



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ KILINÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM

ADYAMAN 2019



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ KILINÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM

ADYAMAN 2019

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM danışmanlığında Dr. Esmâ KILINÇ tarafından yapılan “İsotretinoin Tedavisi Yapılan Akne Vulgarisli Hastalarda Serum D Vitamin Düzeyi” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.gün.../ay.../yıl.

**Prof. Dr.
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı**

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan, sağladığı çalışma ortamıyla eğitimime katkıda bulunan, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıŐmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, çalışma ahlakıyla bizlere örnek olan, kendisini tanıma ve çalışma fırsatı bulduğum için çok Őanslı hissettiğim ve daima saygıyla hatırlayacağım Prof.Dr.İbrahim KÖKÇAM' a,

Eđitimim süresince benden desteğini esirgemeyen sevgili eŐime, her koŐulda desteklerini hissettiğim, en büyük eğitimi kendilerinden aldığım, bir insanın sahip olabileceği en iyi aile oldukları için anneme, babama, kardeŐlerime

İten teŐekkürlerimle, saygılarımla

Dr.Esma KILINÇ

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Akne Vulgariste Epidemiyoloji	2
2.2.Akne Vulgariste Etyopatogenez	2
2.2.1.Artmış sebum üretimi:	3
2.2.2. İnfrainfundibular Keratinizasyon (kapalı ve açık komedonlar):	4
2.2.3. Folikülün Bakteriyel Kolonizasyonu ve İnflamasyon:	6
2.2.4.Akne Vulgaris ve Endokrin Sistem:.....	8
2.2.5.Akne Vulgaris GelişimindeRol Oynayan Diğer Faktörler	10
2.3.Akne Klinik Özellikler	11
2.3.1.Akne Varyantları	11
2.3.2.Akne Vulgaris Tanısı ve Lezyon Tipleri:	12
2.3.3. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı.....	15
2.3.4.Akne Vulgariste Derecelendirme ve Sınıflama.....	16
2.4. Akne Vulgariste Tedavi.....	17
2.4.1.Akne Vulgariste Topikal Tedaviler.....	17
2.4.1.1.Topikal Benzoil Peroksit	18
2.4.1.2.Topikal Retinoidler	18
2.4.1.3.Topikal Antibiyotikler	20
2.4.1.4.Diğer Topikal Akne Tedavileri	21
2.4.2.Akne Vulgariste Sistemik Tedaviler	22

2.4.2.1. Antibiyotikler	22
2.4.3. Akne Vulgariste Hormonal Tedavi	24
2.4.3.1. Androjen Reseptörü Blokerleri	25
2.4.3.2. Adrenal Androjen Üretim İnhibitörleri	26
2.4.3.3. Ovaryan Androjen Üretim İnhibitörleri.....	26
2.4.3.4. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Agonistleri	27
2.4.3.5. Metformin Tedavisi.....	27
2.4.4. Akne Vulgariste İzotretinoin Tedavisi	27
2.5. Vitamin D	30
2.5.1. Vitamin D'nin Sentez ve Metabolizma.....	30
2.5.2. Vitamin D'nin Klinik Fonksiyonları	32
2.5.3. Vitamin D Eksikliğine Tedavi Yaklaşımı.....	32
2.5.4. Vitamin D Metabolizması Üzerine İlaçların Etkisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	36
3.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ.....	37
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

25(OH)D	:25-Hidroksivitamin D
5-LOX	:5-Lipoksijenaz
AA	:Ararşidonik Asit
ACTH	:Adrenokortikotropik Aormon
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AP-1	:Aktivatör Protein-1
AST	:Aspartat Aminotransferaz
AV	:Akne Vulgaris
BPO	:Benzoil Peroksit
Ca	:Kalsiyum
COX-2	:Siklo-Oksijenaz-2
CRH	:Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:Dehidroepiandrosteron Sulfat
DHT	:Dihidrottestosteron
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
ER	:Östrojen Reseptörü
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
GH	:Büyüme Hormonu
GİS	:Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	:Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GnRH	:Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
IgE	:İmmüoglobülin E
IGF	:İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	:İnterlökin
LH	:Luteinizan Hormon
NF-kB	:Nükleer Faktör Kappa B
OKS	:Kombine Oral Kontraseptif
P	:Fosfor
P. Acnes	:Propionibacterium Acnes
PGE2	:Prostaglandin E2
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
PPAR	:Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörreseptörü
PTH	:Paratroid Hormonu
PXR	:Pregnan X Reseptörü
RAR	:Retinoik Asit Reseptörü
Rrna	:Ribosomal RNA
RXR	:Retinoik Asit X Reseptörleri
SHBG	:Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SPA	:Siproteron Asetat

TG	:Trigliserit
Th	:Yardımcı T Hücresi
TLR	:Toll Benzeri Reseptör
TNF- α	:Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TSH	:Tiroid Uyarıcı Hormon
UV	.Ultraviyole
VD	:Vitamin D
VDR	:Vitamin D Reseptörü
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Piloseböz birim ve yapısı.....	3
Şekil.2 Akne oluşum mekanizması ve inflamatuvar kaskad.....	8
Resim 1.Açık ve kapalı komedonlardan oluşan inflamatuvar olmayan akne lezyonları.....	13
Resim 2.Komedon ve az sayıda papül ve püstül ile hafif inflamatuvar akne lezyonları.	13
Resim 3. Komedon, birkaç papül ve püstül ve birkaç nodül ile orta derecede inflamatuvar akne lezyonları.....	14
Resim 4. Komedonlu şiddetli inflamatuvar akne lezyonları, birkaç papül ve püstül, çoklu nodül ve skar.	14
Şekil 3. Tüm Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı	39
Şekil 4. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı	40
Şekil 5. Kontrol ve Hasta (Tedavi Öncesi) Gruplarının 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin Karşılaştırılması	41
Şekil 6. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası 25-Hidroksivitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
Şekil 7. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Parathormon Düzeylerinin Karşılaştırılması	43
Şekil 8. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalsiyum (Ca) Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
Şekil 9. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Fosfor (P) Düzeylerinin Karşılaştırılması	44
Şekil 10. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Aspartat Transaminaz (AST) Düzeylerinin Karşılaştırılması	45
Şekil 11. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Alanin Transaminaz (ALT) Düzeylerinin Karşılaştırılması	45
Şekil 12. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Trigliserit (TG) Düzeylerinin Karşılaştırılması	46
Şekil 13. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Total Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması	46

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnflamatuar Lezyonların Şiddetine Göre Global Akne Sınıflandırma.....	17
Tablo 2 Kontrol ve Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	40
Tablo 3.Kontrol ve Hasta Grubunun Laboratuar Özellikleri	41
Tablo 4. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrasına Göre Laboratuar Özellikleri.....	42



ÖZET

Amaç: Akne vulgaris, ergenlerin% 85'ini etkileyen; yüz göğüs ve sırt yerleşimli pilosebözünit hastalığıdır. Son yirmi yılda, oldukça etkili bir ilaç olan retinoidlerin keşfi, akne vulgaris tedavisini dramatik bir şekilde geliştirmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalarda retinoik asitler ile D vitamini metabolizması arasında etkileşimler olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda akne vulgaris nedeniyle izotretinoin kullanan hastalarda izotretinoin ve vitamin D düzeyi ile ilişkisi değerlendirilip kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya, Eylül 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniği'ne akne vulgaris nedenli başvuran, 0.5-1 mg/kg/gün dozlarında izotretinoin tedavisi başlanan hastalar ve sağlıklı gönüllüler alındı. Çalışmamız 100 sağlıklı birey ve 100 akne vulgaris hastası olmak üzere toplam 200 birey üzerinden yürüdü. Akne vulgarisli hastaların izotretinoin tedavisi öncesi ve tedavi sonrası ikinci aydaki laboratuvar verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda, hasta(tedavi öncesi) ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu. Akne vulgaris hastalarının tedavi sonrası 2.aydaki vitamin D düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Akne vulgaris hastalarının vitamin D ortalamaları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi ortalamaları benzerdi.

