbbi işlemleri de içeren kapsamlı bir inceleme sorumlu ajanı ortaya çıkarabilir. İyot, birçok soğuk algınlığı ve astım preparatları, kontrast boyalar, yosun ve kombine vitamin-mineral supplementleri içinde bulunmaktadır. Sedatifler, analjezikler ve soğuk algınlığı ilaçları genellikle bromid içerdikleri unutulmamalıdır.⁴

2.1.5.8. Meslek Aknesi

İşyerinde suda çözünmeyen, folikül tıkayıcı maddelere maruz kalmak mesleki akne sebebidir. Sorumlu ajanlar, kesme yağları, petrolden elde edilen ürünler, klorlu aromatik hidrokarbonlar ve kömür katran türevleridir. Klinik görünümün büyük bölümünü komedonlar oluştururken, maruz kalan ve tipik olarak kaplanan alanlarda çeşitli sayıda papüller, püstüller ve kistik lezyonlar görülür.⁴

2.1.5.9.Klorakne

Klorlu araomatik hidrokarbonlarla temas etmenin neden olduğu mesleki akneyi tanımlamak için kullanılan bir terim olan klorakne birkaç haftalık temas sonrası gelişir. Baş ve boynun malar, retroaurikular ve mandibular bölgeleri ile aksilla ve skrotum yaygın olarak küçük kistik papüller ve nodüller nedeniyle sıkıntı verir. Ekstremiteler, kalçalar ve gövde değişik şekillerde tutulur. Kistik lezyonlar belirgin skarlanma ile iyileşir ve temastan yıllarca sonra tekrarlayan alevlenmeler ortaya çıkabilir. Elektrik iletkenleri ve yalıtkanlar, insektisidler, fungisidler, herbisidler ve tahta koruyucular içinde bulunan sorumlu ajanlar şunlardır:

- Poliklornaftalenler
- Poliklorlu bifeniller
- Polibromlu bifeniller
- Polibromlu naftalenler
- Poliklorlu dibenzofuranlar
- Poliklorlu dibenzodioksinler
- Tetrakloroazobenzen
- Tetrakloroazoksibenzen

Risk altındaki çalışanların güvenliği için temasın önlenmesi gereklidir. Tedavide temas sırasındaki kimyasal ajanların etkin şekilde uzaklaştırılmaları amaçlanır.Topikal veya oral retinoidler ve oral antibiyotikler terapötik müdahalelerde gerekli olmayabilir.⁴

2.1.5.10.Neonatal Akne

Sağlıklı yenidoğanların %20'den fazlasında neonatal akne görülür. Lezyonlar 2 haftalıkken ortaya çıkar ve genellikle 3 ay içinde ortadan kalkar. Tipik olarak yanaklarda ve nazal köprü boyunca küçük, inflamae papüller görülür. Neonatal akne patogenezi bugün için tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar tarafından Malassezia suşları etyoloji olarak öne sürülmüş ve hastalık neonatal sefalik

püstülozis olarak adlandırılmıştır. %2 ketokanazol kremi ile topikal tedaviye klinik cevap bu görüşe destek sağlamıştır.⁴

Neonatal akne patogeneğinde sebace bezin rolünü destekleyen veriler de mevcuttur. Doğumdan sonra neonatal sebum atılım hızı ile annenin sebum atılım hızı arasında belirgin bir korelasyon vardır; neonatal aknenin özellikle ortaya çıktığı dönem boyunca benzer sebum atılım hızının olması, annenin hormonal durumunun infant sebace bezleri üzerinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmaya göre de aylar içinde sebum atılım oranları belirgin şekilde düşer. Bu yaygın erupsiyonun nedenini ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.¹³²

Bu erupsiyonun geçici benign doğası nedeniyle ebeveyn şüphelerini yatıştırmak tek başına yeterlidir. Bununla birlikte topikal %2 ketokanazol ve benzoil peroksidin etkin tedaviler olduğu gösterilmiştir.⁴

2.1.5.11.İnfantil Akne

Eğer akne 3-6 aylıkken ortaya çıkarsa infantil akne olarak sınıflandırılır. Klinik olarak komedon oluşumu neonatal formdan çok daha baskındır ve çukurlaşmış skarlanmaya neden olabilir. Bazen derin kistik lezyonlar ve süpüratif nodüller görülür. İnfantil akne patogenezi bu gelişim evresine özgü hormonal dengesizliği yansıtır ve maternal hormonlar küçük bir rol oynar. Yaşamın ilk 6-12 ayı boyunca infant erkek çocuklarında luteinize hormon(LH) ve onun stimulatör ürünü testesteron seviyeleri yüksektir ve bu seviyeler ergenlik sırasında ölçülen değerlere geçici olarak eşdeğerdir. Ayrıca infantil adrenal gland hem erkek hem de kız çocuklarında olgunlaşmamıştır ve DHEA seviyelerinin artmasına neden olur. Yaklaşık 12 ayda bu seviyeler normal olarak düşer ve adrenarşa yani yaklaşık 9-10 yaşlarına kadar en alt seviyede kalır.⁴ Çocukluk çağının büyük kısmı boyunca testiküler androjen de minimaldir.¹³³

İnfanıl akne tipik olarak 1-2 sene içinde iyileşir ve sessiz kalır. Bununla birlikte bazı olağandışı vakalarda akne adölesan boyunca kalır. Kalıcı skarlanma riskini ortadan kaldırmak için komedonal infanıl akne de genellikle topikal tretinoin veya benzoil peroksit reçete edilir. Oral izotretinoin şiddetli nodülökistik görünömler için düşünölmelidir.¹³⁴

2.1.5.12.Endokrinolojik Anomaliler

Her ne kadar aknesi olan birçok hastada belirgin endokrinolojik anomaliler olmasa da hirsutizm veya düzensiz menstrual periyodları olan kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Bu hastalarda ani başlayan akne şiddetli ve/ veya tedavisi zordur. Androjen artışının diğer belirtileri ve semptomları seste kalınlaşma, kaslı görünüm, androjenik alopesi, değişken posterior labial füzyon ile kliteromegali ve libido artışıdır.²

Hiperandrojenizmi olduğundan şüphelenilen hastaların incelenmesi kapsamlı hikaye ve fizik muayeneyi içerir; hastanın yaşı ve pubertal durumu da önemli parametrelerdendir. Hiperandrojenemi belirtileri olan prepubertal kızlar ve erkekler ile postpubertal kadınlar uygun bir değerlendirmeye alınmalıdır. Oral kontraseptif alan hastalarda labaratuvar çalışmaları yapılmamalıdır. Başlangıç testleri total ve serbest testesteron, DHEAS ve 17- hidroksiprogesteron serum seviyelerini içermelidir. Hiperkortisolizm düşündüren klinik bulgu ve semptomlara sahip hastalarda sabah serum kortizol seviyelerine bakılmalıdır.²

Hiperandrojenik durumların değerlendirilmesinde hormonal yolun anlaşılması çok önemlidir.Örneğin serum DHEAS veya 17- hidroksiprogesteron artışı adrenal kaynaklı androjen üretimine işaret eder. Bu hormonların seviyeleri etyolojinin ayırt edilmesinde faydalıdır. 4000-8000 ng/ ml aralığında DHEAS değerleri veya >3 ng/ml 17- hidroksiprogesteron seviyeleri konjenital adrenal hiperplazi göstergesi olabilir. Adrenal enzim, özellikle 21- hidroksilaz veya 11- hidroksilaz defektleri bu duruma neden olur. Bu enzimlerde şiddetli yetmezliği olan hatsala infanıl çağında ortaya çıkarken etkilenen bireylerin çoğunluğunda

parsiyel yetmezlik vardır ve adölesan çağda ortaya çıkarlar. Eğer serum DHEAS 8000 ng/ml'den fazlaysa testesteron seviyesi yüksek olsa da olmasa da adrenal tümörden şüphelenmek gerekir.²

Eğer total testesteron seviyesi yüksekse overden kaynaklanma olsılığı vardır. Polikistik over sendromu yüksek serum testesteronunun eşlik ettiği en sık rastlanan durumdur ve testesteron seviyeleri 150-200 ng/dl arasındadır. LH/FSH oranı 2-3'den büyük olabilir. PCOS semptomları düzensiz menstrual periyodlar, hirsutizm, obezite, insülin direnci ve fertilité azalmasıdır. Serum testesteron seviyesi 200ng/ dl'nin üzerine çıktığında over tümörü akla gelmelidir. Androjen seviyeleri her bireyde değişiklikler gösterdiğinden daha ileri değerlendirme yapmadan ve tedaviye başlamadan önce anormal laboratuvar sonuçlarının tekrarlanması gerekir.⁴

2.1.5.13. Akneiform Erupsiyonlar

Epidermal büyüme faktör (EGF) reseptör inhibitörleri ilişkili döküntü küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal karsinom ve meme kanseri tedavisinde kullanılan EGF reseptör inhibitörlerinden olan gefitinib, setuksimab, erlotinib ve trastuzumab gibi ilaçlar yüz ve üst gövdede perifoliküler papülopüstüler erupsiyona neden olmaktadır. Bu yan etki EGF reseptör inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %86'sında ortaya çıkmaktadır. Epidermis bazal tabakası, folliküler keratinositler ve sebace bez epitelinde yüksek miktarda EGF reseptörünün eksprese edilmesinin bu döküntünün oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu döküntünün gelişmesi ve şiddetli olmasıyla tedaviye cevap arasında bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.¹

2.1.5.14. Radyasyon Aknesi

İyonizan radyasyon ve UV radyasyon gibi farklı radyasyon tipleri akneiform döküntülere neden olabilmektedir. İyonizan radyasyona maruz kalan bölgelerde komedon benzeri papüller gelişebilmektedir. İyonizan radyasyonun follikülde

epitelyal metaplaziyi tetikleyerek pilosebase birimde hiperkeratotik tıkaçların oluşumuna neden olduğu ve bu mekanizmayla akneiform lezyonların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir.

Aşırı UV radyasyon maruziyeti ise Favre-Racouchot sendromu olarak bilinen geniş açık komedonlarla kaplı sarı atrofik plakların gelişimine neden olabilmektedir. Lezyonlar genellikle temporal ve periorbital bölgede simetrik yerleşim göstermektedir.¹

2.1.5.15.Tropikal Akne

Özellikle tropikal iklimlerde aşırı sıcak maruziyetinin sonucu olarak gelişen şiddetli bir folliküler erupsiyondur. Lezyonlar akne konglobataya benzer şekilde başlıca kalça ve gövdede yerleşim gösteren derin, büyük inflamatuvar nodüllerle karakterizedir. Koagülaz pozitif stafilokoksik sekonder enfeksiyon sıklıkla eşlik etmektedir.^{1,2}

2.1.5.16.Nazal Katlantının Psödoaknesi

Adolesan dönem öncesinde burnun alar kıkırdak ile triangüler kıkırdağının anatomik olarak birleşim yerine denk gelen transvers lineer olukta ortaya çıkan akneiform eritemli papüller ve milia ile karakterize bir durumdur.^{1,2}

2.1.5.17.Apert Sendromu

Akrosefalosindaktili olarak da adlandırılan bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılan ve kraniyum, vertebral, el ve ayaklarda sinostozun izlendiği herediter bir hastalıktır. Bu hastalarda kollar, kalçalar ve bacaklarda görülen akneiform erupsiyonlara şiddetli sebore, tırnak distrofisi, kutanöz ve oküler hipopigmentasyon da eşlik edebilmektedir.¹

2.1.5.18.İdiyopatik Fasiyal Aseptik Granülom

Küçük çocuklarda özellikle yanaklarda görülen, kendiliğinden gerileme eğilimi gösteren kronik, ağrısız, soliter nodülle karakterize bir durumdur.Ortalama görülme yaşı 3,8'dir.²

2.1.6.Patoloji

Akne lezyonlarının histopatolojik incelemesi klinik tabloya paralel aknegenezis evrelerini gösterir. Follikülün orta kısmından gelişmeye başlayan mikrokomedonlar aknenin öncü lezyonudur. Follikül epiteli biriken keratinöz materyal sonucu incelmekte ve balonlaşmaktadır. Bu dönemde granüler tabaka belirgin hale gelmektedir. Kapalı komedonlarda folliküler gerilimde artış ve bunun yanı sıra eozinofiller, keratinöz materyal, kıl ve çok sayıda bakteri içeren bir kistik yapı oluşumu görülmektedir. Açık komedonlarda ise folliküler orifiste genişleme mevcuttur ve folliküler gerilim daha fazladır. Sebace bezler tipik olarak atrofiktir veya yoktur. Keratinöz materyal lameller ve konsantrik şekildedir. Genişlemiş follikülleri çevreleyen hafif perivasküler mononükleer hücre infiltratı izlenebilmektedir.^{2, 78, 135}

Folliküler epitelin gerilmesi kistik bileşenlerin rüptüre olmasına ve yüksek immünojenik özelliği olan kistik materyalin dermise geçerek belirgin bir inflamatuvar yanıtın oluşumuna neden olmaktadır. Akut inflamatuvar yanıtta klasik olarak ilk nötrofiller açığa çıkmakta ve püstül oluşumunu sağlamaktadır. Lezyon olgunlaştıkça gelişen yabancı cisim granüloamatöz inflamasyonu sıklıkla skar gelişimi ile sonuçlanmaktadır.

Akne fulminansta ise yaygın inflamasyona değişik oranlarda nekroz eşlik etmektedir. Komedonlar nadiren görülmektedir. Lezyonlar yerlerinde ciddi skar bırakarak iyileşmektedir.^{1, 135}

2.1.7.Ayırıcı Tanı

Aknenin ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık mevcuttur. Fakat başlangıç yaşı, lezyon morfolojisi ve lokalizasyon, seçeneklerin makul bir sayı ile sınırlanmasına yardımcı olur.

Neonatal periyoda akne diğer yaygın dermatozlardan ayrılmalıdır. Sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %50'sinde sebace hiperplazi ortaya çıkar.¹³⁶ Bu geçici sarımsı papüller, yanaklar, nazal kemer ve alında oluşur. Yaşamın ilk günlerinde miliarya rubra oldukça yaygındır. Yenidoğanın aşırı ısıtılması ve kundaklanması ekrin kanalların tıkanarak, kırmızı inflamatuvar papüller ve püstüllerin oluşmasına sebep olur. Yenidoğanların yanakları ve burunlarında genellikle küçük, beyaz non- inflamatuvar milialar görülür, fakat bunlar birkaç ay içinde geçer. Daha az sıklıkla kandidal enfeksiyonlar neonatal akneyle karışabilir.

Akne vulgarisin sık rastlanan komedonal lezyonları akne benzeri erupsiyonlardan ayırt edilmelidir. Akne benzeri erupsiyonlar pomad akneleri ve mesleki akneleri içerir. Erişkinlerde sık rastlanan bir bulgu olan sebace hiperplazi adölesanlarda göreceli olarak daha az sıklıkta görülmektedir.¹

Foliküler orjinli deri eki tümörleri örneğin trikoepitelyoma, trikodistroma ve fibrofollikuloma multipl fasiyal lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar tipik olarak noninflamatuvar ve trikoepitelyomada lezyonlar daha çok nazolabial katlantıda yoğunlaşmaktadır. Göğsün ortası ve sırttaki non-inflamatuvar kapalı kistik papüller ve nodüller steatokistoma multiplekse karakteristiktir. Bu durum benzer olan eruptif vellüs kıl kistinden de ayırt edilmelidir.⁴

Multipl açık komedonların ayırıcı tanısında çok sayıda antite mevcuttur. Bunlar arasında Favre-Racouchot hastalığı, nevüs komedonikus, trikostazis spinulosa, bazaloid foliküler hamartoma sendromu yer almaktadır.¹

Akne vulgarisin inflamatuvar papülleri ve püstülleri stafilokoksik follikülit, gram (-) follikülit ve eozinofilik folikülit gibi birçok folikülit formundan ayrılmalıdır. Folikülitte lezyonlar tipik olarak monomorfiktir ve komedonlar mevcut değildir. Eozinofilik folikülitte HIV enfeksiyonu hikayesi ve kaşıntı vardır. Pseudofolikülitis barba ve akne keloidalis nucha genellikle Afrika kökenli erkeklerde yaygındır. Rozase tipik olarak akneden daha ileri yaşta ortaya çıkar , rozasea papülleri malar bölge, çene ve alını sever ve telenjektazi varlığı, kolay kızarma hikayesi ile akneden ayırt edilir. Uzun süre kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen rozasea benzeri tablo ve perioral dermatit de ayırıcı tanılar arasındadır. Son olarak yüz, sırt ve göğüste yoğunlaşan nörotik ekskoriasyonlar ve faktisiyel dermatit, özellikle akne ekskoriyeyi taklit edebilir. Çizgisel görünüm ve klinik olarak saptanabilir primer lezyonların olmaması ipuçlarıdır. İnflamatuvar aknede foliküler mikozis fungoides de unutulmamalıdır.^{1,4}

2.1.8.Tedavi

Detaylı bir hikaye ve fizik muayene uygun ve maksimum etkinlik gösteren tedavi planının organize edilmesinde anahtar öneme sahiptir. Daha önce görülmüş tedavilerin hepsini kaydetmek önemlidir. Doz, zamanlama, kombinasyonlar, yan etkiler ve tedaviye yanıt öğrenilmelidir. Aile hikayesi ve sikatris oluşturma eğilimi not edilmelidir. Kadın hastalarda adet düzensizliği, erkek tipi kıllanma ve kozmetik kullanımı açısından sorgulanmalıdır.²

Tedavide başarısızlık ilaç etkileşimleri, beraber bulunan diğer hastalıklar veya mikrobiyal dirençten dolayı olabilir ancak en sık ve en önemli sebep tedaviye uyumsuzluktur. Lezyonların nasıl oluştuğunu, beklenen yanıtı, tedavinin ne kadar süreceğini ve olabilecek yan etkileri anlatmak ve açık ve karmaşık olmayan önerilerde bulunarak hastanın bilgilendirilmesi gerekir.^{2,137}

Akne vulgaris tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleri patofizyolojiyle ilişkili olarak dört farklı basamakta etkili olmaktadır :

1. Folliküler hiperkeratinizasyonun düzenlenmesi
2. Sebace bez aktivesinin baskılanması
3. Başta *P. acnes* olmak üzere folliküler bakteri kolonizasyonunun azaltılması
4. Antiinflamatuvar etki oluşturulması.¹

2.1.8.1.Topikal Tedavi:

Tüm topikal tedaviler önleyici olmakla beraber, etkinliklerini değerlendirmek için 6 ile 8 hafta gerekir. Yalnızca lezyonlar değil, akneden etkilenen tüm bölge tedavisi ve uzun süreli kullanım şarttır. Birçok hastada oral ve topikal tedavi kombinasyonu ile hastalık kontrol altına alındıktan sonra topikal tedavi idame olarak etkili olmaktadır.¹³⁶

Topikal Retinoidler: Topikal retinoidler hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almaktadır; aynı zamanda idame tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır.