Sonuç: İzotretinoin tedavisi, vitamin D seviyeleri üzerinde anlamlı bir düşüşe neden olur. İzotretinoin tedavisine başlamadan önce vitamin D düzeylerine bakılarak, gereken hastalarda vitamin D replasmanı düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, izotretinoin, vitamin D

ABSTRACT

Aim: Acne vulgaris is a pleosebous unit disease of the face, chest and back that affects 85% of adolescents. In the last two decades, the discovery of retinoids, a highly effective drug, has dramatically improved the treatment of acne vulgaris. In recent studies, it is reported that there are interactions between retinoic acids and vitamin D metabolism. In this study, we aimed to evaluate the relationship between isotretinoin and vitamin D levels in patients receiving isotretinoin for acne vulgaris and to compare it with the control group.

Material and Method: We included the patients who were admitted to Adiyaman University Research Hospital Dermatology outpatient clinic with acne vulgaris between September 2018 and May 2019 were started to receive isotretinoin at 0.5-1 mg / kg / day and healthy-volunteers. Our study was conducted on 200 individuals, 100 healthy individuals and 100 acne vulgaris patients. Laboratory data of patients diagnosed with acne vulgaris were recorded before and two months after isotretinoin treatment.

Results: In our study, there was no significant difference between the patient (pre-treatment) and control groups in terms of age and gender. Vitamin D levels in the second month of treatment were significantly lower in patients with acne vulgaris than before treatment. Vitamin D levels were significantly higher in patients with acne vulgaris than controls. The mean body mass index of the patient and control groups was similar.

Conclusion: Isotretinoin treatment causes a significant decrease in vitamin D levels. Before starting isotretinoin treatment vitamin D levels should be considered and vitamin D replacement should be considered in required patients.

KeyWords: Acne vulgaris, isotretinoin, vitamin D

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), dünya genelindeki en yaygın deri hastalığıdır ve 12-25 yaşları arasındaki kişilerin yaklaşık % 85'ini etkiler. Hem erkek hem de kadınlarda yaklaşık olarak eşit oranlarda akne gelişir. Akne başlangıcı yaşı 10-14 yaş arasındadır ve genellikle 20-25 yaş arasında düzelme eğilimindedir. Akne yaşamı tehdit edici bir durum olmasa da, depresyon, sosyal etkinliklere katılmayı reddetme, görünüm takıntısı, düşük özgüven ve öfke gibi birçok psikososyal sorunlara da yol açabilir.

AV'nin patofizyolojisi, hem iç hem de dış tetikleyicilerle multifaktöryel bir eğilim içerisindedir. Pilosebacez kanalın tıkanması ve / veya iltihaplanması ile oluşan ve beraberinde açık- kapalı komedonlar, papüller, püstüller, nodüler ve kistler oluşumu ile karakterizedir. Etiyolojisinde genetik nedenler, artmış sebum üretimi, hormonlar, diyet, bakteriler ve sebace foliküllerin özellikleri rol oynar. Akne tedavisinde başarı, doğru tanı, uygun tedavi ve en önemlisi hasta uyumu dâhil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Aknenin patogenezi genel olarak iyi anlaşılmıştır ve teşhis edilmesi kolaydır. Akne için topikal ve oral ilaçlar da dâhil olmak üzere birçok etkili tedavi seçeneği vardır.

İzotretinoin (13-cis-retinoik asit), A vitamininin metabolizması ile oluşan doğal, fizyolojik bir bileşiktir. İzotretinoin, akne patogenezinde rol oynayan tüm faktörlere etkili bir retinoiddir. İzotretinoin özellikle nodülökistik aknenin ilk tercih tedavisidir. Oral izotretinoin oldukça etkili bir ilaç olmasına rağmen birçok mukokutanöz ve sistemik yan etkiye sahiptir. Özellikle bazı ilaç, vitamin ve hormonların kan düzeyini metabolik etkileşim yoluyla değiştirebilmektedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar sistemik izotretinoin tedavisinin serum vitamin D düzeylerinde değişikliğe neden olabileceğini söylemektedir. Bizde çalışmamızda izotretinoin tedavisi alan AV'li hastaların takiplerinde vitamin D düzeylerindeki değişimi görmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Akne Vulgariste Epidemiyoloji

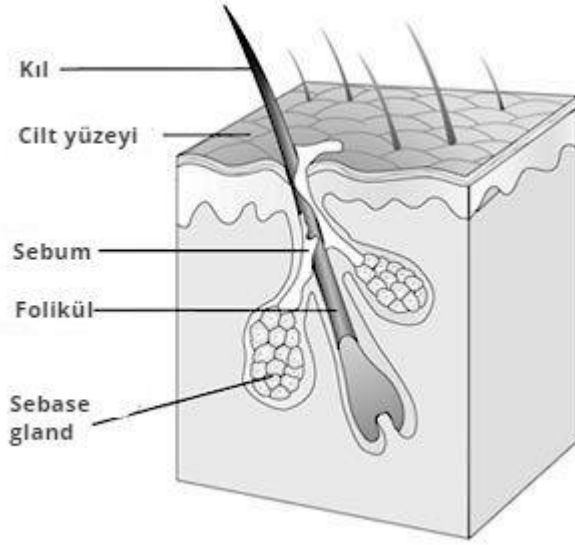
Akne, popülâsyonun büyük bir bölümünü etkileyen yaygın çok faktörlü bir deri hastalığıdır. Akne terimi MS 8. Yüzyılda Aetius Amiadus'un bir yazısında geçmektedir. Yunanca pik ya da nokta anlamı taşıyan "akme" kelimesinden, çeviri hatası olarak "akne" şeklinde günümüze geldiği düşünülmektedir(1). Genel sağlık durumunu etkilemeyen, hayati tehlikesi olmayan ve basit bir hastalık gibi görünen "Akne vulgaris", insan iletişiminin doruğa ulaştığı günümüzdeki sosyal yaşamdaki görüntüsü ile büyük ve önemli bir sorun teşkil edebilir. AV, dünya genelinde en yaygın sekizinci hastalık olarak kabul edilmekte olup, akne prevalansının % 9,4 oranında olduğunu tahmin etmektedir. Akne, erkeklerin % 90'ından ve kadınların % 80'inden fazlasını etkilemektedir. Cinsiyet kaynaklı prognoz bakımından akne, erkeklerde daha ağır seyirlidir. Farklı ülke ve bölgelerden yapılan çalışmalar, özellikle genç ve erken yetişkin yıllarında, küresel olarak aknenin tahmin edilen bu yüksek prevelansını destekler niteliktedir. Yirmibeş otuzdört yaşları arasında % 8 ve otuzbeş kırkdört yaşları arası %3 ü etkilenir (2, 3).