Retinoidler hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunu etkilemekte, ayrıca anormal folliküler deskuamasyonu normale döndürmektedir. Keratinizasyon üzerindeki etkilerini mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek göstermektedir. Toll like reseptörler, sitokinler ve nitrik oksit salınımında rol alan yollar üzerinde etkili olarak da inflamasyonu azaltmaktadır.¹³⁸

Retinoidler nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör ve retinoid X reseptörlerine bağlanmaktadır. Bu reseptörler üzerinden spesifik gen transkripsiyonunu aktive ederek biyolojik yanıt oluşturmaktadır. Retinoidler bu reseptörler dışında IL-6'nın nükleer faktörü, aktivatör protein 1 gibi diğer

transkripsiyon faktörlerini azaltarak da gen ekspresyonu üzerinde etki göstermektedir.¹³⁹⁻¹⁴¹

Tretinoin (all-trans retinoik asit) akne tedavisinde kullanılan ilk komedolitik ajandır. Folliküler keratinizasyonu normale döndürmekte ve komedon gelişimini engellemektedir. Bunun yanı sıra belirgin antiinflamatuvar özellik de gösterdiğinden komedonal ve hafif, orta şiddetli akne de tek başına kullanılabilir. Diğer topikal ajanlarla kullanıldığında ilaçların sebase folliküle penetrasyonunu artırmaktadır.²

En sık görülen yan etki lokal irritasyondur. Ek olarak eritem, kuruluk ve deskuamasyon görülebilir. İritasyon riski alkol bazlı jel ve solüsyonlarda en yüksektir. Yeni üretilen yavaş salımlı tretinoin formülasyonlarında (%0,04 ve %0,1'lik jel) bu risk en aza indirgenmiştir.^{1,2}

Tedavi başlangıcından sonra ilk üç dört haftada akne lezyonlarında alevlenme izlenebilir, bu etki tedavinin devam edilmesiyle kendiliğinden gerilemektedir. Stratum korneumun incilmesi ve irritasyon hastalarda güneş yanığı gelişme riskini artırdığından, hastalar güneşe maruz kalmamaları ve güneş koruyucu krem kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca irritasyon riskini azaltmak amacıyla tretinoinin ilk birkaç hafta gün aşırı ve düşük dozda kullanımı önerilmektedir. Fotolabil olduğundan gece yatarken uygulanmalıdır. Benzoil peroksit ile eş zamanlı olarak kullanıldığında inaktive olmaktadır. Teratojen etkisi olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır.^{1,2,142}

Sentetik bir retinoid olan adapalen aromatik naftoik asit türevidir. RAR- γ reseptörüne spesifik olarak bağlanır. Yapılan hayvan deneylerinde adapalenin tretinoinden daha az komedolitik özellik gösterdiği ve daha az iritan olduğu gösterilmiştir. Yine tretinoinden farklı olarak fotostabil ve lipofiliktir; ayrıca benzoil peroksitle okside olmadan kullanılabilir. Komedolitik etkinin yanı sıra polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini baskılayarak, lipooksijenaz

aktivitesini ve TLR 2'yi azaltarak güçlü antiinflamatuvar etki göstermektedir. %0,1'lik alkolsüz jel ve krem formları mevcuttur.^{1, 2, 141, 143}

Tazaroten bir sentetik asetilenik retinoiddir ve aktif metaboliti olan tazarotenik aside dönüşerek etki göstermektedir. Adapalen gibi RAR- γ reseptörünü inhibe etmektedir. Folliküler korneosit kohezyonunu düzenlemekte ve keratinizasyonun normale dönmesini sağlamaktadır. Güçlü bir komedolitik ajan olan tazarotenin yapılan çalışmalarda %0,025'lik tretinoin jel ve %0,1'lik tretinoin mikrosfer jelden daha etkili olduğu gösterilmiştir. %0,1'lik krem ve jel formları akne tedavisinde başarıyla kullanılabilir. İritan özelliği kısa süreli uygulama rejimleri ile en aza indirgenmektedir. Gebelik kategorisi X olduğundan kadın hastalar gebe kalınmaması açısından uyarılmalıdır.^{1, 2}

İzotretinoin lezyonların temizlenmesinde tretinoin ile benzer oranda etki gösterirken iritasyon riski daha azdır. %0,05'lik jel formu vardır. Oral isotretinoin gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermemektedir.^{140, 142}

Retinaldehit belirgin komedolitik etki göstermektedir. %0,1'lik jel formunun eritromisin ile kombinasyonunun sekiz haftalık süre sonunda komedon, mikropapül, papül ve püstüllerde önemli derecede azalma sağladığı gösterilmiştir.¹

Retinoil beta glukuronidin %0,1'lik krem formu inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne lezyonlarında tretinoin kadar etkilidir. İritasyon ve diğer yan etkiler oldukça az oranda görülmüştür.¹⁴²

Benzoil Peroksit: Benzoil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük antiinflamatuvar ve komedolitik etki göstermektedir.¹⁴¹ Benzoil peroksit, sebace bezlerde benzoil aside dönüşerek serbest radikaller oluşturmakta ve bakterisidal etki göstererek *P.*

acnes populasyonunu azaltmaktadır. Buna ek olarak trigliseridlerin hidrolizini baskılayarak serbest yağ asidi seviyelerini azaltmakta ve bu sayede antiinflamatuvar etki göstermektedir.¹

Yüzeysel inflamatuvar lezyonlarda oldukça etkili olduğu bilinen bu ajanın %2,5, %5 ve %10 gibi değişik konsantrasyonlarda jel, sabun, losyon ve krem formları mevcuttur ve günde iki kez uygulanması önerilmektedir. Diğer topikal antibiyotiklerin aksine benzoil peroksida karşı mikrobiyal direnç gelişimi bildirilmemiştir; bu da benzoil peroksitin diğer tedavi seçenekleriyle kombinasyonunun daha etkili olmasına olanak tanımaktadır. Deride kuruluk ve irritasyona, nadiren de alerjik kontakt dermatite neden olabilmekte, saç ve kıyafetleri beyaza boyayabilmektedir.^{1,2}

Topikal Antibiyotikler: Topikal antibiyotikler, inflamatuvar akne lezyonlarında etkilidirler. Etkilerini follikül ve deri yüzeyindeki *P.acnes* kolonizasyonunu ve dolayısıyla komedogenez üzerindeki proinflamatuvar etkilerini azaltarak göstermektedirler. Ayrıca deri yüzeyindeki serbest yağ asidi miktarını düşürmekte ve kemotaksisi baskılayarak antiinflamatuvar etkide bulunabilmektedirler.^{138, 141}

Akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisinidir. Uzun süre topikal antibiyotik kullanımı ile görülen *P. Acnes* direncini azaltmak amacıyla benzoil peroksit, azelaik asit, çinko asetat veya topikal retinoidler ile kombine tedaviler önerilmektedir.^{1, 5, 144}

Eritromisinin %1-4 arasında değişen oranlarda losyon, jel ve pomad formları mevcuttur ve gebelerde güvenle kullanılabilir. Klindamisinin de %1'lik konsantrasyonda jel, solüsyon ve losyon formu bulunmaktadır.¹⁴⁵

Akne tedavisinde kullanılan bir diğer antibiyotik seçeneği olan topikal tetrasiklinlerin %3'lük merhem formu mevcuttur.¹⁴⁵ Florokinolon türevi olan nadifloksasin akne tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan bir topikal antibiyotiktir. %1'lik krem formu bulunmaktadır. Bakterisidal etkinliğin yanı sıra nötrofil migrasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve GM-CSF salınımını baskılamaktadır.¹⁴⁶

Topikal antibiyotiklere bağlı olarak eritem, deskuamasyon, kuruluk, kaşıntı ve yanma gibi yan etkiler görülebilir.¹⁴⁵ Topikal antibiyotiklerle tedavide altı veya sekiz hafta içinde lezyonların dörtte birinde azalma beklenmektedir; tedaviye cevap alınamazsa başka bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir.¹⁴⁷

Sülfür/Sodyum Sülfasetamid/Rezorsinol ve Salisilik Asit: İyi tolere edilen bir topikal antibiyotik olan sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit ve pteridin prekürsörlerinin birikimini kompetitif olarak inhibe ederek *P. acnes* artışına engel olmaktadır. Sodyum sülfasetamidin mevcut %10'luk losyonunun tek başına veya %5'lik sülfür kombinasyonu ile akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.²

Komedolitik ve hafif antiinflamatuvar etkinliği olan salisilik asit, hafif kimyasal iritan etki göstererek de aktif akne lezyonunun gerilemesine katkıda bulunmaktadır. %2'lik konsantrasyonda jel, krem, losyon, sabun ve solüsyon formları mevcut olan bu ajanın yan etkileri arasında eritem ve deskuamasyon yer almaktadır.²

Azelaik Asit: Bir dikarboksilik asit türevi olan azelaik asit komedolitik ve antibakteriyel özelliğe sahiptir.² Aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalmasını inhibe etmekte ve nötrofillerden üretilen süperoksit radikallerini azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Komedolitik etkisini ise folliküler hiperkeratinizasyonu baskılayarak yapmaktadır.^{2, 141} Buna ek olarak tirozinazın

kompetitif inhibitörü olması postinflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde de kullanılmasına olanak tanımaktadır. %20'lik krem ve %15'lik jel formu günde iki kez uygulanabilmektedir. Gebelikte dahi güvenle kullanılabilen bu ajan eritem, kaşıntı ve geçici yanma hissi gibi yan etkiler dışında iyi tolere edilmektedir.^{1,2}

Nikotinamid: Vitamin B3'ün amid türevi olan nikotinamid güçlü antiinflamatuvar etkinliğinden dolayı akne tedavisinde kullanılmaktadır. %4'lük jel formu bulunmaktadır. Antiinflamatuvar etkisini sitokin üretimi ve lökosit kemotaksisini inhibe ederek göstermektedir. Ayrıca keratinositlerden *P. acnes* aracılı IL-8 üretimini ve NFκB ile mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yollarını inhibe ettiği saptanmıştır.^{4,148}

Dapson: %5'lik jel formu mevcuttur. Günde iki kez kullanılması önerilmektedir. Antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliği olduğu bilinen dapsonun lökositlerin göçünü ve lökositlerden salınan mediyatörlerin üretimini inhibe ettiği, dolaylı olarak da *P.acnes* sayı ve aktivitesini azalttığı ileri sürülmektedir. Çabuk etki göstermesi ve iritan özelliğinin oldukça az olması akne tedavisinde güvenle kullanılmasına olanak tanımaktadır.^{5,149}

Diğer Topikal Tedaviler: Triptofanın ana metaboliti olan pikolinik asit antibakteriyel, antiviral ve immünmodülatör etki göstermektedir. %10'luk jel formu olan bu ajanın inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde güvenle kullanılabileceği ileri sürülmüştür.⁵

Antibakteriyel aktivite gösteren aliminyum kloridin akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁰

2.1.8.2.Oral Tedavi

Antibiyotikler: Bu ajanların orta ila şiddetli aknede, yerel kombinasyonların fayda etmediği veya tolere edilemediği inflamatuvar hastalığı olanlarda, gövdedeki aknenin tedavisinde veya mutlaka kontrol altına alınması gereken, örneğin her lezyondan sonra sikatris veya hiperpigmentasyon oluşan hastalarda endikasyonu vardır. Etkinliği değerlendirmek için dozun yüksek başlanarak 6-8 hafta kullanılması, kontrol sağlandıktan sonra azaltılması tercih edilmektedir. Tedavideki amaç zaman içinde topikal retinoidler veya benzoil peroksit kombinasyonu ile kontrolü sağlayabilecek düzeye gelmektir.¹³⁷

Tetrasiklin en güvenli ve en ucuz seçenektir. Hastaların yaklaşık %70'inde olumlu yanıt alınır.Genellikle günde 1 ila 4 kez 250-500 mg dozda verilir. Yemeklerden en az 30 dk önce veya 2 saat sonra aç karna alınmalıdır. Bu durum alımını sıklıkla günde 2 seferle sınırlar. Yiyeceklerdeki kalsiyum veya demir tetrasiklinle birleşerek absorpsiyonu yarıya kadar düşürebilir. Tetrasiklinlerin oral doğum kontrol haplarının etkinliğine azaltılabileceğine dair görüşler vardır. Henüz tam olarak kanıtlanmamış olsa da hastaya durum anlatılmalı ve ikinci bir kontrol yöntemi önerilmelidir. Özafajit riskini azaltmak için tetrasiklinler yatmadan önce alınmamalıdır.¹³⁷

Hastaların %5'inde vajinit veya perianal kaşıntı ortaya çıkabilir. Etkilenen bölgede genellikle candida albicans bulunur. Diğer sık yan etkiler ise bulantı gibi gastrointestinal semptomlardır. Büyüme çağındakilerin dişleri lekelenabilir. Bu yüzden 9-10 yaşlarındaki çocuklarda ve gebelerde kullanılmamaktadır. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda da tetrasiklinden kaçınılmalıdır.^{1, 4, 137}

Doksisiklin tetrasiklin türevi olup, hastalık şiddetine bağlı olarak doz günde bir veya iki kez 50-100mg'dır. Doksisiklin tetrasikline nazaran daha lipofiliktir; bu nedenle pilosebace birime daha hızlı geçmekte ve daha hızlı etki göstermektedir. Bu formda fotosensivite reaksiyonlarına daha sık rastlanır ve ciddi boyutlarda olabilir.^{1, 137} Subantimikrobiyal doz doksisiklin (20mg)

araştırılmaktadır. Bu uygulamanın üstünlüğü antiinflamatuvar aktiviteden faydalanırken düşük dozdan dolayı antibiyotik direnci oluşmamasıdır. Buna karşın etkinliği zayıftır.¹⁵¹

Minosiklin akne vulgaris tedavisindeki en etkili antibiyotiktir. *Propionibakterium acnes*'i tetrasiklin direnci kazananlarda minosiklin bir alternatiftir. Hastalığın şiddetine göre günde 1 veya 2 kez 50-100mg uygulanır. Minosiklinin absorpsiyonu süttten ve yiyeceklerden tetrasikline göre daha az etkilenir. Minosikline direnç diğer tetrasiklinlere göre daha az gözlenir. Yan etki olarak baş ağrısı, pigmentasyon, lupus benzeri sendrom, eozinofili, nefrit, pnömonit, serum hastalığı ve hepatite yol açabilir.¹

Limesiklin ise yeni, ikinci kuşak bir tetrasiklidir. Etkinliği minosikline benzer orandadır ve yine günde 1 veya 2 kez alınabilir.¹⁵².

Eritromisin yan etkilerinden dolayı tetrasiklinleri kullanamayan hastalarda veya oral antibiyotik verilmesi gereken gebelerde düşünülebilir. Etkinliği zayıftır. Yan etkiler çoğunlukla gastrointestinal şikayetlerdir, nadiren vajinal kaşıntı olabilir. Başlangıç dozu günde 2 veya 4 kez 250-500 mg'dır. Bu doz zamanla hastalık kontrol altına alındıkça düşürülür. Eritromisin sitokrom p450 sistemince metabolize edilen başka ilaçların kan düzeylerini artırabilir.^{1, 2, 137}

Azitromisin akne vulgaris tedavisinde kullanılan bir diğer makroliddir. 250-500 mg/gün dozda, haftada üç gün, üç ay süreyle azitromisin kullanımının inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Karaciğerde metabolize edilen azitromisinin en sık görülen yan etkisi bulantı ve diyaredir.¹

Klindamisin geçmiş tecrübe akne tedavisinde mükemmel yanıt oluşturduğunu göstermiştir. Fakat pseudomembranöz kolit gelişme ihtimali ve retinoidlerin yaygınlaşarak kullanılması kullanımını sınırlandırmıştır. İlk doz günde 3 kez 150 mg'dır. Kontrol sağlandıkça doz düşürülür.¹³⁷

Diğer antibiyotikler bazen sülfonamidler önerilebilir fakat ciddi ilaç reaksiyonu potansiyellerinden dolayı kullanımları sınırlandırılmıştır. Trimetoprim- sülfometaksazol çift kat güçlü dozda günde iki kez verildiğinde diğer antibiyotiklere yanıtız çoğu olguda etkilidir. Günde iki kez 300mg yalnızca trimetoprim de etkilidir. Şiddetli akne konglobatada dapson kullanılmıştır ancak günümüzde izotretinoin tercih edildiğinden nadir kullanılmaktadır.^{1, 137}

Hormonal Tedavi: Hormonal tedavi, aknesi olan kadın hastalar için ikinci basamak tedavidir. Hormonal tedavinin serum androjen seviyelerinin anormal olup olmamasından bağımsız olarak çok etkili olabileceği söylenmektedir. Bu ilaçlarla etkiler daha geç ortaya çıkmaktadır. İlk iyileşme bulgusu genelde 3 ay sonra belirir ve bundan sonraki 6 ay boyunca da devamlı bir iyiye gidiş izlenir. PCOS' u olan kadın hastalar, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi veya teşhis edilen başka bir endokrinolojik bozukluğu olanlar, geç başlangıçlı aknesi olanlar, şiddetli diğer topikal ve sistemik tedavilere yanıt vermeyen ve izotretinoin tedavisinden sonra hızla tekrarlayan aknesi olanlar hormonal tedavi için iyi adaylardır.^{1, 2, 137}

Oral Kontraseptifler(OKS): Bu ajanlar hem adrenal hem de ovarian androjenleri bloke ederler. OKS, artık akne tedavisinde FDA onayına sahiptirler. Birincisi norgestimat- etinil estradiol (35 ug) kombinasyonundan oluşan trifazik OKS'dir. İkincisi noretindron asetat ile kombine olarak bölünmüş dozlarda (20-35 ug) etinil estradiol içerirken, üçüncüsü 24 günlük doz rejiminde stabil dozda etinil estradiol (20ug) ve yeni progestin, drospirenon (3ug) içerir. OKS kullanımına dair potansiyel riskler ve meme ve pelvik muayene ihtiyacı nedeniyle jinekoloji konsültasyonu tavsiye edilmektedir.²

OKS'lerin yan etkileri bulantı, kusma, anormal kanamalar, melazma, kilo artışı, memede hassasiyet, nadiren tromboflebit, pulmoner emboli ve hipertansiyon görülebilir.¹³⁷

Spirinolakton: Spironolakton, androjen reseptör blokajının yanı sıra 5 α -redüktaz enziminin inhibisyonunu da sağlamaktadır. 50-100 mg dozda günde iki kez kullanımı ile sebum üretimini azalttığı ve akne lezyonlarında düzelme sağladığı bildirilmiştir. Antiandrojen tedavi görürken gebe kalınması erkek bir fetusun feminizasyonuna yol açabileceği için genellikle oral kontraseptif tedavisiyle beraber önerilir.

Yan etkiler, doza bağımlıdır ve göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, düzensiz adet kanaması, diürezdir. Bununla birlikte genç sağlıklı hastalarda hiperkalemi nadirdir.^{2, 137} Her ne kadar spironolakton verilen kemirgen modellerinde meme tümörleri rapor edilmişse de bu ilacın insanlarda doğrudan kanser gelişimi ile bağlantısı kurulamamıştır.¹¹⁰

Deksametazon: Marynick ve arkadaşları deksametazonun geceleri 0,125-0,5 mg dozda verildiğinde androjen fazlalığını ve kistik akneyi azalttığını bulmuşlardır. Kortikosteroidler erişkin dönemde başlayan adrenal hiperplazi tedavisinde etkilidir fakat bu amaçla daha çok antiandrojenler kullanılmaktadır.¹³⁷

Prednizon: Steroidler steroid aknesine yol açabilseler de şiddetli ve tedaviye yanıtız akne vulgariste etkili antiinflamatuvar ajanlardır. Şiddetli kistik akne ve akne konglobatada kortikosteroid tedavisi etkilidir, fakat yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır. Şiddetli inflamatuvar aknesi olanlara izotretinoin başlandığı ilk birkaç hafta enflamasyonu azaltmak ve izotretinoine bağlı alevlenmeleri önlemek için kullanılabilirler.^{1, 2, 137}

Diğer Hormonal Ajanlar: Finasterid, flutamid, gonodotropin salan hormon agonistleri, östrojen ve metformin akne de faydalı etkiler göstermiştir ancak yan etkilerinden, fiyattan veya diğer sorunlardan dolayı bu tedaviler sık kullanılmamaktadır.^{1, 137}

Oral İzotretinoin Tedavisi: A vitamini ve A vitamini ile yapısal veya işlevsel benzerlik gösteren bileşikler retinoidler olarak isimlendirilir. Retinoidlerin vücutta görme, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonu, kemik büyümesi, immun yanıt ve tümör supresyonu gibi birçok önemli işlevleri bulunmaktadır. İlk olarak 20.yy'ın başlarında Wolbach, A vitamini eksikliği olan hayvanlarda epidermal hiperkeratoz, mukozalarda skuamöz hücreli metaplazi ve bazı prekanseröz durumların olduğunu göstermiştir. A vitamininin antikeratizan yan etkileri nedeniyle von Stuetgen ve Bollag, keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde topikal ve sistemik retinoidleri kullanarak öncülük etmişlerdir. All-trans-retinoik asit (ATRA, tretinoin) ilk sentezlenen retinol metabolitidir. Oral olarak A vitaminine üstün olmadığından topikal olarak kullanılmıştır. 1955'te 13-cis-retinoik asit(13-cis-RA, isotretinoin) sentezlenmesine rağmen, klinik çalışmalar sonra yapılmıştır. Teratojenite ve psoriaziste alınan şüpheli sonuçlar isotretinoin çalışmalarını geçici bir süre durdurmuştur. İzotretinoinin lameller iktiyoz ve diğer keratinizasyon bozukluklarındaki etkinliği, dirençli kistik akne ve akne konglobatadaki sağladığı güçlü etki bu ajana ilgiyi yeniden canlandırmıştır. İzotretinoinin tretinoine benzer formu olan 9-cis-retinoik asit (9-cis-RA, alitretinoin) %0,1 jel ABD 'de kutane Kaposi sarkomu topikal tedavisinde onay almıştır. Retinol, tretinoin, isotretinoin ve alitretinoin birinci kuşak retinoidlerdir. 1972'de Bollag, ikinci kuşak retinoidler olan etretinat ve asitretini bulmuştur. Bu ajanların keşfi psoriazis ve birçok keratinizasyon bozukluğunun tedavisinde bir hamle olmuştur. Retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörlerinin bulunmasıyla da üçüncü kuşak retinoidler olan topikal adapelen, topikal tazaroten ve oral/topikal beksaroten geliştirilmiştir. Retinoik asitin öncüleri olan topikal retinol ve retinaldehid topikal tretinoinden daha az irritasyon oluşturduğu için günümüzde kozmetik ürünlerde sık olarak bulunmaktadır.²

İsotretinoin akne vulgaris tedavisinde %70-89 oranında remisyona sağlayan etkili bir tedavi ajanıdır. Lezyonlarda tam veya naya yakın iyileşme sağlamakta ve bu dramatik yanıtın akne patogenezinde sorumlu dört basamak üzerinde etkili olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.^{153, 154}

İsotretinoin oral biyoyararlanımı %25 iken bu oran yağlı yiyeceklerle birlikte alındığında maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü ortalama 18 saattir. Hipotezlere göre all-trans retinoik asit veya 9-cis retinoik asit gibi aktif metabolitlere dönüşerek retinoid reseptörlerine bağlandığı düşünülmektedir. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayarak enterohepatik sirkülasyona girmekte ve %99 oranında plazma albuminine bağlanmaktadır. İlaç alımından 30 dakika sonra kandaki saptanmakta ve maksimum konsantrasyona 2-4 saatte ulaşmaktadır. Metabolitleri idrar ve feçesle atılmaktadır. Tedavi sonlandırıldıktan yaklaşık 14 gün sonra tüm metabolitlerin teratojenik olmayan seviyelere ulaştığı bilindiğinden tedavi bitiminden bir ay sonrasına kadar sağlanan kontrasepsiyonun yeterli güvenlik aralığı sağladığı ileri sürülmektedir.^{2, 153}

İsotretinoin dozu genel olarak 0,5-1mg/kg/gündür ve tek doz halinde veya ikiye bölünerek verilir. Daha yüksek doz tedaviyi tolere edebilen, gövdesinde şiddetli akne olan hastalarda ilaç 2mg/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. 0,1mg/kg/gün kadar düşük dozlar da akneyi iyileştirmede neredeyse yüksek dozlar kadar etkilidir, olumsuz yönleri ise 20 haftalık tevdiden sonra bile uzamış remisyona sağlayamamalarıdır. Uzamış bir remisyona almak için hastalar tedavi kürü boyunca toplam 120-150mg/kg retinoid almalıdır.^{1, 2, 137}

İsotretinoinin akne yönetiminde en etkili tedavi seçeneği olduğu bilirse de, bir grup hasta isotretinoine daha az cevap vermekte ve birden fazla tedavi kürüne ihtiyaç duymaktadır. Özellikle 16 yaşından küçük nodülökistik akneli hastaların isotretinoin tedavisinden sonraki 2-4 yıl içerisinde ikinci ve hatta üçüncü isotretinoin tedavi kürüne ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Ayrıca altta yatan endokrin bozukluğu olanlarda tatmin edici cevap izlenmemektedir. Yine kistik

akne lezyonlarına bağlı gelişen skar ve sinüs traktlarında da isotretinoine cevap alınmamakta, cerrahi tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.²

İsotetinoinin asıl üstünlüğü uzun süren bir remisyon sağlamasıdır. Hastaların yaklaşık %40'ı bir kürden sonra lezyonsuz hale gelirler. White ve arkadaşlarının tecrübesine göre hastaların %39'u tedavi bitiminden 3 yıl sonra lezyonsuz kalmaya devam etmiştir, %17 ek topikal tedaviye, %25 ek oral antibiyotiklere, %19 da ek isotretinoine ihtiyaç duymuştur.^{137, 155}

Vücudun hemen her yerinde retinoik asit reseptörleri bulunduğundan isotretinoin geniş bir yan etki profiline sahiptir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doz bağımlıdır ve ilacın kesilmesiyle geri dönmektedir. En sık görülen yan etkiler deri ve mukoz membranlarla ilişkilidir. Değişen derecelerde keilit hastaların hemen tamamında görülmektedir. Olguların yarısından fazlasında ise mukozalarda kuruluk, kserozis ve pruritus izlenmektedir. Nadir de olsa özellikle soğuk ve kuru havalarda retinoid erupsiyonu olarak adlandırılan ekzematöz lezyonlara da rastlanabilmektedir. Daha az sıklıkta saçlarda incelme, telogen effuvium ve granüloamatöz paronişyal lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit ve optik nörit gibi oftalmolojik yan etkiler görülebilmektedir. İisotretinoine bağlı korneal opasiteler, geçici ve kalıcı işitme kaybı geliştiği de bildirilmiştir.^{1, 135, 137}

Miyalji, isotretinoin kullanımında görülen en yaygın nöromuskuler şikayettir. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde ortaya çıkar ve kreatin fosfokinaz seviyesinde yükselme ile birliktelik gösterir.¹⁵⁶ Bildirilen diğer nöromuskuler şikayetler baş ağrısı, halsizlik ve letarjidir. Benign intrakranial hipertansiyon veya pseudotümör serebri, bulantı, kusma ve görme bulanıklığı ile birlikte görülebilir. Eş zamanlı tetrasiklin kullanımı bu komplikasyonun gelişme riskini artırır.

Son zamanlarda isotretinoin ve psikiyatrik etkiler konusu ön plana çıkmıştır. Depresyon, psikoz, intihar düşünceleri, intihar girişimi bildirilmesi isotretinoin kullanan hastalar üzerinde pek çok çalışma yapılmasına yol açmıştır. Ancak bunları açığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara gerek vardır. Hastalar depresyon açısından yakından takip edilmeli, iyi bir şekilde eğitilmeli ve hastanın bir yakınına mizaçtaki değişiklikler açısından dikkatli olmasının anlatılması önem taşımaktadır .

İsotretinoinin kemik üzerindeki etkileri hem yaşa hem doza bağlıdır. Uzun süre isotretinoin alan hastalarda hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması gibi yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca artralji, artrit, sırt ağrısı ve osteoporoz da gelişebilmektedir. Kemik üzerindeki yan etkiler diğer yan etkilerin aksine tedavi bitiminden sonra büyük oranda kalıcı olmakta ve birkaç yıl sonraki radyografilerde de izlenebilmektedir. İlacın 12 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. ^{1,2}

Üreme çağındaki kadınlarda isotretinoinin ciddi potansiyel bir yan etkisi teratojenitedir. Bugüne kadar teratojenitenin gerçek mekanizması açığa kavuşturulamamıştır. Yinede retinoidle indüklenen embriyopati, kraniofasial ve kardiyak yapıları, timus ve MSS'yi tutan iyi tanımlanmış bir tablo meydana gelebilmektedir.¹⁵⁷ İsotretinoin kullanan kadınlarda gebelik oranı yaklaşık olarak 1000 kişide 3-4 gebeliktir. FDA, isotretinoinle bağlantılı gebelikleri ortadan kaldırmak için ABD'de reçete yazan tüm doktorlar, ilacı veren eczacılar ve isotretinoin alan hastalar için zorunlu bir kayıt defteri oluşturdu.² Hastalar ilacı bıraktıktan en erken 1 ay sonra hamile kalmalıdır. İlaç mutajenik olmadığı için ilaç alan babadan oluşan fetüs risk altında değildir.¹³⁷

İsotretinoin tedavisi başlanan hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince laboratuvar değerlendirilmeleri yapılmalıdır. Hastaların %25- 45'inde serum trigliserid artışı ve %31'inde de total kolesterol artışı izlenmektedir; fakat

bu değişiklikler genellikle doz düzenlemesi gerektirmemektedir. Ayrıca hastaların %11'inde serum transaminaz seviyelerinde artış görölmektedir. Nadiren lökopeni, trombositopeni, trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gibi anormallikler saptanabilmektedir. Tüm bu değişiklikler tedavi kesildikten sonra kendiliğinden düzelmektedir.²

Kalıtsal biyotinidaz eksikliğinin, deri döküntüsü ve konjunktivit gibi retinoidlerin karakteristik yan etkilerine benzer belirtilere yol açması, izotretinoin kullananlarda, ilacın karaciğerde yol açtığı toksik etkilere bağlı olarak, akiz bir biyotinidaz eksikliği gelişme ihtimalini akla getirmektedir. Literatürde bazı çalışmalar, izotretinoinin biotinidaz enzim aktivitesini azalttığını ve bazı dermatolojik yan etkilerin bundan kaynaklanabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca bazı yazılarda hipervitaminoz A' nın yol açtığı teratojenik tablo ile biyotinidaz eksikliğine bağlı teratojenik tabloların benzerlikleri not edilmiştir.¹⁵⁸

2.1.8.3.Cerrahi Tedavi

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlara yanıt vermeyen yüzeysel püstüller ve komedonların tedavisinde kullanılabilir. Akne skarlarını ortadan kaldırmak amacıyla ise kimyasal peeling, lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ enjeksiyonu ve dermabrazyon uygulanabilir.¹

2.1.8.4.İntralezyonel Kortikosteroid

İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu özellikle inflame nodülleri azaltmakta etkilidir. Triamsilon asetonid 10mg/ mL steril normal serum fizyolojik ile 2,5mg/ml'ye sulandırılır. Nodülün doğrudan merkezine 0,1mL'den az miktarda enjekte edilmesi atrofi ve hipopigmentasyondan koruyucudur.^{2, 137}

2.1.8.5.Lazer ve Fototerapi

Lazer ile deri soyma (lazer resurfacing) yöntemi son yıllarda kırışıklığı, fotoyaşlanması ve akne sikatrisi olan hastalar için popüler bir tedavi yöntemi olmaya başlamıştır.^{159, 160} Bu yöntem sayesinde deri buharlaşma yoluyla tabaka tabaka soyulur.¹⁶¹ Ayrıca dokunun ısınması da kollagenin buzulmesine ve böylece kırışıklıkların ve akne sikatrislerinin azalmasına neden olur. Deri soyma işlemi deri eklerini (sebase bezler, kıl folikülleri ve ter bezi kanalları) koruyarak yapılan epidermin ve üst dermin ablasyonu işlemidir. Bu işlem derinin rejenerasyonuna izin verir ve ayrıca kollagen üretimini artırır.