2.2.Akne Vulgariste Etyopatogenezi

Akne vulgaris;pilosebacez ünitenin (**Şekil 1.**) (kıl folikülleri ve beraberindeki yağ bezlerinin) tıkanması ve / veya iltihaplanması ile oluşan; açık- kapalı komedonlar, papüller, püstüller, nodüller ve kistler ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır(4). Mikrokomedonların oluşumu aknenin ilk belirtisi olsa da, böyle bir reaksiyonun tetiklenmesinin kesin nedeni bilinmemektedir. Bu enflamatuar deri hastalığında eş zamanlı olarak, hormonlar, büyüme faktörleri ve immunolojik medyotörler gibi pek çok etken sorumlu olsada, akne patogenezi temel olarak dört önemli faktör üzerine kurgulanmıştır (5):

- 1) Sebum atılımının artması
- 2) İnfrainfundibulum'un keratinizasyonu (kapalı ve açık komedonlar)

- 3) Folikülün bakteriyel kolonizasyonu
- 4) Enflamasyon



<https://www.niams.nih.gov/health-topics/acne/advanced>, sitesinden alıntılanmıştır.

Şekil 1. Pilosebazez ünite ve yapısı

2.2.1. Artmış sebum üretimi:

Aknenin nedeni çok faktörlü olmasına rağmen, sebum üretiminin artması da dâhil olmak üzere yağ bezi işlevlerindeki değişikliklerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Olgun yağ bezlerinin ana aktivitesi, karmaşık bir lipid karışımı olan sebum üretmektir. Kıl folikülü ile yakın ilişkisi nedeniyle sebace glandlar, cildin pilosebaze birimini oluşturur(6). Sebace glandın ürünü olan ve folikülün infundibulumuna holokrin salgılan sebum; esas olarak trigliseritler, balmumu esterleri, skualen, serbest yağ asitleri ve daha az miktarda kolesterol, kolesterol esterleri ve digliseritlerden oluşan bir lipid karışımıdır. Sebacez lipidler varoluşları gereği;

1. Deri yüzeyinin üç boyutlu lipid organizasyonundan sorumludur.
2. Deri bariyerinin bütünlüğüne katkıda bulunurlar.
3. Güçlü antimikrobiyal aktiviteleri vardır.
4. Antioksidanları deri yüzeyine taşır ve proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikleri vardır(7, 8).

Sebum üretimi, yağ bezleri tarafından eksprese edilen farklı reseptörler tarafından indüklenir. Bu reseptörler histaminler tarafından aktive edilen histamin reseptörü, androjenler tarafından aktive edilen hormonal dehidroepiandrosteron (DHT) reseptörü ve stres ile aktive olan nöromodülatör reseptördür (9, 10). Son yıllarda artan moleküler çalışmalar ışığında sebosit tarafından üretilen ve sebum üretimini kontrol eden leptin reseptörü, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, peroksizom proliferatör aktive reseptörreseptörü (PPAR α , β ve γ) olmak üzere üç yeni reseptör tanımlanmıştır(10).

Sebum-akne gelişimindeki akut patofizyolojide rol oynayan başlıca özellik, artan sebum sekresyonu ve sebumdaki muhtemel nicelik ve niteliksel değişikliklerinin olması olarak kabul edilir. Akneli hastaların sebumları, vücut tarafından sentezlenemeyen ve sadece diyetten alınabilen yağ asitlerini (yani diyetten alınabilen) serbest yağ asitlerini (linoleik asit de dâhil olmak üzere) aknesi olmayan insanlara göre daha az içerirler. Spesifik olarak, akneli hastaların sebumu, lipid skualenin peroksidasyonundan kaynaklanan lipoperoksitler içerir. Lipoperoksitler keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkileyerek foliküler hiperkeratinizasyona katkıda bulunur ayrıyeten lipidden zengin bir salgı olan sebumun aşırı üretimi ve/veya kompozisyonundaki değişiklikler P. acnes için uygun çoğalma ortamı oluşturur ve akne oluşumuna uygun zemin hazırlanmış olur (10-12).

2.2.2. İnfrainfundibular Keratinizasyon (kapalı ve açık komedonlar):

Akne de yağ folikülündeki primer değişiklik, folikül içindeki anormal keratinizasyondur. Normalde, foliküldeki keratin materyal gevşek bir şekilde düzenlenmiştir(13). Primer patolojik olay, tüm akne lezyonlarının öncüsü olan mikrokomedonlara yol açan sebazez folikül tıkanıklığıdır. Komedon oluşumunda ilk değişiklikler foliküler infundibulumun alt kısmında gözlenir(14). Keratin madde daha yoğun hale gelir, lameller granüller daha az sayılır, keratohyalin granüller artar ve bazı hücreler muhtemelen keratinizasyon işlemi sırasında oluşan lipid kaynaklı amorf materyal içerirler. Keratin madde biriktikçe, foliküler duvar incelmeye ve genişlemeye devam eder. Aynı zamanda, yağ bezlerinde atrofi başlar ve yerlerini farklılaşmamış epitel hücreleri alır. Açık komedon, konsantrik bir lamel şeklinde

düzenlenmiş keratinli materyal içerir. Kapalı komedon ise daha az kompakt keratin madde içerir ve dar bir foliküler açıklığa sahiptir(15).

Günümüze kadar AV başlangıç lezyonu olan mikrokomedonun oluşumu, folliküler hiperkeratinizasyon ile başladığı düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda CD4+ lenfositleri ve makrofajları içeren immün aracılı inflamatuvar süreçlerin pilosebase bezdeki vasküleriteyi artırarak folliküler hiperkeratinizasyona öncülük ettiği gösterilmiştir(14,16). Folliküler hiperkeratinizasyon etyopatogenezinde duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve kohezyonlarındaki artış bulunmaktadır. Hücrelerin sayısındaki ve yapışkanlığındaki artış folliküler kanalda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanır ve tıkaçın gerisinde biriken keratin ve sebum, kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna neden olur (17). Keratinositler arasındaki adezyon artışında; hücre membranı, epidermal lipidler, lameller granüller rol oynamaktadır. Keratinosit hiperproliferasyonunun; androjenik uyarı, artmış İnterlökin-1 alfa aktivitesi, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) azalmış linoleik asit düzeyleri ve P. acnes ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Komedonların gelişiminde aşağıdaki faktörler suçlanmaktadır:

1. Deri hücrelerinde erkek cinsiyet hormonu olan dihidrotestesteronun artmış aktivitesi,
2. Azalmış linoleat (esansiyel yağ asidi tuzu, linoleik asit) sonrası derinin bariyer fonksiyonunun bozukluğu,
3. İnterlökin 1 (IL-1) ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler (hücre sinyal proteinleri), doğal immün sistemin aktivasyonuna yanıt olarak folikülü kaplayan hücreler tarafından üretilen medyatörler,
4. Sebumdan, bakteriler tarafından üretilen serbest yağ asitleri,
5. Aşırı nemlendirilmiş cilt, primer olarak, nemlendiricilerden veya nemli koşullarda yağlı pomadlar, izopropil miristat, propilen glikol ve kozmetikteki bazı boyalar dâhil bazı kimyasallarla temas,

6. Folikülün; sivilce sıkma, aşındırıcı yıkama veya lazer tedavisi gibi yaralanmalarla yırtılması,

7. Bazı diyet faktörleri , özellikle süt ürünleri ve yüksek glisemik indeksli yiyecekler (şekerler ve yağlar) komedon gelişimine katkıda bulunabilir(18, 19).

2.2.3. Folikülün Bakteriyel Kolonizasyonu ve İnflamasyon:

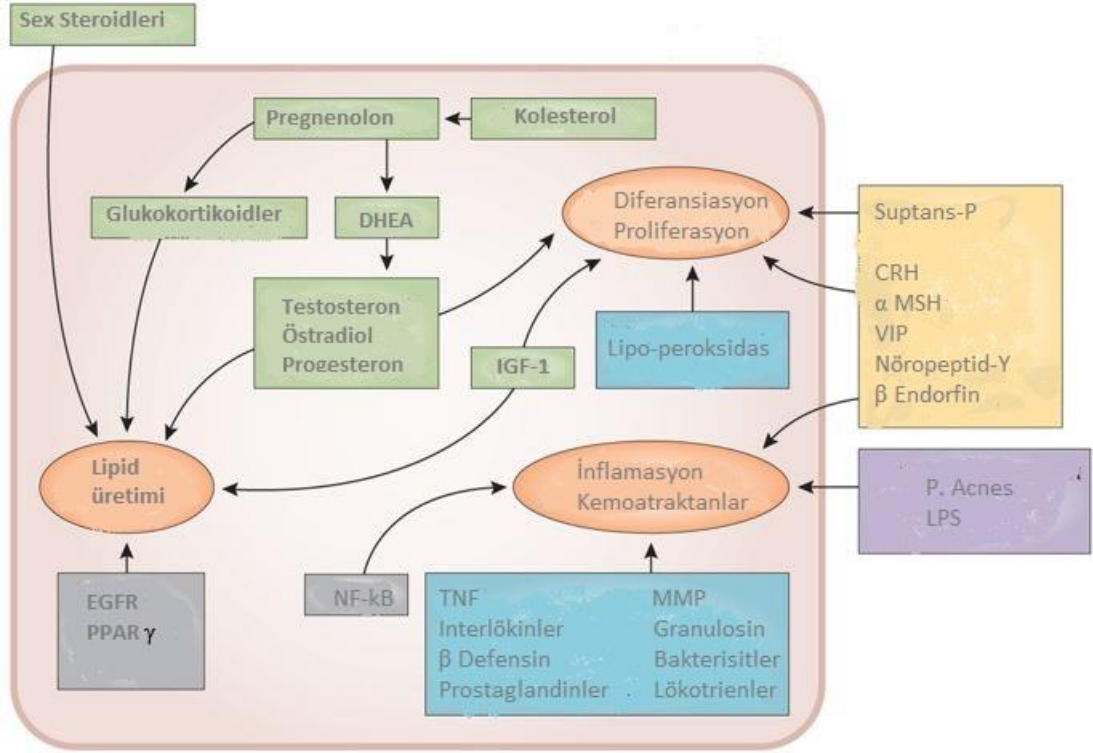
Deri florası Corynebacteriler, Propionibacteriler ve Staphylococccilar olmak üzere üç ana türe ait bakterilerden oluşur. Deri florası üyeleri arasındaki etkileşim, sağlıklı bir deri için gereklidir. Sebazez bölgelerde baskın bir kommensal bakteri olan Cutibacterium acnes (eski adıyla Propionibacterium acnes), deri homeostazisi'nin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahip olup diğer zararlı patojenlerin kolonizasyonunu önler ve çoğu kez de artan sebore, pilosebazez ünitenin hiperkeratinizasyonunu ve inflamasyon sürecinde yani aknenin patogenezinde rol oynar.(20).

İnflamasyon akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden biridir. Mikrokomedonun gerisinde biriken sebum, keratin ve bakteriler komedonun giderek genişlemesi ve folliküler duvarın rüptürüyle sonuçlanır. Komedon rüptürünü takiben 24 saat içinde baskın olan hücre tipi lenfositlerdir. CD4+ lenfositler pilosebazez ünite çevresinde bulunurlarken CD8+ lenfositler perivasküler alanda bulunur. Komedon rüptüründen 1-2 gün sonra baskın hücre tipi nötrofiller olmaya başlar (17). İnflamatuar yanıtın tipi klinikte görülen lezyon tipinin belirleyicisidir. Eğer nötrofiller baskınsa süpüratif bir püstül oluşur. Nötrofiller lizozomal enzimlerin salınımı ve reaktif oksijen türevlerinin üretimiyle inflamatuvar yanıtı artırırlar. Lenfositler ve yabancı cisim benzeri dev hücrelerin gelişimiyle inflame papül, nodül ve kistler oluşur. İnflamasyonun tipi aynı zamanda sikatriks gelişiminde de rol oynar(21).

C. acnes ile sebazez lipogenez ve inflamasyon arasında karmaşık bir ilişki vardır. P. acnes; foliküler infundibulumda bulunan gram pozitif bir anaerob bakteridir. Sebazez lipogenezini artırır, böylece bakterilerin gelişebileceği lipid bakımından zengin bir ortam sağlar. Sebumun ana bir bileşeni olan skualen, ultraviyole (UV) ışığı veya iltihaplanma ile bağlantılı oksidatif ortam varlığında oksitlenebilir. Peroksidasyonlu skualenin, kültürlenmiş keratinositlerde iltihap aracı

maddelerin üretimini indüklediği gösterilmiştir. Bu inflamatuvar mediatörler, foliküler tıkanmaya ve artmış sebum retansiyonuna katkıda bulunabilecek keratinosit proliferasyonunu indüklerler. Diğer proinflamatuvar lipit yan ürünleri (ararşidonik asit [AA], prostaglandin E2 [PGE2]) ve enflamatuvar mediatörler üreten enzimler (lipaz, 5-lipoksijenaz [5-LOX], siklo-oksijenaz-2 [COX-2]) akne vulgarisli hastalarda sebumda ve sebazez bezlerde artmıştır. AA'dan metabolize edilen bu lipit yan ürünleri ve inflamatuvar mediatörler, aknede enflamatuvar kaskadın sürdürülmesine yardımcı olur(22, 23).

Sebum üretimini etkilemenin yanı sıra *C. acnes*, iltihaplanmada doğrudan rol oynar. Bazı proinflamatuvar sinyallerin üretimini Toll benzeri bir reseptör (TLR)-2 ve TLR-4 ile düzenlenmiş bir yolla tetikler. Toll-benzeri reseptörler, mikrobiyal patojenleri seçici olarak bağlayan ve nükleer faktörü kapp B (NF-kB) transkripsiyon faktörünü aktive eden bir yüzey marker sınıfıdır. Aknede, TLR-2, enflamatuvar aknenin perifoliküler makrofajlarında keratinositler ve monositler üzerinde eksprese edilir. *P. acnes* TLR-2'nin bağlanması, IL-12 ve IL-8 üretiminin artmasına ve ayrıyeten TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Buna ek olarak TLR aktivasyonu doğal immün yanıtlarda önemli bir rol oynayan antimikrobiyal peptidlerin (insan β defensin 1 ve insan β defensin 2) salınmasına yol açar. Özetle, sıkı bir şekilde düzenlenmiş iltihaplanma, hiperkeratinizasyon, *P. acnes* proliferasyonu ve sebum üretiminin kaskadları yakından iç içe geçmiş gibi görünmektedir.(20, 23, 24). Akne oluşum mekanizması ve inflamatuvar kaskad Şekil 2. de özetlenmiştir(25).