Kollagenin artıp azalmasına bağlı olarak atrofik ya da hipertrofik olmak üzere iki sikatris tipi vardır. Atrofik sikatrisler kollagenin azalmasına bağlı olarak gelişir ve %80-90 oranında görülen sikatris tipidir.¹⁶² Son yıllarda akne sikatrislerini sınıflamak için kapsamlı ve fonksiyonel bir şema önerildi ve buna göre sikatrisler *rolling, ice-pick, yüzeysel box-car* ve *derin box-car* olmak üzere 4 gruba ayrıldı.¹⁶³

Akne sikatrisinin iyileşmesinin primer mekanizması dermiste kontrollü bir şekilde yaratılan termal hasara dayanır. Ortaya çıkan bu ısı, yeni kollagen oluşumunu tetikler.¹⁶⁴

Lazer ile yüz derisinin soyulması, karbondioksit (CO₂) lazer ve erbium:yttrium-aluminum-garnet (Er:YAG) lazer ve fraksiyonel lazerler kullanılarak yapılmıştır.^{161, 162} Ancak lazer, akne sikatrislerinin tüm tiplerinde her zaman etkili değildir.¹⁵⁹

Er:YAG lazerin dalga boyu, kollagenin maksimum absorpsiyon noktası olan 3.030 nm'ye çok yakındır. Her bir atışta 15-20 µm'lik dokuyu ablate ederler. Kollagen üzerindeki uyarıcı etkileri daha az olmakla beraber, yara iyileşmesi ve postoperatif eritem süresi daha kısadır, ağrı daha azdır ve hastanın tolerasyonu daha iyidir.¹⁶⁵ Derinin çok ince, yüzeysel tabakasından tamamen emilebilir ve

hassas ve yuzeysel doku ablasyonu icin kullanılabilir.^{160, 166, 167} Çevre dokudaki hasar oranı azaltılır. Er:YAG lazer ile deri soyma, fasiyal akne sikatrislerinin tedavisinde guvenilir ve etkili bir tedavidir. Eritem, yanma, aknede alevlenme gibi gecici yan etkileri olmasına rağmen kalıcı yan etkiler gozlenmemiştir. Yan etkilerinin azlığı ve hasta tarafından daha iyi tolere edilmesinden dolayı, aynı amac icin kullanılan CO2 lazere tercih edilebilir. Ablatif olmayan veya fraksiyonel lazerlere göre ablatif Er:YAG lazer daha etkili bulunmuştur. Hasta memnuniyetinin de fazla olması Er:YAG lazerin etkinliğinin gosterGESidir.¹⁶⁸

Akne vulgarisli hastaların %70 kadarı güneş maruziyetiyle lezyonlarında iyileşme olduğunu bildirmektedir. UV'nin etki mekanizması tam olarak bilinmese de UVB'nin *P.acnes*'i öldürdüğü ve UV radyasyonun ise sitokin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır . Birçok çalışmada fotodinamik tedavi ile inflamatuvar aknede yirmi haftaya kadar klinik iyileşmenin devam ettiği gösterilmiştir.¹⁶⁹

2.1.9.Komplikasyonlar

Mevcut tedavilere rağmen sikatris oluşumu önemli bir sorundur. Çoğunlukla kistik aknenin sonucu olarak oluşurlarsa da bazı kişilerde küçük lezyonlar sa sikatrise yol açabilir. Özellikle çene hizası ve göğüste noktasal, derin sikatrisler ve geniş ağızlı depresyonlar ve keloidler görülebilir.

Aknenin diğer komplikasyonları, özellikle koyu tenli kişilerde görülen belirgin rezidüel hiperpigmentasyon, akne fulminansta ve yüksek doz isotretinoinele tedavi edilen hastalarda görülen piyojenik granülom, uzun süreli akne sonrası oluşan küçük, sert papüller olan osteoma kutis ve solid fasiyel ödemdir.¹³⁷

Özellikle şiddetli olgularda AV depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir. Akneli adolesanların %30-50'sinde psikiyatrik bozukluklar görüldüğü bildirilmiştir.¹

2.2.Saçın Biyolojisi

İnsan derisinin taşıdığı kıl folikülü yaklaşık 5 milyon olarak hesaplanmıştır. Bunun yaklaşık 100.000 kadarı en görünür bölge olan ve psikososyal açıdan en çok öneme sahip olan saçlı deridedir. Üç ana tipteki kıl folikülü (lanugo, vellüs, terminal) yapısal ve pigment farklılıkları gösterse de hepsi aynı yapım prensiplerini izlerler ve biyolojik mimarinin mucizelerindedir.^{4, 170}

Embriyonik gelişimin 9. haftasında ilk gelişen insan kıl folikülleri kaş, üst dudak ve çene alanlarıdır. Diğer alanların gelişimi ise 4. ayda olur.¹⁷¹ Saçlı derideki kılların çoğu siklusunu intrauterin dönemde tamamlar ve dökülür. Buradaki foliküller doğumla birlikte tekrar anagen faza girerler. Oksipital bölgede telogen evre doğum sonrasına kadar gecikebilir. Burası da neonatal dönemde saç dökülmesine yol açan bölgedir. İnsanlarda kıl folikülünün tamamlanması muhtemelen doğumla birlikte belirlenir.¹⁷²

Kıl folikülleri üstte epidermis ile başlar ve dermiste eğik bir şekilde devam ederler. Bir oblik kas olan erektör pili kası folikül duvarının orta kısmından papiller dermise kadar uzanır. Kasın üstünde bir veya daha fazla sayıda sebace gland bulunur. Vücudun bazı bölümlerinde ise apokrin glandlar da foliküle açılırlar .

Her bir kıl folikülü mezenkimal ve epitelyal parçalara sahiptir. Epitel kısım iki parçaya ayrılır. Bunlar üst kalıcı bölge ve erektör pili kasının distalinde bulunan, kıl bulbusunu da içeren ve siklus boyunca kendini yenileyen bir alt bölgedir.¹⁷¹

Kıl bulbusundaki matriks keratinositleri insan vücudunda en yüksek proliferasyon oranına sahip olan hücre topluluğudur. Bunlar trikositlere veya kökün iç kılıf hücrelerine farklılaşabilirler. Kökün dış kılıfı, kıl matriksi ve kıl shaftı bulbus bölgesindeki epitelyal kök hücrelerinden gelişir. Bu kök hücreler aynı zamanda yeni saç çıkışı için gerekli olan ikincil kök hücreleri oluşturmanın dışında derideki hasarların onarımında da görev yapar. Anagen fazdaki kıl bulbusunun boyutunu, anagen fazın süresi, kıl shaftının çapı, dermal papillanın volümü ve hücre sayısı belirler. Sıklık kıl büyümesinin sağlanması için epitelyal ve mezenkimal kısımlar arasında sıkı bir koordinasyon gerekir. Mezenkimal kök hücreler yeni dermal papilla hücreleri için, önemli bir toplama havuzu oluştururlar.¹⁷³

2.2.1.İnfundibulum

Epidermis ile sebace duktusların açıldığı yer olan istmusa kadar uzanır. İnfundibular epitelyum, bir granüler tabakadan ve foliküler lümeneye deskuamasyon yapan korneum tabakasından oluşur .

2.2.2.İstmus

Sebace glandın açıldığı yerden erekteör pili kasının yapışma yerine kadar uzanır. Çok katlı bir dış kök kılıfı içerir. Saç folikülünün kök hücreleri istmusun alt kısmında yerleşir. Diğer türlerde yetişkin foliküllerde ve embriyogenez sırasında bu bölge belirgin olarak şiştir. Yetişkin saç folikülünde genelde bir şişlik görülmez. Bu kök hücreler yavaş siklus yaparlar ve sadece anagen fazında çoğalırlar.¹⁷⁴

2.2.3.Kıl bulbusu ve Dermal Papilla

Kıl bulbusu folikülün en dip kısmı olup, subkutan yağ dokusunda bulunur. Kıl bulbusu dermal papillaya invagine olmuştur. Dermal papilla ise çevreye dar bir sap ile bağlıdır. Dermal papillayı çevreleyen epitelyal hücreler germinatif epitelyum olarak bilinir. Bu hücreler kemik iliği ile benzerlik gösterir ve yüksek

mitotik özelliklere sahiptir. Pigmentli saç foliküllerinde hücreler arasında yüksek melanin içeren melanositler bulunur. Bazen matrix bölgesinde Langerhans hücreleri bulunabilir.¹⁷¹

Anagen folikülde dermal papilla kıl folikülünün içine matara biçiminde bir yapıyla invaginedir. Fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuştur. Ekstraselüler matriks bazal membran proteinlerinden ve proteoglikanlardan zengindir. Büyük foliküllerdeki dermal papilla kapiller kan damarı ağı içerir. Dermal papilla ile dermal kılıf mezenkimal hücrelerden gelişirler. Dermal papillanın hacmi saç folikülünün büyüklüğünü belirler. Muhtemelen dermal papilla androjen etkisinin asıl hedefidir.¹⁷⁴

2.2.4.İç Kök Kılıfı

İç kök kılıfı üç tane tabakadan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru, Henle tabakası, Huxley tabakası ve iç kök kütikül tabakasıdır. İç kök kılıfında toplanan hücrelerin ortalama kalınlığı 7 nm'dir. Kıl korteksinin tersine sitoplazmalarında amorf trikohiyalin granülleri görülür.^{171, 174}

2.2.5.Dış Kök Kılıfı

Dış kök kılıfı bazal hücrelerin büyümesinden gelişir ve folikülün en dış epitelyal tabakasını oluşturur. Kıl bulbusunun alt kısmında tek sıralı küboidal hücrelerden oluşur, üst tarafa doğru ilerlerken ise çok katlı tabaka halini alır. Dış kök kılıfının en önemli görevi kök hücre rezervuarı olmasıdır.

2.2.6.Kütikül

Kütikül başlangıçta tek hücre tabakası şeklinde iken periferde doğru ilerledikçe üst üste binerek kıl gövdesinde 5–10 hücre tabakasına ulaşır. Olgun hücreler kompakt kütikül keratini içeren ince pullardan oluşur. Kütikülün dış yüzeyi uzun

zincirli bir yağ asidi tabakası ile çevrilidir. Kütikül fiziksel ve kimyasal zararlara karşı koruyucu bir görev yapar.

2.2.7.Korteks

Kıl gövdesinin en önemli yapısal komponentidir. Korteksi yapacak olan hücreler daha fuziform bir şekil alırlar ve kıl bulbusundan yukarı doğru yönelirler. Memelilerde kıl korteksinin yapıtaşını sert a-keratin filamanları oluşturur. Keratin lifler, sülfürden zengin bir matriks içinde paketlenmiş durumdadır ve Böylece kıl gövdesinin mekanik streslere karşı dayanıklılığını sağlarlar.¹⁷⁴

2.2.8.Medulla

İnsan vücudunda medulla değişken bir yapıdır. Devamlı, kesintili veya hiç olmayabilir. Kalın kıllarda medulla bulunur ancak kıl çapı ile medulla varlığı arasında net bir ilişki olup olmadığı saptanmamıştır.¹⁷³

2.2.9.Saç Siklusu

İnsanlarda kıl siklusunun amacı çok açık olmamakla birlikte deri yüzeyinin döküntülerden ve parazitlerden temizlenmesi ayrıca trikositlerin içindeki zararlı kimyasalların dışa atılması olabilir. Folikül siklusu folikül içinde üretilen çeşitli hormonların düzenleyicisi olarak rol oynar. Kıl folikülünün siklusu malign dejenerasyona karşı bir güvenlik sistemi olarak da rol oynayabilir.¹⁷⁵

Sağlam bir saç folikülündeki pigment ünitesi döngüsel olarak ilk 10 siklus boyunca optimal olarak çalışır, bu da yaşamın ilk 40 senesine uyar.¹⁷⁴ Bundan sonra her bir folikülün genetik olarak programlanmış pigmentasyon gücü yorgunluğu ortaya çıkar. Bu da saç renginin grileşmesine sebep olur. Melanokortinler dışında a-MSH ve ACTH, kök hücre faktörü, sinir büyüme faktörü ve hepatosit büyüme faktörü de pigmentasyonda rol alırlar.¹⁷¹

Kıl folikülünün ömrü 3 önemli faza ayrılır:

- 1) Anagen veya büyüme fazı
- 2) Katagen veya regresyon fazı
- 3) Telogen veya dinlenme fazı

Anagen faz yıllar, katagen faz günler, telogen faz ise aylar sürer.

I. Anagen Faz (Büyüme Fazı)

Anagen faz 6 alt gruba ayrılır, ilk beş grup proanagen, son alt grup metaanagen olarak adlandırılır.¹⁷³ Metaanagen döneminde anagen folikül subkutan yağ dokusunda derinlere doğru yerleşmiştir. Anagen fazın süresi vücuttaki bölgeye göre değişkendir. Saçlı deride bu süre 2-6 yıl, bacakta 19-26 hafta, kolda 6-12 hafta, bıyık bölgesinde 4-14 hafta kadardır. Kıl büyümesi ortalama 0,3 mm/gün'dür.¹⁷⁵

II. Katagen Faz (Regresyon Fazı)

Anagen fazın sonunda başlayan katagen faz programlı hücre ölümü ve apoptoz ile karakterizedir. Sadece günler süren katagen fazda kıl folikülünde regresyon oluşur. Bu fazın başında saçlı derideki kıllarda gittikçe incelme ve kıl sapının alt kısımlarında pigmentte açılma olur.¹⁷⁵

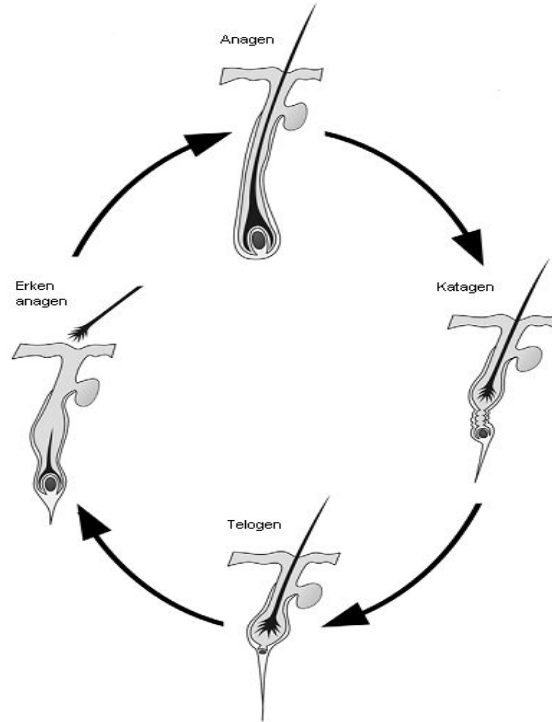
III. Telogen Faz (Dinlenme Fazı)

Telogen fazın saçlı deride ortalama 3-4 ay (100 gün) kadar sürdüğü bilinse de ekstra ve intrafoliküler sinyallerden etkilendiği için süresi değişkendir. Bu fazda folikülün distal ucu sebace bezin açıldığı yerin tam altındadır ve epitel kesenin çevrelediği "golf sopası" şekilli kıl içerirler. Telogen folikülleri oldukça diferensiyasyon mezenkimal, epitel ve nöroektoderm orijinli hücrelerden oluşurlar. Bu hücreler arasında dış kök kılındaki keratinositler, kıl folikülünün kök hücreleri, dermal papillanın fibroblastları, melanositler, sebositler, Langerhans hücreleri, T

lenfositler, perifoliküler endotelyal ve mast hücreleri, makrofajlar ve Merkel hücreleri yer alır. Büyüyen kılların tersine telogen kıl folikülünün innervasyonu ve vaskularizasyonu iyidir. Telogen folikül proliferatif ve metabolik aktivite gösterir. Bunların sonucunda aslında telogen fazın dinlenme fazı olarak değerlendirilemeyeceği düşünülmektedir. Telogen fazın sonunda saçlar fırçalamayla veya spontan olarak dökülürler ve geride kalan epitelyum veya kök hücreleri dermisin derinlerine doğru hareket ederek papilla ile etkileşime girerler ve yeni anagen faz başlar.¹⁷⁵

IV. Ekzojen Faz

Kıl büyümesinin sirküler özelliği insanlarda ve hayvanlarda benzerlik gösterse de büyüme ve dinlenme fazları türe ve vücuttaki bölgeye göre farklılıklar gösterir. Birçok memeli türünde eski kıl dökülmeden yeni kıllar büyümeye başlar böylece hayvan hiçbir zaman çıplak kalmaz . Aktif kıl dökülmesi kıl siklusundan ayrı bir faz olarak kabul edildiğinden bu faz ekzogen faz olarak kabul edilmiştir. Bu dönemi kontrol eden aktif molekülün adhezyon reseptörü desmoglein 3 olabileceği düşünülmektedir.¹⁷⁵



Şekil 2.2. Kıl büyüme evrelerinin şematik görünümü.¹⁷²

2.2.10.Telogen Effluvium

Telogen effluvium, normal telogen çomak saçların artmış dökülmesiyle karşımıza çıkar. Bu telogen saçların artmış dökülmesinin birçok olası mekanizması olabilir. En sık cerrahi, doğum, ateş, ilaçlar, diyet veya traksiyon gibi nedenlerle indüklenen anagen saçların telogen saçlara erken dönüşmesinden 3-5 ay sonra gibi ortaya çıkar.¹⁷⁶

Telogen saç kaybının nedeni ne olursa olsun saç kökü ile beraber kaybedilebilir. Her saç telinde görülebilir depigmente tokmak şeklinde bir bulbus vardır ve kılıfsızdır. Birçok olguda dökülme diffüzdür.¹⁷⁶

Doz bağımlı diffuz telogen saç kaybı yaygın olarak etretinate ve asitretinde olur fakat izotretinoide az görülür. Retinoidler telogen dayanıklılığında bozulma ve anagen sürenin azalmasına neden olur. Bazen retinoide bağlı telogen effluvium sonrasında rastlantısal AGA nedeniyle dökülme devam edebilir.¹⁷⁷ Asitretin ilişkili alopesi sıklığı %15-87.5, etretinat ilişkili alopesi sıklığı %4-76 ve izotretinoide ilişkili alopesi sıklığı %8-10 arasında bildirilmektedir.¹⁷⁴ Minoksidilin hızlanmış telogen serbestleşmesine bağlı kısa süreli telogen dökülmelere neden olduğu rapor edilmiştir. 6 aydan daha uzun süren saç dökülmelerinde kronik telogen effluviumdan bahsedilir.¹⁷⁸

Telogen effluviumlu çoğu hastaya spesifik bir tedavi verilmez. Olguların çoğunluğunda birkaç ayda dökülme spontan olarak durur ve tekrar saç çıkışı olur. Spesifik olası bir neden bulunabilirse prognoz daha iyidir. Durum uzamışsa yada fizik muayene veya öyküde anormallik varsa demir ve tiroid fonksiyonları bakılmalıdır. Hastalara dengeli beslenmeleri öğütlenmelidir. Telogen effluviumlu hastalarda oral jelatin, biyotin ve multivitamin preparatları faydalı olabilir. Anagende erken sonlanmaya neden olabilecek ilaçların zorunlu kullanımında minoksidil gibi vazodilatör etkiye sahip biyolojik ajanlar yararlı olabilir.¹⁷⁴ Fare modellerinde kronik stres katagen oluşturabilir. Bu model telogen effluvium tedavi ajanları araştırmasında yararlı olabilir.¹⁷⁶

Telogen Effluvium Nedenleri
<ul style="list-style-type: none">• Hormonal• Hipo veya hipertiroidi• Postpartum alopesi• Peri veya postmenopozal dönem• Besinsel• Protein-enerji malnutrisyonu• Demir eksikliği• Esansiyel yağ asidi eksikliği• Çinko eksikliği• Biotin eksikliği• İlaç kullanımı• Fizyolojik stres• Anemi• Cerrahi girişim• Sistemik hastalık• Psikolojik stres

Tablo 2.2. Telogen effluvium nedenleri. ¹⁷⁴

Telogen Effluviuma Neden Olan İlaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol • Androjenler (danazol) • ACE inh.(kaptopril, enalapril) • Kolesterol düşürücüler (klofibrat) • Antikoagülanlar(kumadin, dekstran, heparin) • Antimitotik ilaçlar(kolşisin, metotreksat) • Antitiroid ilaçlar (karbimizol, metiltiyourasil) • Benzimidazoller(albendazol, mebendazol) • Beta blokürler • Simetidin • Altın • İmmunglobulin • İnterferon α ve γ • Levodopa • Metisejid • Minoksidil • OKS • Proguanil • Psikotropik ilaçlar (amfetamin, desipiramin, fluoksetin, imipiramin, lityum, valproat) • Piridostigmin bromid • Retinoidler • Sülfasalazin • Terfenadin • A vitamini

Tablo2.3. Telogen effluviuma neden olan ilaçlar. ¹⁷⁴

2.3.TrichoScan

Saç hastalıklarının tanısında çeşitli teknikler geliştirilmiş olsa da halen kesin tanı koydurucu bir yöntem bulunamamıştır.¹⁷⁹ Videodermoskop cihazının geliştirilmesi sonrasında yeni yazılım programları üretilmiştir.

TrichoScan son yıllarda dermatologlar tarafından sıkça kullanılan bir programdır.¹⁸⁰ TrichoScan Professional 2001 yılında saç için en önemli parametrelerden saç büyümesi ve saç kaybını ölçebilen, epulimenesan mikroskop ve otomatik dijital görüntü analizi bileşiminden oluşan bir cihaz olarak tanıtılmıştır. Alana düşen kılların sayısı, anagen ve telogen fazdaki saçların yüzdesi,terminal ve vellüs kıl yüzdesi ölçebildiği parametrelerdendir.^{6,7}

Ağrısız bir yöntem olup, değerlendirmeden 48-72 saat öncesinde tercihen temporoparietal alandaki saçların standart tıraş makineleri ile kesilmesi gerekmektedir. Hasta geldiğinde kesilen alandaki ince ve daha az pigmente saçların daha iyi görünmesi için alan siyah bir saç boyası yardımı ile boyanır.^{6, 8, 181, 182} Boya 12-15 dk sonra saçlı deriden alkollü bir solüsyon yardımı ile temizlenir (örneğin Kodan®; Spray, Schülke & Mayr, Vienna, Austria). Temizlenen zemin hala ıslak iken sert kontakt lensli dijital kamera ile fotoğraf alınır.¹⁸⁰

TrichoScan'ın sonuçlarının doğru olması fotoğraf kalitesine bağlıdır. Bu yüzden diğer alandan gelen saçların, fazla saç boyasının, hava kabarcıklarının ve diğer fotoğraf kalitesini bozan faktörlerin elimine edilmesi gerekir.¹⁷⁹

TrichoScan'ın androjenetik alopesi ve diğer saç dökülmeleri, yüz hirsutizmi dahil birçok hastalıkta tedavi etkinliğini değerlendirmek için çok değerli bir cihaz olduğu görülmüştür.⁹ Yine psoriasis gibi çeşitli hastalıklarda saçlı deride görülen değişik paternleri ve değişen saç parametrelerini değerlendirmek için kullanılmıştır.¹⁸³

TrichoScan yazılımı ile 20 ve 70'lik büyütmede ve 0.5 cm²'lik alanda saçlar incelenir. Program saçları farklı renklerde göstererek anagen-telogen oranını belirler. Büyümeyen saçları kırmızı renkte gösterir ve telogen olarak kabul eder. Büyüyen saçlar yeşil renkte görülür ve anagen kıl olarak değerlendirilir. Sarı renkli saçlar ise siklus sonu saçlar olarak değerlendirilir.⁹ Bunların dışında terminal ve vellüs kıl ayrımı ve ortalama değerleri de bu programla elde edilebilir. Saçlı deride cm²'ye düşen kıl sayısı ve yine kılların uzama miktarı belirlenebilir.¹⁸⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 2013/1 karar numaralı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İlaç Araştırmalar Etik Kurul kararı ve gerekli evraklar, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna gönderilip olur alındıktan sonra, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalı polikliniğinde başlandı. Çalışmaya nodülökistik veya skar bırakan akne şikayetleri ile polikliniğe başvuran 18-30 yaş arası 19 bayan, 11 erkek toplam 30 olgu dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

1. 18-30 yaş arası olmak
2. Akli dengesi yerinde olmak
3. Başka kronik hastalığı olmamak (Fiziksel rahatsızlıklar,diabet, hipertrigliseridemi, anemi, kalp hastalığı,hipertansiyon gibi kronik dahili hastalıklar, psikiyatrik rahatsızlıklar ve diğer kronik cilt hastalıkları)
4. Başka bir nedenle kronik ilaç tedavisi alıyor olmamak
5. Bayan hasta ise hamile/emziren olmamak
6. Bilinen yada şüphelenilen ilaç intoleransı ve boyar madde hipersensivitesi olmamak
7. Hastanede yatan hasta olmamak
8. Çalışmaya gönüllü olmak

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Belirtilen yaş aralığı dışında olmak
2. Psikiyatrik bir rahatsızlığı olmak
3. Başka bir kronik hastalığının bulunması
4. İlaç hipersensivitesi olması
5. Çalışmaya gönüllü olmamak
6. Gebe yada emziren bayan hasta olmak

3.3. Çalışma Planı

Dermatoloji polikliniğine ardışık olarak başvuran hastalardan öykü ve klinik bulgularla şiddetli akne vulgaris tanısı konulan hastalara sistemik izotretinoin tedavisi başlanması planlandı. Hastalara ilaç ve uygulanacak tedavi hakkında bilgi verildi. Hastalara rutinde izotretinoin başlanmadan önce bakılan tetkikler (başlangıçta ve her ay düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri, kan lipidleri, açlık glukozu, bayan hasta ise gebelik için β - HCG değeri) yapılarak tedavi kesinleştirildi. Tedavisi kesinleştirilen hastalara yapılacak olan çalışma ile ilgili bilgi verilerek, katılmak isteyen 30 hasta seçildi. Tüm olgulara bilgilendirilmiş olur formları imzalatıldı. Hastaların adı-soyadı, telefonu, yaşı, aknenin süresi, daha önce kullandığı ilaçlar, özgeçmiş ve soygeçmiş, sistemik hastalıkları, laboratuvar tetkikleri, saç dökülmesi olup olmadığı, akne vulgarisin derecesi veri kayıt formuna kaydedildi. Tüm hastalara 0.5mg/kg olarak izotretinoin tedavisi başlandı. Tedaviye kümülatif doz 120-150mg/kg olana kadar devam edildi. Hastalara ilaç başlanmadan önce ve tedavinin 3. ayı sonunda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniği bünyesinde bulunan dijital dermatoskop cihazı kullanılarak TrichoScan yapıldı.

TrichoScan saçlı deride seçilen bir alanın dijital görüntü analizi ile değerlendirildiği epilüminesans mikroskopi prensibini taşıyan bir metoddur. Tüm hastaların temporoparietal ve occipital bölgesinden saç tıraş makinesi ile 1cm²'lik alan 0.5mm uzunluğunda kıl kalacak şekilde kesildi. Hastalar 3 gün sonra tekrar çağırıldı. Hastalar geldiğinde kesilen alan özel solüsyonla karıştırılan siyah boya ile boyandı. Boya 12-15 dakika hastaların saçında bekletildi. Boyalı alan özel bir alkollü solüsyonla temizlendikten sonra zemin halen ıslak iken Fotofinder Videodermoskop ile 30 büyütmede fotoğrafı alındı. Bilgisayar ortamına aktarılan bu fotoğraf Trichoscan yazılım programı ile analize edilerek sonuçlar elde edildi. Hastalar ilk görüntüleri alındıktan sonra izotretinoin tedavisine başladılar. Tedavinin 3. ayı sonunda aynı işlem tekrarlanarak ikinci kez analiz sonuçları alındı.

TrichoScan ile kesilen 1cm²'lik alanın 0.7cm²'lik kısmı analiz edildi. Büyümeyen saçlar kırmızı renkte ve telogen, büyüyen saçlar yeşil renkte ve anagen, sarı renkli saçlar ise siklus sonu saçlar olarak değerlendirildi.

Analizde 0.7cm²'lik alana düşen total saç sayısı, saçın yoğunluğu, anagen saçlar, telogen saçlar, vellüs ve terminal saçların yoğunluğu, sayısı ve oranları elde edildi.

Elde edilen ilk ve üçüncü ayın sonundaki veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek, izotretinoinin telogen effuviuma yol açma etkisinden yola çıkarak, saç parametreleri üzerinde etkisi olup olmadığı tespit edilmeye çalışıldı.



Şekil 3.1. Videodermatoskop görüntüsü.



Şekil 3.2. Saç kesimi ve boyama için kullanılan malzemeler



Şekil 3.3. Boyanmaya hazır bölge.



Şekil 3.4. Boyanın hazırlanması



Şekil 3.5. Boyama.

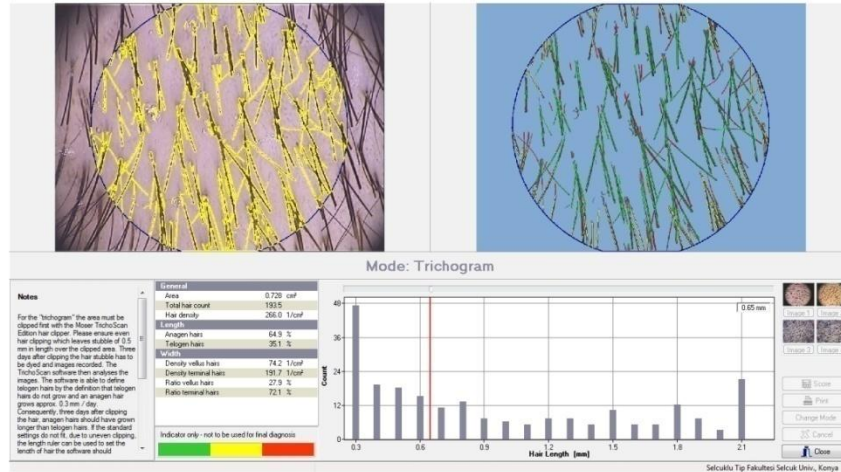


Şekil 3.6. Görüntü alınması



TrichoScan

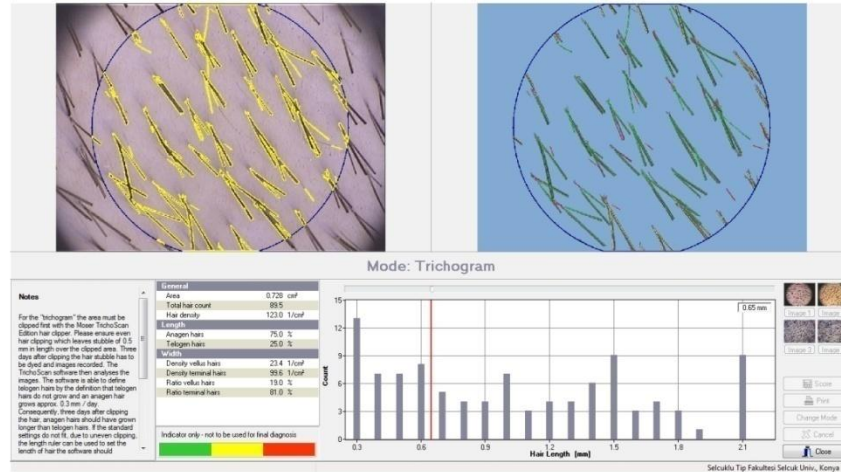
... making hair growth measurable



Trichogram

Area [cm ²]	0.73
Total hair count	193.5
Hair density [1/cm ²]	266.0
Anagen hairs [%]	64.9
Telogen hairs [%]	35.1
Density vellus hairs [1/cm ²]	74.2
Density terminal hairs [1/cm ²]	191.7
Count vellus	54.0
Count terminal	139.5
Ratio vellus hairs [%]	27.9
Ratio terminal hairs [%]	72.1

Şekil 3.7. Sıfırncı ay analiz örneği



Trichogram	
Area [cm ²]	0.73
Total hair count	89.5
Hair density [1/cm ²]	123.0
Anagen hairs [%]	75.0
Telogen hairs [%]	25.0
Density vellus hairs [1/cm ²]	23.4
Density terminal hairs [1/cm ²]	99.6
Count vellus	17.0
Count terminal	72.5
Ratio vellus hairs [%]	19.0
Ratio terminal hairs [%]	81.0