Nature reviews Disease primers. 2015;1:15029.(Türkçeleştirilip alıntılanmıştır)

Şekil.2 Akne oluşum mekanizması ve inflamatuvar kaskad

2.2.4.Akne Vulgaris ve Endokrin Sistem:

Akne patogeneğinde yer alan hormonlar arasında androjenler, östrojenler, progesteron, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1, kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), melanokortinler, glukokortikoidler ve büyüme hormonu (GH) bulunur. Androjen dışında, diğer hormonların dermatolojideki patojenik rolü çok daha az tanımlanmıştır.

Androjenler sebüm üretimini düzenleyen hormonlar içerisinde en önemlisidir. Ergenlik çağında, androjenler her iki cinsiyette de sebüm üretimini ve akne oluşumunu uyarır. Sebümün androjene bağımlı salgılanması, testosteron ve DHT gibi güçlü androjenler ve benzer şekilde zayıf androjenlerce gerçekleştirilir. Adrenal bezler ve yumurtalıklar, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion üretimi için birer kaynaktır. DHEA ağırlıklı olarak adrenal bezler tarafından üretilirken androstenedion, yumurtalıklar ve adrenal bezler tarafından eşit miktarda üretilir. Deri ana androjen sentezi kaynağı olmasa da, sebositlerde, ter bezlerinde ve dermal papilla hücrelerinde, dolaşımdaki androjenik pro-hormonlar, DHEA ve

androstenedion, testosteron ve DHT'ye dönüştürülebilir. Bu güçlü androjenler daha sonra intrakrin veya parakrin görgüleri yoluyla dermal fizyolojiyi düzenler(26).

Yeterli düzeydeki östrojen gonadal ekseninde negatif bir geri bildirim yapar. Böylece, yağ bezi boyutlarında küçülme ve beraberinde sebum oluşumunda da azalma meydana gelir(27). Östrojen reseptörü (ER) α sadece sebositlerde lokalize iken, ER β ; sebositlerde, keratinositlerde, melanositlerde, dermal fibroblastlarda, endotel hücrelerinde ve adipositlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Östrojen sebum oluşumunu;

1. Gonadal ekseninin negatif geri besleme yolu ile inhibisyonu,
2. Karaciğer tarafından artan seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretiminin artırması, böylece serbest serum testosteronun azaltılması,
3. Doğrudan testosteronun sebositlerdeki etkisinin dengelenmesi,
4. Yağ bezinin ve sebosit oluşumunun genetik düzenlemesini etkileyerek azaltır(28).

Büyüme hormonu hipofiz bezi tarafından salgılanır. Eskiden somatomedinler olarak bilinen IGF'lerin üretimini uyarmak için karaciğer ve periferik dokular üzerinde etkilidir. Akne gelişiminde büyüme hormonunun rol oynayabileceği varsayılmıştır. Akne, büyüme hormonunun maksimum salgılandığı ve serum IGF-1 seviyelerinin en yüksek olduğu dönemde yani ergenlerde en yaygındır ve akromegali gibi büyüme hormonu fazlalığı ile ilgili koşullar sebore ve akne gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. IGF-1 ayrıca, büyümesini uyarmak için yağ bezindeki reseptörlerle etkileşime girebildiği deri içinde lokal olarak da üretilebilir. Bu bağlanımda büyüme hormonu ve akne gelişimi ilişkilendirilmiştir(29).

Hipotalamus tarafından salgılanan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), ön hipofizde proopiomelanocortin'e dönüştürülür. Proopiomelanocortin, kortizol üretim döngüsünü düzenleyen ACTH ve melanosit uyarıcı hormona dönüştürülür. CRH, yağ bezlerini hedefler ve androjen biyoyararlanımını artırarak ve DHEA'nın testosteron'a dönüşümünü uyararak lipogenezi indükler(30).

2.2.5.Akne Vulgaris Gelişiminde Rol Oynayan Diğer Faktörler

Çevresel faktörler, bir kişinin günlük olarak temas edeceği faktörlerdir. Bu tür faktörlerden en belirgin olanı havadır. Sıcak ve nemli ortamların duktal hidrasyona bağlı olarak akneyi olumsuz etkilediği tespit edilmiştir(31). Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipid sentezi ve steroidogenezi uyararak akne oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir(19). Ultraviyole ışık maruziyetinin P. acnes üzerinde bakterisid etkisi bilinse de; sözkonusu maruziyet, deride sebum lipidlerinin içeriğinde komedon oluşumunun artışı yönünde değişiklik meydana getirmektedir(32). Diyet ve akne arasındaki bağlantı oldukça tartışmalıdır. Hiçbir spesifik gıda grubu mutlak bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, büyüme hormonu (GH), insülin ve IGF-1 aknenin patogenezine neden olabilir. Bu hormonlar arasındaki etkileşimin ergenlik döneminde sebumun aşırı üretilmesine neden olabilmektedir. Ayrıca, IGF-1 androjen üretiminde bir artışa neden olarak sebum üretimini dolaylı yoldan da artırabilmektedir. Hiperinsülinemi akne için olası bir diğer risk faktörüdür. Bu şekilde, insülin direncine ve ardından hiperinsülinemiye yol açabilecek herhangi bir faktör de bir risk faktörü haline gelecektir(33). Diğer bir faktör olarak bilinen sigara dumanı, fosfolipaz A2'ye bağımlı bir enflamatuar yol indükleyen yüksek miktarda AA ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içermektedir. Akne prevalansı ile günlük içilen sigara sayısı arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir(34).

Doğrudan veya dolaylı bir androjenik etkiye sahip olan ilaçlar akneyi daha da kötüleştirir. Bunlar arasında bazı progestinler, testosteron ve anabolik steroidlerdir.

Sistemik ve topikal steroidler gerçek akne lezyonlarını veya "steroid akne" yi indükleyebilir. Androjenik aktiviteye sahip progesteronlar akneyi kötüleştirir. Hormonal olmayan ilaçlar da akneyi uyarabilir veya şiddetlendirebilir. Bunlar azatiyoprin, siyanokobalamin, daktinomisin, dantrolen sodyum, disülfiram, altın, halojenürler, halojenli hidrokarbonlar, hidantoin, izoniazid, lityum, maprotilin, kinidin, kinoin, rifampisin, tetrasiklidir(35).

2.3.Akne Klinik Özellikler

2.3.1.Akne Varyantları

Akne fulminans, sıklıkla 13-16 yaş arasındaki genç adölesan erkeklerde ortaya çıkan şiddetli bir akne şeklidir. Siville yüzün ve üst gövdenin üzerinde ani başlangıçlı, şiddetli ve ülseratif olabilen akneye, pyojenik granülom benzeri lezyonlar eşlik eder. Genellikle şiddetlidir ve keloidal skar kaçınılmazdır. Ateş, eklem ağrıları, kas ağrıları ve heptosplenomegali gibi sistemik semptomlar sıklıkla tabloya eşlik eder. Laboratuvar bulguları spesifik değildir ancak iltihaplanmanın şiddetini yansıtır. İzotretinoin tedavisi akne fulminansı indükleyebilir. Tedavide oral steroid 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanmalı ve 6 haftada kesilmelidir. Oral izotretinoin 6 hafta sonra 0.5-1 mg/kg/gün dozunda tedaviye eklenmelidir(36).

Akne konglobata, sıklıkla erkeklerde, derin nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler, gruplaşmış komedonlar ve skarlarla karakterize şiddetli bir akne formudur. Fasiyal tutulum nadir olup genellikle gövde tutulumuyla gider. Sistemik bulgular yoktur. Seyri kroniktir ve şiddetli skarlarla, hatta bunlar üzerinden gelişecek deri malignansilerine neden olabilir. Tedavi zordur, oral izotretinoin birinci seçenektir, beraberinde sistemik antibiyotikler ile akut alevlenmeyi önlemek için oral steroidler kullanılabilir(37, 38).