Şekil 3.8. Üçüncü ay sonu analiz örneği

3.4. İstatistiksel Analiz

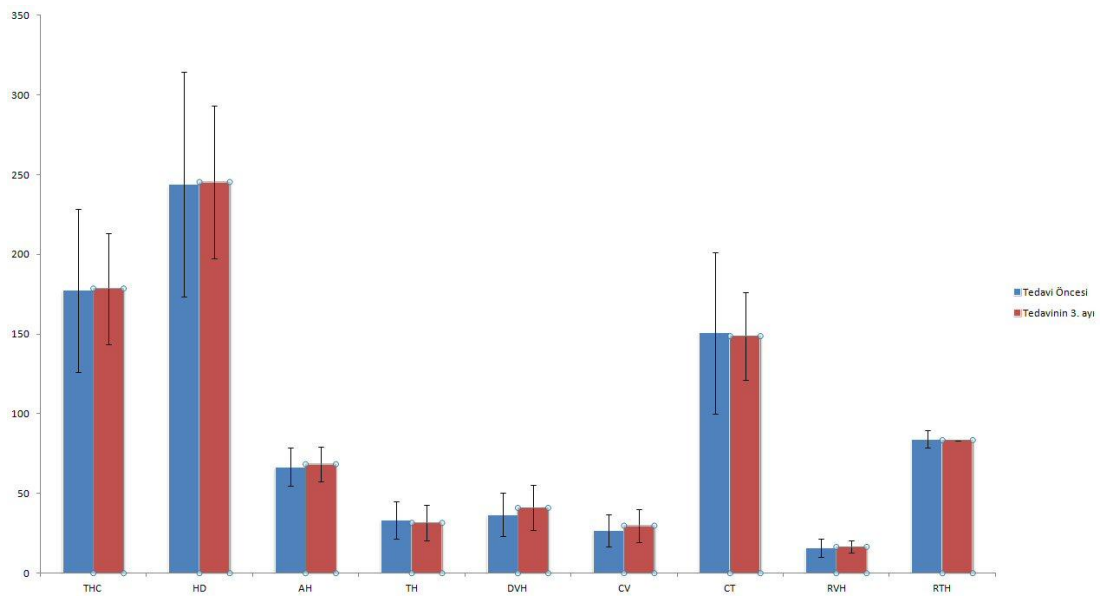
İlk ve son alınan verinin karşılaştırılması için "Eşleştirilmiş İki Grup Arasındaki Farkların Testi (Paired-Samples t testi)" kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında SPSS (ver:13) istatistik paket programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 30 tane şiddetli akne vulgaris tanısını karşılayan hasta alındı. Hastaların 19 tanesi bayan , 11 tanesi erkekti. Yüzde olarak %63.3'ü bayan, %36.7'i erkek popülasyondan oluşuyordu. Hastaların yaşları minimum 18, maximum 27 idi. Yaş ortalaması 21.53 (± 2.112) olarak bulundu.

TrichoScan analizinde 0.73'lük alana düşen total saç miktarı, saçın dansitesi, anagen ve telogen saçların yüzdesi, vellüs ve terminal kılların dansitesi ve miktarı, vellüs ve terminal kılların yüzdesi hesaplandı.

Bazı değerlerde ilk ve ikinci yapılan analizlerde minimal değişiklikler göze çarpmaktaydı. İlk analizde telogen saçların yüzdesi 33.26 ± 11.75 , ikinci analizde 31.58 ± 11.08 ; vellüs kılların dansitesi ilk analizde 36.68 ± 13.74 , ikinci analizde 40.97 ± 14.10 ; vellüs kılların miktarı ilk analizde 26.68 ± 9.99 , ikinci analizde 29.81 ± 10.26 olarak saptandı. Ancak p değerleri >0.05 olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Tablo 4.1. Sıfırncı ay ve üçüncü ay verilerinin karşılaştırılması

Yukarıdaki tabloda adı geçen kısaltmalar şunlardır;

THC: Total hair count (toplam kıl sayısı)

HD: Hair density (kıl yoğunluğu)

AH: Anagen hair (anagen kıllar)

TH: Telogen hair (telogen kıllar)

DVH: Density vellus hair (vellus kılların yoğunluğu)

CV: Count vellus (vellus kılların sayısı)

CT: Count terminal (terminal kılların sayısı)

RVH: Ratio vellus hairs (vellus kılların oranı)

RTH: Ratio terminal hairs (terminal kılların oranı)

5.TARTIŞMA

Akne vulgaris puberte döneminde başlayıp, genellikle 20-25 yaş civarında gerileyen sık görülen kronik, inflamatuvar, bir cilt hastalığıdır. Klinik olarak sebore, non-inflamatuvar lezyonlar (açık ve kapalı komedonlar), inflamatuvar lezyonlar (papül ve püstül) ve skar şeklinde karşımıza çıkar. Bazen de şiddetli nodül ve kistler şeklinde görülür ki bu nodülökistik akne olarak isimlendirilir. Oral izotretinoin doğrudan veya dolaylı olarak akne patogeneğinde etkili olan faktörleri gerileyen, özellikle nodülökistik akne tedavisinde başarı ile kullanılmakta olan retinoik asit türevi bir tedavi ajanıdır.^{1,2}

İzotreinoin kullanımı sırasında sıklıkla keilit, kserozis, kseroftalmi, epistaksis, fotosensivite, sekonder enfeksiyonlar ve kan lipid seviyelerinde artış görülebilir. Daha az sıklıkta telogen effuvium, ekzamatöz dermatit, miyalji, psikolojik değişiklikler, ülseratif kolit, karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. En önemli yan etkisi ise teratojenitedir.¹⁷⁷

İzotretinoin tedavisi sırasında en sık görülen mukokutanöz yan etkiler, doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür ve ayrıca tedavi de edilebilirler. McElwee ve arkadaşları ortalama yaşları 22 olan 466 adet izotretinoin kullanan hastayı yan etkiler açısından gözlemlemiştir. %97 hastada mukokutanöz yan etkiler görülmüştür. Bu hastaların %96'sında keilit, %87'sinde cilt kuruluğu, %23'ünde kaşıntı, %40'ında burun mukozasında kuruma, %33'ünde burun kanaması, %40'ında konjuktivit ve %6'sında saçlarda incelme saptanmıştır. Hastaların 11 tanesi mukokutanöz yan etkilerden dolayı tedaviye devam edememiş, bunlardan 5 tanesinde gözde şiddetli iritasyon ve 3 tanesinde rektal kanama gözlemlenmiştir.¹⁸⁴

Hull ve ark.'nın yaptığı benzer bir çalışmada ise akne tedavisi için günlük 1mg/kg dozunda izotretinoin kullanan 124 adölesan ve erişkin hasta 20 hafta

boyunca mukokutanöz yan etkiler açısından takip edilmiştir. Tedavinin erken dönemlerinde %93 hasta keilitten etkilenirken, tedavinin 4. ayı sonunda %76 hastada keilit saptanmış, hastalarda tedavinin ilerleyen dönemlerinde mukokutanöz yan etkilere karşı bir tolerans geliştiği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada %60 hastada 20 hafta boyunca cilt kuruluğunun devam ettiği, tedavinin başlangıcında %38 oranında olan burun kanamasının 4. ayın sonunda %14 olduğu, başlangıçta %25 olan konjuktivit ve %7 olan saç kaybının tedavinin 4. ayında %5'e gerilediği gözlemlenmiştir.¹⁸⁴ Bu iki çalışmadan yola çıkarak mukokutanöz yan etkilerden olan saç dökülmesi ve saçlarda incelmenin daha nadir olarak gözlemlendiği ve tedavinin ilk aylarında daha sık görülürken tedavinin genellikle 4. ayından itibaren, tolerans gelişiminden dolayı daha az sıklıkta görüldüğünü söyleyebiliriz.

Çalışmamıza dahil edilen 30 akne vulgarisli hastanın 19'u bayan, 11 tanesi erkeklerden oluşmaktaydı. Hastaların tamamı nodülökistik akne tanımını karşılıyordu. Başlangıçta saç dökülme şikayetleri yoktu. Yaşları 18 ile 30 yaş arasında değişim göstermekteydi. Hastaların akne başlangıç yaşı literatürdeki çalışmalara benzer şekildeydi ve izotretinoin genel olarak iyi tolere edildi. İzotretinoinin saç döngüsü üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda ilacı başlamadan ve başladıktan sonraki üçüncü ayın sonunda Trichoscan analizlerini yaptık. İki ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Literatürde izotretinoinin saç üzerine etkisini saptayan prospektif bir çalışmaya rastlayamadık.

Birçok ilaç saç dökülmesi ile ilişkilendirilmiştir fakat sadece bunların bir grubu telogen effuviuma neden olmaktadır. 'Physician's Desk Reference Database'de' alopesia terimi kullanılarak yapılan aramada 295 farklı ajan tanımlanmıştır. En sık suçlanılan ajanlar antikonvülzanlar (fenitoin, valproik asit, karbamazepin gibi), antitiroid ilaçlar (propiltiourasil, metimazol gibi), antikoagülanlar (özellikle heparin) ve β -adrenarjik blokürler (propranolol gibi)dir. Retinoidler de saç dökülmesine neden olan ilaçlar arasında sayılmaktadır. Retinoidler telogen dayanıklılığında bozulma ve anagen sürenin azalmasına neden

olur ve böylece tedavi sırasında diffüz veya lokalize (telogen effluvium) saç kaybına neden olabilmektedir. Asitretinde bu etkiye daha fazla rastlanırken, izotretinoinde bu etki daha azdır. Yapılan çalışmalarda objektif alopesinin yüksek dozlarda meydana geldiğinden bahsedilmektedir.^{1, 2} Bizim çalışmamızda ise 0.5 mg/kg günlük dozlarda izotretinoinin 3 aylık bir süre içinde saç döngüsüne etkisi olmadığını gördük.

Chave ve ark. 2003 yılında 84 yaşında eritrodermik psöriazis için günlük 50 mg asitretin başlayıp, karaciğer enzimleri ve tam kan tablosundaki bozulmalar sebebiyle 2 gün sonra ilacı kestikleri bir olguda, ilacın bırakılmasından 14 gün sonra başlayan alopesi ve ortalama 4 hafta içinde ilerleyen total saç kaybı olan bir vaka bildirmişlerdir. Hastanın saçları 6 ay sonra da tamamen geri gelmiştir. Chave retinoid ilişkili saç dökülmesinin tam sebebinin bilinmediğini, ancak potansiyel nedenin kemik iliği baskılanmasına bağlı hücre döngüsünün bozulması ve apoptozu olabileceğinden, bunun da anagen saçları değil, telogen saçları etkilediğinden bahsetmektedir.¹⁸⁵

Pilosebaze ünite kıl folikülü ve sebace bezden oluşan bir yapıdır ve belirli bir retinoik asit seviyesine gereksinim duyar. Retinoik asit sentezi pilosebaze ünitedeki kök hücrelerde gerçekleşir. Retinoik asitlerin buradaki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Vitamin A normal seviyelerde kıl folikülü ve sebace ünitenin optimal fonksiyonlarını yerine getirmede gereklidir. Ancak toksisite durumunda saç kaybı kaçınılmazdır. Ayrıca vitamin A toksisitesi sebace gland fonksiyonunu da azaltarak akne tedavisinde kullanılmaktadır. Fare modelleriyle yapılan çalışmalar retinoik asidin kıl folikülündeki rolünü desteklemektedir. Bu çalışmalarda retinoik asit sinyallerindeki azalma ve bazal tabaka ile dış kök kılıfındaki retinol ve ATRA düzeylerindeki artış ilerleyici saç kaybına yol açmaktadır. Retinoik asit sinyallerindeki durma anagen fazın başlamasını geciktirmekte, retinol ve ATRA'daki artış telogen fazdan anagen faza geçişi kolaylaştırmaktadır. Yine fare modellerinde RXR reseptörlerinin birçok nükleer reseptörle ve vitamin D reseptörleri (VDR) ile ortaklık yaptığı saptanmıştır. Çok mümkün gözükmesine de ATRA seviyelerindeki azalmanın vitamin D

metabolizmasında ve sinyalizasyonunda değişime yol açtığı, bu azalmış vitamin A'nın diyetle yerine konması ile vitamin D metabolizması ve sinyalizasyonunda düzelme meydana geldiğinden bahsedilmektedir.¹⁸⁶

Rashid ve ark. 2010 yılında yaptıkları başka bir çalışmada vitamin D'nin keratinositlerin proliferasyon ve differansiasyonunda ve saç siklusunda anagen fazı başlatmada VDR 'nin önemli rol oynadıklarını; RXR reseptörlerinde delesyon bulunan farelerin tıpkı VDR'ü olmayan farelere benzer alopesi geliştirdiklerini, RXR-VDR heterodimerizasyonunun postnatal saç siklusu için gerekli olduğunu söylemektedirler. Yine aynı çalışmada oral retinoid kullanımı sırasında yaygın bir şekilde saç dökülmesi görülmesine rağmen, bu mekanizmanın henüz tam olarak anlaşılamadığından bahsetmektedirler.¹⁸⁷

Krause ve ark. tüysüz farelerle, VDR ve RXR mutasyonları bulunan farelerin çeşitli benzerlikler gösterdiğini söylemişler ve tüylenme geni, VDR ve RXR' ünün katagen fazı aktiflemede aynı yolu kullandıklarından bahsetmişlerdir. Yine aynı çalışmada TGF-1, TGF-2, FGF-5, nötrofinler, NT3, NT4, BDNF, p75, ayrıca retinoidler, prolaktin, ve çeşitli kanditelerin örneğin trombospondin 1 ve vanilloid reseptör 1'in katagen fazı indüklediğini gözlemlemişlerdir.¹⁷³

İlaçların saçlar üzerinde birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bunlardan en sık görüleni saç dökülmesi olsa da bunun yanında nadiren renk ve yapı değişiklikleri de görülebilmektedir. Seçkin ve ark. 2009 yılında 70 yaşında psöriazis tedavisi için asitretin kullanan bir hastada tedaviden 6 ay sonra occipital bölgedeki saçlarda siyahlaşma ve kıvırcıklaşma saptamışlardır. Asitretinin bunu kılın iç kök kılıfını etkileyip, keratinizasyonu bozduğu için sebep olabileceğine inanmaktadırlar. Bu şekilde renk ve yapısal değişiklikler daha önce etretinatta da gözlenmiş, ancak izotretinoin ile ilgili böyle bir yan etki bildirilmemiştir.¹⁸⁸ Biz çalışmamızda böyle bir yan etki görmedik.

TrichoScan, verilen tedavilerin plasebo ile karşılaştırılmasında, saç büyümesini teşvik eden farklı maddelerin birbiri ile kıyaslanmasında, AGA ve diğer saç dökülmelerinin belirlenmesinde, çeşitli ilaçların saç üzerine etkilerinin bakılmasında ve lazer tedavilerinin hipertrikozis ve hirsutizm üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde kullanılabilir. Kolay, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. Daha önce ilaçların saç üzerindeki etkilerine bakılmak amacıyla yapılan çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Varolan çalışmalarda da genellikle AGA ile ilişkilidir.

Hoffman'ın TrichoScan ile yaptığı bir çalışmada finasterid tedavisi alan ve almayan AGA hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılarak saç dansitesi, terminal ve vellüs kıl oranları tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiştir. Saç dansitesi ve terminal kıl miktarında finasterid tedavisi alanlarda anlamlı fark saptanmıştır.⁹ Bizim çalışmamızda saç dansitesi ve terminal kıl miktarlarında ilaçtan önce ve sonraki değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Zimber ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erkek tipi kellikte HSC denilen saç uyarıcı bir kompleksin etkin olup olmadığını TrichoScan yöntemi ile değerlendirmiştir. Kompleksin intradermal olarak uygulandığı alanı tedavi başlangıcında, tedavinin 12. ve 52. haftalarında değerlendirmiş, kıl saftı kalınlığında, kalınlığın yoğunluğunda ve terminal kıl yoğunluğunda anlamlı bir artış saptamıştır. Bir yıl sonunda kıl sayısında da anlamlı bir artış gözlemlemiştir. Trichoscan ile hem ilacın AGA' da etkili olabileceğini hemde yöntemin bu karşılaştırmaları yapmakta güvenilir bir tercih olabileceğini vurgulamıştır.¹⁸⁹

Peytavi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada AGA tedavisi için kullanılan topikal %2 minoksidil ve %0.025 alfatradiol solüsyonun etkinliğini TrichoScan yöntemi ile karşılaştırmış, minoxidilin saç dansitesi ve kalınlığında artışa neden olduğunu, alfatradiolün ise bu parametreler üzerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişiklik yapmadığını, ancak saç dökülmesinin yavaşlayarak stabilize olmasında katkısı olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁷⁹

Çalışmamızda sıfırncı ayda anagen oranı %66.7±11.7, telogen oranı %33.2±11.7; üçüncü ay sonunda anagen oranı %68.4±11, telogen oranı %31.5±11 olarak saptandı. Literatürdeki bilgilerde izotretinoinin telogen dayanıklılığında bozulma yaparak telogen effuviuma neden olduğu belirtilmekte, ancak çalışmamızda ilk ve son değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalar da klinik olarak ilacı başladıktan sonra başlayan bir saç dökülmesi tariflemediler. Çalışmamızdan yola çıkarak orta dozlarda ve kısa sürede izotretinoinin saç parametrelerini etkilemediğini, telogen effuviuma yol açmadığını, TrichoScan'ın saç üzerinde ilaç etkilerini değerlendirmede etkin bir yöntem olduğunu saptadık.