Yenidoğan aknesi (doğumdan yaklaşık 3 aya kadar meydana gelen akne) sağlıklı yenidoğanların yaklaşık% 20'sini etkiler ve tipik olarak yanaklar ve burun köprüsü üzerinde küçük iltihaplı papüller ve püstüller şeklinde görülür. Komedonlar mevcut değildir. Genellikle kendiliğinden düzelir. Tedaviye gereksinim duyulduğunda topikal imidazoller kullanılabilir(39, 40).

İnfantil akne genellikle yaşamın ilk ve ikinci yılına kadar süren 3 ila 6 ay arasında oluşur. Komedonlar değişken enflamatuvar lezyonlarla birlikte mevcuttur. Bu yaş grubundaki akne, olgunlaşmamış bir adrenal bezden kaynaklanan dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) dâhil yüksek androjen seviyelerine bağlıdır. Bu yaş grubunda genellikle skar oluşumu nedeniyle tedavi gerekebilir. Tedavisinde benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler önerilir. Daha şiddetli olgularda oral eritromisin ve çok şiddetli durumlarda oral izotretinoin kullanılabilir(39, 40).

Orta çocukluk aknesi, aknenin en nadir görülen ama görüldüğünde alarm nedeni olan bu form, 1-7 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Bu yaş grubundaki aknelerin varlığı, hiperandrojen durumlarının değerlendirilmesini gerektirir. Laboratuvar testleri;Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH), Luteinizan hormon (LH)/ Folikül uyarıcı hormon (FSH), prolaktin, 17-hidroksiprogesteron, serum DHEAS ve total ve serbest testosteronu içermelidir(39, 41).

Preadölesan akne, normal adrenarş başlangıcında, genellikle 7-8 yaşlarında meydana gelir. En erken görülen lezyonlar alın orta kısımlarında görülen komedonlardır. Bu yaş grubunda akne görülmesi genellikle normal ise de bazen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi veya polikistik over sendromu gibi altta yatan nedenlerin bir göstergesi de olabilir(39).

2.3.2.Akne Vulgaris Tanısı ve Lezyon Tipleri:

Akne teşhisi tipik olarak klinik değerlendirme yoluyla yapılır. Genellikle hastayı doktora getiren fiziksel görünümdeki değişikliktir, ancak sınırlı sayıda ağrı ve kaşıntı şikâyetleri vardır. Kaşıntı sık görülme de, özellikle erken ve başarılı bir tedavinin sonucu olarak sayıca azalan P. acnes'lerden salınan histamin benzeri bileşiklerin salgılanması nedeniyle ortaya çıkabilir. AV de ağrı da sıra dışıdır, ancak özellikle gövde üzerinde nodüler ve sinüs izleri olan hastalarda ağrı şikâyetleriyle karşılaşılabilmektedir. Enflamatuvar akne ve akne izi, benlik saygısı, güven kaybı, kaygı ve depresyon gibi psikososyal sorunlara neden olmaktadır(42).

Aknenin tipik dağılımı, sebace glandlardan zengin olan; yüz, üst sırt, göğüs ve omuz bölgelerini içerir. Genç erkeklerde, esas olarak yüzü etkiler ve yaşlı erkeklerde sırt da önemli ölçüde etkilenir. Gövde üzerinde lezyonlar orta hatta yakın sayıca çok olma eğilimindedir. Kasık ve kasık bölgesi, yağ bezleri bakımından zengin olmasına rağmen, genellikle etkilenmez akne için tipik tutulum yerleri arasında gösterilmez. Akne vulgarisin histopatolojik olarak ilk saptanan lezyonları mikrokomedonlar olup çapları 1 mm'den küçük lezyonlardır ve normal bir fiziksel bakıyla görülememektedirler. Kapalı komedonlar, ortalama 1 mm çaplı beyaz renkli papüllerdir. Açık komedonlar ise kapalı komedonlarla benzer çapta olup orifis çıkışlarındaki sebumun dış ortamla temas etmesi sonucu içeriğindeki yağ

asitlerinin oksidasyonu ve dış etkenlere bağlı olarak siyah renge dönüşmesiyle oluşurlar. Açık ve kapalı komedonlarda herhangi bir eritem yoktur. Derin komedonlar genellikle oldukça büyük olabilir ve foliküler çıkışları olmayabilir. Cildi esnetmek bunları daha belirgin hale getirir. Papül ve püstüller genellikle 1-5 mm çapta görülen ve genellikle ağrısız olan lezyonlardır. Papül ve püstüller çoğunlukla iz bırakmadan iyilşirler. Bu lezyonlardaki enflamasyon, derin dermise ulaştığında nodül ve kist oluşumu gözlenir. Oluşan kistler epitelyal bir duvar içermediklerinden dolayı gerçek kist olarak sayılmazlar. Nodul ve kistler ağırlı lezyonlar olup genellikle kalıcı iz bırakma yani skarlaşma eğilimindedirler (43-45). İnflamatuvar akne lezyonları Resim 1- 4 'de gösterilmiştir(41, 46, 47).

Ek olarak, akne de sekonder değişikliklerinin varlığına dikkat etmek önemlidir. En sık yara izi, daha şiddetli inflamatuvar akne lezyonlarından kaynaklanır ancak daha hafif formlarda da görülebilir. Keloidler risk altındaki bireylerde oluşabilir. Genellikle şiddetli nodüler akne vakalarında ortaya çıkar, ancak oldukça hafif vakalarda da görülebilir. Daha koyu tenli hastalarda, enflamasyon sonrası hiperpigmentasyon sıklıkla bulunur ve inflamatuvar aknenin çözülmesinden sonra birkaç ay sürebilir ve nadir durumlarda kalıcı olabilir. Daha açık tenli hastalar, iyileşmeleri aylarca sürebilen, iltihaplanma sonrası eritem gösterebilirler(45, 46)



Resim 1. Açık ve kapalı komedonlardan oluşan enflamatuvar olmayan akne lezyonları.

Resim 2. Komedon ve az sayıda papül ve püstül ile hafif inflamatuvar akne lezyonları.



Resim 3. Komedon, birkaç papül ve püstül ile orta derecede akne lezyonları, birkaç papül ve püstül, inflamatuvar akne lezyonları. Resim 4. Komedonlu şiddetli inflamatuvar püstül ve birkaç nodül ile orta derecede akne lezyonları, birkaç papül ve püstül, çoklu nodül ve skar.

Akne klinik olarak teşhis edilir ve biyopsi doğrulaması genellikle gerekli değildir. Tanı için çoğu kez klinik değerlendirme yeterli olsada, standart tedaviye iyi cevap vermeyen tedaviye dirençli akne lezyonlarında hormonal değerlendirme yapılması gerekmektedir. Hormonal değerlendirmenin aşağıda belirtilen durumlarda göz önünde bulundurulması gerekir(48):

1. Geç başlangıçlı akne (üçüncü dekat da başlayan)
2. Tedaviye dirençli akne
3. Prepubertal akne
4. Stresle şiddetlenen akne
5. Premenstrüel başlangıç
6. Hiperandrojenizm
7. Virilizasyon belirtileri (clitoromegali, derinleştirilmiş sesler ve eril özellikleri)
8. Polikistik over sendromu (PKOS) hiperinsülinemi belirtileri (şişmanlarda, skin tag ve akantoz)
9. Akne lezyonlarının dağılımı; hormonal aknenin yüzün alt üçte birinde çene ve çene çizgileri boyunca yoğunlaştığı iyi bilinmektedir.

Hormonal patern düşünülen aknenin laboratuvar teslerinde yanlış sonuçlardan kaçınmak için incelemelerden 1 ay önce oral kontraseptifler gibi hormonal tedaviler sonlandırılmalı ve durdurulmalıdır. Yapılması gereken testler ve yorumları aşağıdaki gibi özetlenebilir(49):

1. Testosteron (serbest ve toplam): <200 ng / dL'nin altında minimum ila orta derecede yükselmeler, iyi huylu bir ovaryan ve/veya adrenal bir nedeni düşündürürken bu seviyenin üzerindeki değerler; ovaryan ve/veya adrenal kökenli neoplazilerden şüphelendirir.
2. Androstenedion: yumurtalıklar ve adrenaller tarafından salgılanır ve sirkadiyen bir ritme sahip olduklarından, numuneler sabahın erken saatlerinde alınmalıdır.
3. DHEA: yüksek > 8,000 ng / dL DHEA ve DHEAS adrenal tümörler için şüphe uyandırır, 4.000-8.000 ng / dL aralığındaki değerler ise benign adrenal hiperplaziyi düşündürür.
4. SHBG: Azalmış SHBG seviyeleri, serbest-aktif formdaki testosteronun fazla olmasının göstergesidir.
5. Prolaktin: Yükselmiş prolaktin, ileri değerlendirme ve araştırmalar için hipotalamik veya hipofiz nedenlerine işaret edebilir.
6. 17-Hidroksi progesteron: Konjenital adrenal hiperplazide yükselmiş (> 200 ng / dL) değerlerle beraberdir.
7. LH / FSH oranı:> 2 ise olası PKOS un göstergesidir.
8. Açlık ve postprandiyal insülin: aşırı kilolu ve obez hastalar insülin seviyeleri açısından kontrol edilmelidir.
9. Serum kortizol: Yüksek seviyeler adrenal neoplazinin bir göstergesi olabilir. Daha fazla değerlendirme için, ACTH uyarımı veya deksametazon supresyon testi yapılmalıdır

2.3.3. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris ayırıcı tanısında çeşitli hastalıklar yer almaktadır. Ayrımda lezyonun tipi, dağılımı, hastanın yaşı gibi faktörlere göre değerlendirme yapılır. Postnatal ilk üç aydaki dönemde sebace bez aktivitesinin yüksek olması nedeniyle, sağlıklı yenidoğanların yaklaşık yarısında frontal bölge, yanaklar ve nazal köprüde sarımsı papüllerle karakterize sebace hiperplazi-milia görülmektedir. Bu duruma ek olarak, ekrin duktusların tıkanması nedeniyle eritemli enflame papül ve püstüller şeklinde prezente olan miliarya rubra, püstüloza ve aynı grupta görülen papülopüstüler hiper-Immüoglobülin E (IgE) sendromu, kandida enfeksiyonları da

ayırıcı tanıda düşünölmelidir (50, 51).Erişkinde ise, kapalı komedonal lezyonlar; yüz bölgesinde milya, siringoma, trikoepitelyoma, Favre-Racouchot hastalığı; gövdede erüptif vellus kisti, nevüs komedonikus, steatokistoma multipleks ile ayırıcı tanıya girer. Aknenin enflamatuvar lezyonlarının; yüzde rozase, perioral dermatit, lupus miliaris disseminatus faciei, psödofollikülitis barba, tinea barba ile gövdede ise stafilokoksik/gram- negatif/eozinofilik/pityrosporum kaynaklı follikülitlerle, fronkül, karbonkül, keratozis pilaris, folliküler mikozis fungoidesle ayırımının yapılması gerekir (50, 51).

2.3.4.Akne Vulgariste Derecelendirme ve Sınıflama

Akne vulgaris sınıflandırması için bir dizi sistem tanımlanmıştır, ancak akne şiddetinin derecelerini değerlendirmek için evrensel olarak kabul edilmiş bir yöntem yoktur. Teşhisi kolay olmakla birlikte, akne vulgaris'in polimorfik doğası ve değişken tutulum derecesi ciddiyetinin basit bir şekilde değerlendirilmesine izin vermez.Temel sorun, akne vulgaris'in, birden fazla deri bölgesini içeren hem enflamatuvar hem de enflamatuvar olmayan lezyonların birarada bulabileceği oldukça polimorfik bir hastalık olmasıdır. Enflamatuvar olmayan akne lezyonları kapalı ya da açık komedonlar olarak karşımıza çıkarken, enflamatuvar akne lezyonları ise papüller, püstüller ve nodüler karakterdedirler. Şiddetli akne terimi, devam eden skar ya da kalıcı lezyon drenajı varsa veya sinüs izleri mevcutsa kullanılabilir.

AV'nin ciddiyetini ölçme yöntemleri arasında klinik muayene, lezyon sayımı ve fotoğrafçılık, floresan fotoğrafçılık, polarize ışık fotoğrafçılığı, video mikroskopisi ve sebum üretiminin ölçülmesi gibi yöntemler kullanılabilir. Günlük pratikte kolay kullanım açısından akne şiddetine ve temel elementer lezyonun tipi ve sayısına göre; komedonal akne, papülopüstüler akne, nodüler akne ve/veya konglobata olarak, hafif, orta ve şiddetli şeklinde sınıflandırılmaktadır(52) (**Tablo 1.**). Zaman içerisinde akne şiddetini belirleyen çok sayıda sınıflandırma sistemi tanımlanmıştır; çoğu sınıflandırma ‘zayıf, orta, şiddetli’ şeklindedir. Bunun dışında 1-4, 0-10 gibi sayısal puanlama sistemleride kullanılmaktadır(53). Günümüzde yaygın olarak Gollnick ve arkadaşlarının 2016 yılında modifiye ettiği global akne değerlendirme çizelgesi kullanılmaktadır(54) (**Tablo 1.**).

Tablo 1. İnflamatuvar Lezyonların Şiddetine Göre Global Akne Sınıflandırma

Derece	Ciddiyet	Tanımlama
0	Temiz, lezyon yok	Rezidü pigmentasyon ya da eritem belki görülebilir
1	Neredeyse temiz, neredeyse lezyon yok	Dağınık birkaç açık/kapalı komedon ve birkaç papül
2	Hafif	Kolayca tanınabilir. Yüzün yarısından daha azında; açık/kapalı komedon ve birkaç papül ve püstül
3	Orta	Yüzün yarısından daha fazlasında, birçok papül ve püstül, açık/kapalı komedonlar. Bir nodül belki mevcut olabilir
4	Ciddi	Tüm yüz tutulmuştur. Papül, püstül ve açık/kapalı komedonlar ile birkaç nodül mevcuttur
5	Çok ciddi	Ciddi inflamatuvar akne ve nodüller

2.4. Akne Vulgariste Tedavi

Akne tedavisinin temel amacı, akne lezyonlarını kontrol etmek ve tedavi etmek, mümkün olduğunca kalıcı skar oluşumunu önlemek, hastalığın süresini sınırlamak ve morbiditeyi en aza indirmektir. Günümüzde akne için birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Akne için çok farklı nedenler olduğundan, her tedavi belirli bir nedensel faktörü hedefleyebilir. Hiçbir tedavi diğer bir tedaviden önemli ölçüde daha iyi değildir. Antibiyotikler ve topikal retinoidler gibi bazı tedaviler yaygın olarak birlikte kullanılır. Tedavinin sıklığı ve ciddiyeti, hastalığın ciddiyetine ve hastadaki diğer biyolojik faktörlere göre değişebilir. Bu bölüm de, temel tedavi seçenekleri açıklanacaktır.