Kuck ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kılın büyümesinin miktarını değerlendirmek için TrichoScan, reflectance confocal microscopy (RCM), ve optical coherence tomography (OCT) yöntemlerini karşılaştırmış, üçü arasında en doğru, en iyi ölçüm yapan tekniğin TrichoScan olduğu ifade etmişlerdir.¹⁹⁰

Sonuç olarak akne vulgarisin sistemik tedavisinde kullanılan izotretinoinin yan etkileri iyi bilinmektedir. Bunlardan telogen effuvium az sıklıkta görülen saçlar üzerine olan bir yan etkidir. Ancak ne sıklıkta görüldüğü yada hangi mekanizma ile telogen effuviuma yol açtığı henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda yazılanın aksine bakılan hastalarda telogen effuviuma ve saçlarda incelmeye rastlanmamış, saç parametrelerinde ilacın yaptığı anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Ancak bunu ilacın çok yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılmamasına bağlayabiliriz.

TrichoScan saç dökülmelerinde poliklinik şartlarında uygulanabilen, kolay ve non-invaziv bir yöntem olması yanında, vakit ve emek gerektirmesi, hastaların polikliniğe birden fazla gelme ve bekleme zorunluluğu bunun dezavantajlarını oluşturmaktadır. Belki de bu sebeple TrichoScan ile yapılan çalışma sayısı çok azdır ve yapılan çalışmalarda da karşılaştırma ve ayırıcı tanıyı desteklemede

yetersizlikler vardır. Sonuç olarak bizim çalışmamız saç dökülmesi veya epilasyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkileri dışında, başka bir amaçla kullanılan bir ilacın saç üzerine etkilerine bakmakta yapılmış ilk çalışmadır. Bu bakımdan başka yapılabilecek çalışmalara ışık tutma açısından önemlidir. Retinoidlerin etki mekanizması tam olarak aydınlandıkça, saç üzerindeki rolü de netlik kazanacaktır. Daha yüksek olgu içeren kontrollü çalışmalarla ilacın mukokutanöz yan etkileri ve saç parametreleri üzerine etkisi olup olmadığı daha iyi anlaşılacaktır.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmamızda birinci kuşak bir retinoid olan izotretinoinin kutanöz bir yan etkisi olan telogen effluviumdan yola çıkarak ilacın saç parametreleri üzerine etkisi olup olmadığına baktık. Çalışmamızda saç dökülme şikayeti olmayan 30 tane izotretinoin başlanması planlanan akne vulgaris hastasının tedaviye başlamadan ve tedavinin üçüncü ayı sonundaki saç parametrelerini karşılaştırdık. Yapılan Trichoscan analizlerinde ilk ve ikinci alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların hiçbirinde tedavi sırasında saç dökülme şikayeti gelişmedi. Klinik ve istatistiksel korelasyon eşliğinde izotretinoinin saç parametreleri üzerine etkisi olmadığını saptadık. TrichoScan'ın de ilaçların saç üzerindeki etkilerini göstermede son derece güvenilir bir yöntem olduğu kanısındayız. Ancak bu parametrelerin izotretinoinin daha yüksek dozlarında literatür ışığında değişebileceği görüşündeyiz. Kesin olarak izotretinoinin saç üzerine etkisi olup olmadığını söylemek için daha yüksek olgu sayılı ve değişken dozlarda ilacın kullanıldığı ileri çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. . Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. 7th ed. New York: McGraw Hill. 2008;690-703.
- [2] Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier. 2008: 495-508.
- [3] Katsambas A, Papakonstantinou A: Acne: systemic treatment. Clinics in dermatology 2004, 22:412-8.
- [4] Montagna W, Parakkal FP. The structure and function of the skin. New York: Academic Press, 1974.
- [5] Katsambas A, Dessinioti C: New and emerging treatments in dermatology: acne. Dermatologic therapy 2008, 21:86-95.
- [6] Camacho-Martinez FM: Hair loss in women. Seminars in cutaneous medicine and surgery 2009, 28:19-32.
- [7] Saraogi PP, Dhurat RS: Automated Digital Image Analysis (TrichoScan(R)) for Human Hair Growth Analysis: Ease versus Errors. International journal of trichology 2010, 2:5-13.
- [8] Gassmueller J, Rowold E, Frase T, Hughes-Formella B: Validation of TrichoScan technology as a fully-automated tool for evaluation of hair growth parameters. European journal of dermatology : EJD 2009, 19:224-31.
- [9] Hoffmann R: TrichoScan: a novel tool for the analysis of hair growth in vivo. The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research 2003, 8:109-15.
- [10] Goolamali SK, Andison AC: The origin and use of the word "acne". The British journal of dermatology 1977, 96:291-4.
- [11] Waisman M: Concepts of acne of the British school of dermatology prior to 1860. International journal of dermatology 1983, 22:126-9.
- [12] Tom WL, Friedlander SF: Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. Clinical pediatrics 2008, 47:639-51.
- [13] Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al: The prevalence of acne in adults 20 years and older. Journal of the American Academy of Dermatology 2008, 58:56-9.
- [14] Shalita AR: Acne: clinical presentations. Clinics in dermatology 2004, 22:385-6.
- [15] Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ: Prevalence of facial acne in adults. Journal of the American Academy of Dermatology 1999, 41:577-80.
- [16] Savaşkan H. Yağ bezi hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T. Editörler. Dermatoloji. İstanbul: Anka Ofset A.Ş. 1985; 504-8.

- [17] Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G: Pathophysiology of acne. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2007, 5:316-23.
- [18] Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi. Uzmanlık tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 1993
- [19] Jappe U: Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta dermato-venereologica* 2003, 83:241-8.
- [20] Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemeny L: The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003, 206:96-105.
- [21] Toyoda M, Morohashi M: Pathogenesis of acne. *Medical electron microscopy : official journal of the Clinical Electron Microscopy Society of Japan* 2001, 34:29-40.
- [22] Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A: Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clinics in dermatology* 2004, 22:367-74.
- [23] Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI: Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *The British journal of dermatology* 2000, 142:1084-91.
- [24] Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E: Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and P. acnes GroEL. *The British journal of dermatology* 2004, 150:421-8.
- [25] Anttila HS, Reitamo S, Saurat JH: Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *The British journal of dermatology* 1992, 127:585-8.
- [26] Guy R, Kealey T: Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998, 196:32-7.
- [27] Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ: Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *The Journal of investigative dermatology* 1992, 98:895-901.
- [28] Forssman T: Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. *Current problems in dermatology* 1995, 22:91-7.
- [29] Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *Journal of medical microbiology* 1985, 20:11-6.
- [30] Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ: Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology* 1998, 196:86-8.
- [31] Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *The Journal of investigative dermatology* 2003, 121:20-7.
- [32] Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT: The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. *The Journal of investigative dermatology* 1985, 84:410-2.
- [33] Logan AC: Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *The British journal of dermatology* 2008, 158:201-2.
- [34] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS: Essential fatty acids and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1986, 14:221-5.

- [35] Motoyoshi K: Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *The British journal of dermatology* 1983, 109:191-8.
- [36] Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C: An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-endocrinology* 2011, 3:41-9.
- [37] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS: Skin lipids: an update. *The Journal of investigative dermatology* 1987, 88:2s-6s.
- [38] Ramasastry P, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS: Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *The Journal of investigative dermatology* 1970, 54:139-44.
- [39] Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS: Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. *The Journal of investigative dermatology* 1970, 54:240-7.
- [40] Zouboulis CC: Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology* 2004, 22:360-6.
- [41] Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol.* 1992;11:100-5.
- [42] Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ: The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *Journal of dermatological science* 2008, 50:41-52.
- [43] Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M: Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *The Journal of investigative dermatology* 2006, 126:2430-7.
- [44] Ottaviani M, Camera E, Picardo M: Lipid mediators in acne. *Mediators of inflammation* 2010, 2010.
- [45] Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC: Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment? *Drugs* 2005, 65:1919-34.
- [46] Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP, Stimmel JB, Leesnitzer LM, Yang P, et al: Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipoygenase inhibitors. *The Biochemical journal* 2002, 366:901-10.
- [47] Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T: The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea, seborrhea and acne. *Archives of dermatological research* 2008, 300:397-413.
- [48] Russell LE, Harrison WJ, Bahta AW, Zouboulis CC, Burrin JM, Philpott MP: Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Experimental dermatology* 2007, 16:844-52.
- [49] Hong I, Lee MH, Na TY, Zouboulis CC, Lee MO: LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *The Journal of investigative dermatology* 2008, 128:1266-72.
- [50] Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Muller SM: Expression of retinoid-X receptors (-alpha,-beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma) in normal human skin: an immunohistological evaluation. *The Histochemical journal* 1997, 29:127-33.
- [51] Tsukada M, Schroder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al: 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *The Journal of investigative dermatology* 2000, 115:321-7.

- [52] Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, Xia LQ, Schiller S, Gollnick H, et al: Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *The Journal of investigative dermatology* 1991, 96:792-7.
- [53] Kramer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J: Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2009, 113:9-16.
- [54] Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al: Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *The Journal of investigative dermatology* 1993, 100:663-6.
- [55] Randall VA, Ebling FJ: Is the metabolism of testosterone to 5 alpha-dihydrotestosterone required for androgen action in the skin? *The British journal of dermatology* 1982, 107 Suppl 23:47-53.
- [56] Sansone G, Reisner RM: Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin--a possible pathogenic factor in acne. *The Journal of investigative dermatology* 1971, 56:366-72.
- [57] Loveckova Y, Havlikova I: A microbiological approach to acne vulgaris. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 2002, 146:29-32.
- [58] Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N: Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998, 196:43-6.
- [59] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J: Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Archives of dermatology* 1994, 130:308-14.
- [60] Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P: The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1993, 76:524-8.
- [61] Thiboutot D: Regulation of human sebaceous glands. *The Journal of investigative dermatology* 2004, 123:1-12.
- [62] Burton JL, Libman LJ, Cunliffe WJ, Wilkinson R, Hall R, Shuster S: Sebum excretion in acromegaly. *British medical journal* 1972, 1:406-8.
- [63] Deplewski D, Rosenfield RL: Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999, 140:4089-94.
- [64] Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC: Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2007, 39:166-70.
- [65] Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al: Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002, 99:7148-53.
- [66] Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC: Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *The British journal of dermatology* 2009, 160:345-52.

- [67] Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al: Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *The Journal of investigative dermatology* 2001, 117:1120-5.
- [68] Farrar MD, Ingham E: Acne: inflammation. *Clinics in dermatology* 2004, 22:380-4.
- [69] Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ: The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *The British journal of dermatology* 1988, 118:203-8.
- [70] Philpott MP: Defensins and acne. *Molecular immunology* 2003, 40:457-62.
- [71] Webster GF: Inflammatory acne. *International journal of dermatology* 1990, 29:313-7.
- [72] Dessinioti C, Katsambas AD: The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology* 2010, 28:2-7.
- [73] Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Journal of immunology* 2002, 169:1535-41.
- [74] Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al: Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *The British journal of dermatology* 2005, 153:1105-13.
- [75] Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B: Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Archives of dermatological research* 2007, 299:441-7.
- [76] Sahdo B, Sarndahl E, Elgh F, Soderquist B: *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 2012.
- [77] Farrar MD, Ingham E, Holland KT: Heat shock proteins and inflammatory acne vulgaris: molecular cloning, overexpression and purification of a *propionibacterium acnes* GroEL and DnaK homologue. *FEMS microbiology letters* 2000, 191:183-6.
- [78] Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD 3 (+), CD 4 (+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi. *Uzmanlık tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2007.*
- [79] Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE: Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *The Journal of investigative dermatology* 1999, 113:1011-20.
- [80] Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cuncliffe WJ: Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *The British journal of dermatology* 2004, 150:72-81.
- [81] Puhvel SM, Sakamoto M: Cytotoxin production by comedonal bacteria (*Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum* and *Staphylococcus epidermidis*). *The Journal of investigative dermatology* 1980, 74:36-9.
- [82] Webster GF, Leyden JJ: Characterization of serum-independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by *Propionibacterium acnes*. *Inflammation* 1980, 4:261-9.
- [83] Norris JF, Cuncliffe WJ: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *The British journal of dermatology* 1988, 118:651-9.
- [84] Holland DB, Jeremy AH: The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2005, 24:79-83.

- [85] Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al: A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infection and immunity* 2005, 73:4512-21.
- [86] Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, et al: Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology* 2006, 213:266.
- [87] Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC: Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *Journal of molecular medicine* 2006, 84:75-87.
- [88] Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al: A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Archives of dermatology* 2003, 139:668-70.
- [89] Basak PY, Gultekin F, Kilinc I: The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *The Journal of dermatology* 2001, 28:123-7.
- [90] Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E: Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Experimental dermatology* 1998, 7:191-7.
- [91] Ganceviciene R, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC: Psoriasin and follicular hyperkeratinization in acne comedones. *Dermatology* 2006, 213:270-2.
- [92] Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *The Journal of investigative dermatology* 2005, 124:931-8.
- [93] Raj PA, Dentino AR: Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS microbiology letters* 2002, 206:9-18.
- [94] Diamond G, Russell JP, Bevins CL: Inducible expression of an antibiotic peptide gene in lipopolysaccharide-challenged tracheal epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996, 93:5156-60.
- [95] Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM: A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997, 387:861.
- [96] Stolzenberg ED, Anderson GM, Ackermann MR, Whitlock RH, Zasloff M: Epithelial antibiotic induced in states of disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997, 94:8686-90.
- [97] Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM: Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *The Journal of investigative dermatology* 2010, 130:985-94.
- [98] Liu AY, Destoumieux D, Wong AV, Park CH, Valore EV, Liu L, et al: Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *The Journal of investigative dermatology* 2002, 118:275-81.
- [99] Liu L, Roberts AA, Ganz T: By IL-1 signaling, monocyte-derived cells dramatically enhance the epidermal antimicrobial response to lipopolysaccharide. *Journal of immunology* 2003, 170:575-80.
- [100] Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Selleri S, Sommariva M, Sfondrini L, et al: Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of skin epithelium by induction of beta-defensin 2 via TLR2 and TLR4. *Journal of immunology* 2008, 181:2103-10.

- [101] Ganz T: Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nature reviews Immunology* 2003, 3:710-20.
- [102] Kolls JK, McCray PB, Jr., Chan YR: Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nature reviews Immunology* 2008, 8:829-35.
- [103] Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, Chen Q, Buffo MJ, Shogan J, et al: Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999, 286:525-8.
- [104] Niyonsaba F, Ogawa H, Nagaoka I: Human beta-defensin-2 functions as a chemotactic agent for tumour necrosis factor-alpha-treated human neutrophils. *Immunology* 2004, 111:273-81.
- [105] Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM: Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990, 61:1329-37.
- [106] Sun TT, Cotsarelis G, Lavker RM: Hair follicular stem cells: the bulge-activation hypothesis. *The Journal of investigative dermatology* 1991, 96:77S-8S.
- [107] Rochat A, Kobayashi K, Barrandon Y: Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis. *Cell* 1994, 76:1063-73.
- [108] Hollox EJ, Armour JA, Barber JC: Extensive normal copy number variation of a beta-defensin antimicrobial-gene cluster. *American journal of human genetics* 2003, 73:591-600.
- [109] Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A: The effect of the menstrual cycle on acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001, 45:957-60.
- [110] Shaw JC: Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000, 43:498-502.
- [111] Burton JL, Cartlidge M, Shuster S: Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta dermato-venereologica* 1973, 53:81-4.
- [112] Fisher DA: Desideratum dermatologicum--cause and control of premenstrual acne flare. *International journal of dermatology* 2000, 39:334-6.
- [113] Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR: Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010, 63:124-41.
- [114] Cordain L, Eades MR, Eades MD: Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comparative biochemistry and physiology Part A, Molecular & integrative physiology* 2003, 136:95-112.
- [115] Liu S, Willett WC: Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Current atherosclerosis reports* 2002, 4:454-61.
- [116] Kamminer MS, Gilchrist BA: The many faces of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995, 32:S6-14.
- [117] Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al: The epidemiology of adolescent acne in North East China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2010, 24:953-7.
- [118] Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC: Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *The Journal of investigative dermatology* 2009, 129:2136-41.

- [119] Taylor M, Gonzalez M, Porter R: Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *European journal of dermatology* : EJD 2011, 21:323-33.
- [120] Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al: Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *European journal of dermatology* : EJD 2004, 14:4-12.
- [121] Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J: Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *The British journal of dermatology* 2001, 145:100-4.
- [122] Witkowski JA, Parish LC: The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clinics in dermatology* 2004, 22:394-7.
- [123] Adityan B, Kumari R, Thappa DM: Scoring systems in acne vulgaris. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2009, 75:323-6.
- [124] Jansen T, Plewig G: Acne fulminans. *International journal of dermatology* 1998, 37:254-7.
- [125] Tan BB, Lear JT, Smith AG: Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clinical and experimental dermatology* 1997, 22:26-7.
- [126] Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT: A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 1997, 72:611-5.
- [127] Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, et al: Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human molecular genetics* 2002, 11:961-9.
- [128] Yeon HB, Lindor NM, Seidman JG, Seidman CE: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. *American journal of human genetics* 2000, 66:1443-8.
- [129] Tosti A, Guerra L, Bettoli V, Bonelli U: Solid facial edema as a complication of acne vulgaris in twins. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987, 17:843-4.
- [130] Jungfer B, Jansen T, Przybilla B, Plewig G: Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology* 1993, 187:34-7.
- [131] Gupta MA, Gupta AK: Psychodermatology: an update. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996, 34:1030-46.
- [132] Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ: Sebum excretion rates in mothers and neonates. *The British journal of dermatology* 2000, 142:110-1.
- [133] Lucky AW: A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology* 1998, 196:95-7.
- [134] Arbogast KD, Braddock SW, Lamberty LF, Sawka AR: Treatment of infantile cystic acne with oral isotretinoin: a case report. *Pediatric dermatology* 1991, 8:166-8.
- [135] Thiboutot DM, Nelson AM: Biology of sebaceous glands. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill. 2008;687-690.
- [136] Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C: A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990, 23:77-81.
- [137] Antanov M. Akne. In: Aydemir EH, editors. *Andrew's Deri Hastalıkları*. 1.th ed. İstanbul, 2008; 13: 231-250.

- [138] Kim RH, Armstrong AW: Current state of acne treatment: highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. *Dermatology online journal* 2011, 17:2.
- [139] Gollnick HP, Krautheim A: Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003, 206:29-36.
- [140] Krautheim A, Gollnick HP: Acne: topical treatment. *Clinics in dermatology* 2004, 22:398-407.
- [141] Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003, 49:S211-7.
- [142] Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD: Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clinics in dermatology* 2004, 22:408-11.
- [143] Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC: Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2001, 15 Suppl 3:5-12.
- [144] Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ: The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *The British journal of dermatology* 1996, 134:107-13.
- [145] Worret WI, Fluhr JW: [Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2006, 4:293-300.
- [146] Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y: Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *Journal of dermatological science* 2006, 42:91-9.
- [147] Akhavan A, Bershad S: Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *American journal of clinical dermatology* 2003, 4:473-92.
- [148] Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N: Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *Journal of dermatological science* 2009, 56:106-12.
- [149] Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al: United States/Canada Dapsone Gel Study G: Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007, 56:439 e1-10.
- [150] Hurley HJ, Shelley WB: Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner* 1978, 22:696-703.
- [151] Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, Powala C, Ashley R: Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Archives of dermatology* 2003, 139:459-64.
- [152] Gardner KJ, Eady EA, Cove JH, Taylor JP, Cunliffe WJ: Comparison of serum antibiotic levels in acne patients receiving the standard or a modified release formulation of minocycline hydrochloride. *Clinical and experimental dermatology* 1997, 22:72-6.
- [153] Sardana K, Sehgal VN: Retinoids: fascinating up-and-coming scenario. *The Journal of dermatology* 2003, 30:355-80.

- [154] Ortonne JP: Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology* 1997, 195 Suppl 1:34-7; discussion 8-40.
- [155] White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik G: Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Archives of dermatology* 1998, 134:376-8.
- [156] Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001, 45:S150-7.
- [157] Hanson N, Leachman S: Safety issues in isotretinoin therapy. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2001, 20:166-83.
- [158] Kulaç M, Kahraman A, Karaca Ş, Serteser M: The effect of isotretinoin on biotidinase activity. *Turkderm.* 2007; 41: 90-2.
- [159] Woo SH, Park JH, Kye YC: Resurfacing of different types of facial acne scar with short-pulsed, variable-pulsed, and dual-mode Er:YAG laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2004, 30:488-93.
- [160] Jeong JT, Kye YC: Resurfacing of pitted facial acne scars with a long-pulsed Er:YAG laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2001, 27:107-10.
- [161] Kutlubay Z, Gokdemir G: Treatment of atrophic facial acne scars with the Er:YAG laser: a Turkish experience. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* 2010, 12:65-72.
- [162] Jordan RE, Cummins CL, Burls AJ, Seukeran DC: Laser resurfacing for facial acne scars. *Cochrane database of systematic reviews* 2001:CD001866.
- [163] Alam M, Dover JS: Treatment of acne scarring. *Skin therapy letter* 2006, 11:7-9.
- [164] Tay YK, Kwok C: Minimally ablative erbium:YAG laser resurfacing of facial atrophic acne scars in Asian skin: a pilot study. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2008, 34:681-5.
- [165] Jacobson D, Bass LS, VanderKam V, Achauer BM: Carbon dioxide and ER:YAG laser resurfacing. *Results. Clinics in plastic surgery* 2000, 27:241-50.
- [166] Jeong JT, Park JH, Kye YC: Resurfacing of pitted facial acne scars using Er:YAG laser with ablation and coagulation mode. *Aesthetic plastic surgery* 2003, 27:130-4.
- [167] Trelles MA, Mordon S, Benitez V, Levy JL: Er:YAG laser resurfacing using combined ablation and coagulation modes. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2001, 27:727-34.
- [168] Kutlubay Z, Engin B, Yardımcı G, Serdaroğlu S. The Effectiveness of Er:YAG Laser On Acne Scars: A Cerrahpaşa Experience. *Dermatol.*2011; 2: 277-288.
- [169] Aksoy G. Akne vulgariste doksisisiklin ve isotretinoin tedavilerinin kutanöz human beta defensin 1 ve 2 düzeylerine etkisi. *Uzmanlık tezi. Ankara Gazi Üni.* 2012.
- [170] Paus R, Cotsarelis G: The biology of hair follicles. *The New England journal of medicine* 1999, 341:491-7.
- [171] Berker DAR, Messenger AG, Sinclair RD (2004). Disorders of Hair, *Rook's Textbook of Dermatology.* Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, 7th Ed. Oxford, Blackwell Science Ltd, 63: 1–120

- [172] McElwee KJ, Sinclair R (2008). Hair physiology and its disorders, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. Common skin conditions and disorders*, 5: 163–171.
- [173] Krause K, Foitzik K: Biology of the hair follicle: the basics. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2006, 25:2-10.
- [174] Serdaroğlu S, Oğuz O. Saç Hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL editörler. *Dermatoloji* 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008. 1295-1344.
- [175] Cotsarelis G, Botchkarev V. Biology of hair follicles. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. 7th ed. New York, The McGraw-Hill. 2008; 84:739-749.
- [176] Yazıcı Z. Deri eklerinin hastalıkları. In: Aydemir EH, editors. *Andrew's Deri Hastalıkları*. 1.th ed. İstanbul, 2008; 33:749-793.
- [177] Kuenzli S, Saurat JH. The Retinoids. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. 7.th ed. New York, McGraw-Hill. 2008; 229:2181-2186.
- [178] Headington JT: Telogen effluvium. New concepts and review. *Archives of dermatology* 1993, 129:356-63.
- [179] Hillmann K, Blume-Peytavi U: Diagnosis of hair disorders. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2009, 28:33-8.
- [180] Hoffmann R: TrichoScan, a GCP-validated tool to measure hair growth. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2008, 22:132-4; author reply 4-5.
- [181] Van Neste D, Trueb RM: Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2006, 20:578-83.
- [182] Hoffmann R: TrichoScan: combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *European journal of dermatology : EJD* 2001, 11:362-8.
- [183] Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Begovic B: TrichoScan as a method to determine hair root pattern in patients with scalp psoriasis. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC* 2010, 18:146-50.
- [184] Brecher AR, Orlow SJ: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003, 49:171-82; quiz 83-6.
- [185] Chave TA, Mortimer NJ, Hutchinson PE: Agranulocytosis and total scalp alopecia following acitretin. *The British journal of dermatology* 2003, 148:1063-4.
- [186] Everts HB: Endogenous retinoids in the hair follicle and sebaceous gland. *Biochimica et biophysica acta* 2012, 1821:222-9.
- [187] Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P: Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatology online journal* 2010, 16:3.
- [188] Seckin D, Yildiz A: Repigmentation and curling of hair after acitretin therapy. *The Australasian journal of dermatology* 2009, 50:214-6.
- [189] Zimmer MP, Ziering C, Zeigler F, Hubka M, Mansbridge JN, Baumgartner M, et al: Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase 1 clinical trial. *Journal of drugs in dermatology : JDD* 2011, 10:1308-12.

- [190] Kuck M, Schanzer S, Ulrich M, Garcia Bartels N, Meinke MC, Fluhr J, et al: Analysis of the efficiency of hair removal by different optical methods: comparison of Trichoscan, reflectance confocal microscopy, and optical coherence tomography. *Journal of biomedical optics* 2012, 17:101504.

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İzotretinoin Kullanımının Saç Döngüsü Üzerine Etkisi

Dr. Zeynep Gizem Kaya İslamoğlu

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ KONYA, 2013

Akne vulgaris pilosebace ünitenin sık görülen, kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Sıklıkla puberte döneminde başlayıp, 20-25 yaşlarında gerilemeye başlar. Etyopatogenezinde artmış sebum üretimi, anormal keratinizasyon, inflamasyon ve bakteriyel kolonizasyon rol alır.

Oral izotretinoin şiddetli hastalık durumunda erken dönemde kullanıldığında en etkin tedavi yöntemidir. Ancak teratojenite ve diğer yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. İzotretinoinin yan etkileri iyi bilinmektedir ve bunlardan en sık görüleni mukokutanöz etkilerdir. Birçok ilaç tedavisi sırasında telogen effluviuma neden olabilmektedir. Retinoidler saçlarda telogen effluvium ve incelmeye neden olurlar ancak ilacın tam olarak hangi mekanizma ile buna yol açtığı anlaşılamamıştır. İzotretinoinin saç üzerine benzer yan etkileri diğer retinoidlere göre daha az rapor edilmiş olsa da bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda izotretinoinin saç parametreleri üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık. Yaş ortalamaları 22 olan 19 bayan, 11 adet erkek gönüllü hastanın izotretinoin tedavisi öncesi ve tedavinin 3. ayı sonunda videodermatoskop üzerine kurulmuş olan TrichoScan programı ile saç parametrelerine bakıldı. Bu iki analiz değerleri "Eşleştirilmiş İki Grup Arasındaki Farkların Testi (Paired-Samples t testi)" ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak ilacı kullanmadan ve kullandıktan sonra alınan değerler arasında fark saptanmadı.

Bu sonuçlar ışığında ilacın kısa sürede ve çok yüksek dozlar kullanılmadığında saç üzerine etkisi olmadığını, ancak diğer mukokutanöz yan etkilerin literatürdekilere benzer oranda görüldüğünü, TrichoScan'ın ilaçların saç üzerindeki etkilerini incelemede etkin ve kolay bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: akne vulgaris; izotretinoin; saç; trichoscan

SUMMARY

EFFECT OF ISOTRETINOIN ON THE HAIR CYCLE

Acne vulgaris is a chronic, inflammatory and frequently-seen disease of pilosebaceunit. It frequently starts in puberty period, and starts to regress in 20th – 25th ages. Increased sebum creation, abnormal keratinization, inflammation and bacterial colonization play roles in its etiopathogenesis. Oral isotretinoin is the most effective treatment method in severe disease case when it is used in early period. But due to teratogenicity and its other adverse effects, its usage is limited. Isotretinoin's adverse effects are well-known, and the most frequent one of them is muco-cutaneous effect. Many medicines may lead telogen effluvium during treatment. Retinoids lead telogen effluvium and thinning in hairs, but the mechanism in which the medicine creates those effects has not been understood at all. Although similar adverse effects of isotretinoin on hairs has been reported less than those of other retinoids, there is no study conducted in this matter. In our study, we examined whether isotretinoin has effect on hair parameters or not. Hair parameters of 30 volunteer patients with mean age of 22 (19 females and 11 males) were examined via TrichoScan software downloaded on video-dermatoscope before the isotretinoin treatment and at the end of 3rd treatment month. The values of those 2 analyses were compared via Paired-Samples t test. No statistical difference was detected between before usage of medicine and after usage of medicine.

Under the light of those results; we can express that the medicine has no effect on hairs unless it is used in overdose in short period, but other muco-cutaneous effects were seen in rate similar with in literature, and that TrichoScan is an efficient and easy-to-use method for examining the effects of medicines on hairs.

Key Words: acne vulgaris; isotretinoin; hair; trichoscan

EKLER: EK A. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Size uygulanacak olan işlem çalışma amacı ile yapılmaktadır.Çalışmaya 40 hasta alınması planlanmıştır.Çalışmada izotretinoin(sivilce ilacı) kullanması planlanan hastalarda ilacın saç üzerindeki etkilerine bakılması amaçlanmaktadır.Tedaviniz için verilecek ilaç hakkında bilgileri içeren broşür ve gerekli bilgi tarafımda zaten verilmiştir. Yine de kısaca kullanacağınız ilaç; A vitamini türevi bir ilaçtır.Diğer ilaçların pek çoğunda olduğu gibi teratojen etkiye sahiptir.Bu nedenle **hamile bayanların** ilacı kullanmaması gerekmektedir.Doğurganlık çağındaki bayanların ise ilaca başlamadan önce gebelik testi yaptırmaları, tedaviye başlamadan 1 ay önce ve tedavi sonrasında 1 ay boyunca uygun doğum kontrol yöntemini kullanmaları gerekmektedir.Bu olumsuz etkiler erkek hastalar için geçerli değildir.Yine **emziren bayanların** tedavi süresince ve tedavi sonrası 1 ay boyunca emzirmemeleri önerilmektedir.Kadın ve erkek herhangi bir hastanın tedavi süresince ve tedaviden sonraki ilk 1 ayda kan bağışında bulunmaması gerekmektedir.Tarafımda tedavi süresince ve tedaviye başlamadan önce sizden kan tahlilleri istenecektir.İlaç diğer A vitamini içeren ilaçlarla ve tetrasiklin grubu antibiyotiklerle birlikte kullanılmamalıdır.Tedavi sırasında en sık karşılaşacağınız yan etki **kuruluktur**. Bunun dışında burun kanaması,saç dökülmesi, bayanlarda adet düzensizliği, kas - eklem ağrıları, gözlerde yanma-batma,güneş hassasiyeti,kaşıntılı döküntüler,depresyon ve davranış bozuklukları,baş ağrısı, tüylenme,ciltte lekelenme gibi diğer yan etkiler de görülebilmektedir.

Saçınızın incelenmesi sırasında uygulanacak işlemde karşılaşılabileceğiniz herhangi bir risk yada acı yoktur.Saçlı derinizin herhangi bir kısmından yaklaşık 3cm'lik bir alan tıraşlanarak TrichoScan cihazı tutularak saçınız tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı sonunda analize edilecektir.Saçınız poliklinikte bakılacak, yurtdışında veya başka bir yerde biyolojik materyaliniz kullanılmayacaktır.

Araştırmaya katılım gönüllüdür ve hastalar tedaviye katılmak istemedikleri takdirde tedavi sürecinde bir değişiklik olmayacak, takipleri aynı şekilde sürdürülecektir. Araştırmaya katılanlar istedikleri zaman araştırmadan çekilebileceklerdir. Araştırmacı gereği halinde araştırmaya katılanları çalışma dışında bırakabilir.Bu durum ilacın herhangi bir nedenle bırakılmasıdır.

Sizin tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır, ancak bu formu imzalamanız ile söz konusu erişime izin vermiş olacağınız; ancak kimliğinizin gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı,araştırma sonuçları yayımlansa dahi kimliğinizin duyurulmayacağını taahhüt ederiz.

Araştırma hakkında veya herhangi bir advers olay durumunda **yazılan numaramla** 24 saat iletişime geçebilirsiniz.(0506 691 00 47)

Araştırmaya gönüllü katılan kişilere bilgi veren formu okudum. Yapılacak işlemle ve kullanılacak ilaçla ilgili sözlü ve yazılı açıklamada bulunuldu. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Alınan biyolojik materyalimin;

Sadece bu çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

Hiçbir şekilde kullanılmasına izin vermiyorum.

Sorumlu Araş:H.Cevdet Altınyazar

Hasta Ad,Soyad,Tarih,İmza:

Yardımcı Araş:Z.Gizem Kaya İslamoğlu

ÖZGEÇMİŞ

08/ 06/1984 tarihinde İzmit' te doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Konya' da tamamladım. 2002 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2008 yılında mezun oldum. Devlet Hizmet Yükümlülüğü ataması ile Konya Kulu Kozanlı Sağlık Ocağı'na atandım. 3 aylık çalışma hayatımdan sonra 2009 Nisan TUS sınavında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünü kazandım. Halen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünde dermatoloji asistanı olarak görev yapmaktayım. Yabancı dilim İngilizcedir. Evliyim.