2.4.1. Akne Vulgariste Topikal Tedaviler

Topikal ilaçlar, komedonal ve hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar akne de tek başına kullanılır; sistemik tedavi gerektiren skarlaşma riski yüksek hafif-orta şiddetteki inflamatuvar akne vakalarında ise kombinasyon tedavisinin bir parçası

olarak kullanılırlar(42).En yaygın kullanılan topikal ilaçlar, tek başlarına veya kombinasyon halinde benzoil peroksit (BPO), retinoidler (örneğin, adapalen, tretinoin), antibiyotikler ve azelaik asittir. Baskın olarak iltihaplı lezyonları olan hastalar topikal benzoil peroksit, antibiyotik veya azelaik asit almalıdır. Bununla birlikte, mikro komedonların merkezi patojenik rolü nedeniyle, çoğu hastada topikal retinoid düşünölmelidir(55).

2.4.1.1.Topikal Benzoil Peroksit

Benzoil Peroksit, serbest oksijen radikallerinin salınması yoluyla *P. acnes* leri öldüren ve aynı zamanda hafif komedolitik olan bir bakterisidal ajandır. Ülkemizde %5-10 losyon,%2,5-5 krem, %2.5-5-10 jel formları vardır Ayrıca foliköler hiperkeratozu bir dereceye kadar azaltarak enflamatuvar olmayan lezyonları da etkiler. BPO, topikal retinoidlerde olduğu gibi sebum üretimi üzerinde bir etkiye sahip değildir(55,56). BPO'nun hafif-orta şiddette aknelerde birinci basamak oral antibiyotik tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ozolins ve ark. *Yaptığı çalışmada* oral tetrasiklin ve minosiklin ile karşılaştırıldığında BPO ile benzer etkinlik göstermiş, BPO'yu bu grupta klinik ve maliyet etkinliği ve *P. acnes'in* dirençli suşlarının gelişiminin önlenmesinde tercih edilen bir seçenek haline getirmiştir(57). Sonuç olarak hafif-orta şiddetli akne de ilk tercihtir. BPO, topikal yıkamalar, köpükler, kremler veya jeller formasyonları şeklinde %2,5-5 ve 10'luk konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu maddeye karşı herhangi bir direnç bildirilmemiştir ve antibiyotik tedavisinin rejimlerine BPO ilavesi sonuçları daha da iyileştirmekte ve direnç gelişimini azaltabilmektedir(55).

2.4.1.2.Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler, akne tedavisi için kullanılmasını destekleyen, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara sahip reçeteli A vitamini türevleridir. A vitamininin topikal formları (retinoidler) 40 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Topikal olarak kullanılan ilk formu, all-trans retinoik asittir(58). Retinoidler, aknenin ilk ortaya çıkan prekürsör lezyonunu inhibe ettiklerinden noninflamatuvar akne de birinci basamak tedavi olarak düşünölebilirler. Şiddetli nodüler akne tedavisinde tercih edilmezler. Enflamatuvar akne komedonlardan oluştuğu için retinoidler, şiddetli aknenin öncüllerini tedavi ederek daha ciddi akne formlarına karşı birinci savunma

hattı olarak etkili bir şekilde görev alırlar. Retinoidler kombinasyon rejimlerinde diğer topikal veya sistemik ajanlarla birlikte kullanıldıklarında ilaç penetrasyonunu arttırlar. Oral antibiyotiklerle kombine edildiğinde, direnç gelişimini azaltıp etkinliği artırır. Retinoidler akne tedavisinde merkezi bir role sahiptir, çünkü hem görünür lezyonları azalttığı hem de mikro-komedonların ve yeni lezyonların gelişimini engelledikleri gösterilmiştir. Retinoidler, keratinosit proliferasyonunu azaltarak ve farklılaşmayı destekleyerek folliküler epitelin normal deskuamasyonunu başlatırlar(59). Retinolün (A vitamini) sentetik türevleri olan ve nükleer retinoik asit reseptörleri (RAR) ve nükleer retinoik asit X reseptörleri (RXR)'ne bağlanarak etki eden bu moleküllerin etki mekanizması esas olarak komedolitik ve anti-komedojeniktir. Topikal retinoidler ayrıca akne gelişiminde suçlanan;TLR, lökosit migrasyonu ve aktivatör protein-1 (AP-1) yollarını bloke ederler. Bu yolların bloke edilmesi, inflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin salınımını azaltarak hücrel enflamasyonu inhibe eder(59, 60). Antibiyotiğe dirençli suşlarla savaşmak için topikal antibiyotikler sıklıkla retinoidlerle birlikte kullanılır. Günümüzde akne tedavisinde kullanılan topikal retinoidler; tretinoin (retinoik asit, retin-A), adapalen ve tazaroten olup teratojen etkilerinden dolayı gebelikte kullanımları önerilmemektedir(61-63).

Topikal izotretinoin (13 cis-retinoik asit), reseptöre spesifik olmayan sentetik bir retinoiddir. % 0,05 krem veya jel ve% 0,1 krem formasyonları bulunur. Topikal izotretinoin, hem inflamatuvar olmayan hem de inflamatuvar akne lezyonlarının tedavisinde topikal retinoik asit ve topikal adapalen kadar etkilidir.Topikal izotretinoinin yan etkileri genellikle eritem, yanma ve kaşıntı gibi hafif belirtilerdir. Yan etkilerin görülme sıklığı topikal BPO ve retinoik aside benzer, ancak topikal adapalen fazladır(64).

Topikal adapalen, reseptör spesifik retinoid analogu olan naftoik asit türevi bir preparattır. Topikal adapalen, hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan lezyonları azaltmada, topikal tretinoin, izotretinoin ve tazaroten kadar etkilidir. Topikal adapalen doza bağımlı bir etki gösterir, % 0,3-% 0,1 jel formasyonları mevcuttur.Topikal adapalen, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan aknelezyonlarının tedavisinde topikal BPO kadar etkilidir. Tretinoinine göre daha az irritasyon yapar;

steroidal ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında antiinflamatuvar etkisi artar Topikal adapalenin yan etkileri eritem, kuruluk, soyulma, batma / yanma ve kaşıntıdır(65, 66).

Topikal tazaroten, reseptör spesifik bir retinoiddir. % 0.05 veya % 0,1 konsantrasyonunda jel veya krem formları bulunur. Farklı derişimlerdeki bu iki preparat arasında etkinlik açısından üstünlük gösterilebilecek bir kanıt yoktur(67). Topikal tazaroten, enflamatuvar ve enflamatuvar olmayan lezyonları azaltmada topikal adapalen ve tretinoin kadar etkilidir. Günde bir kez veya gūnaşırı geceleri uygulanmalıdır. İrritan etkisi diğerlerine kıyasla daha fazladır. Topikal tazarotenin yan etkileri; eritem, kuruluk, soyulma, yanma ve kaşıntıdan oluşur ve genellikle hafif seyirlidir(68).

2.4.1.3.Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotiklerden eritromisin, tetrasiklin ve klindamisin akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup özellikle hafif ve orta derecede inflamatuvar aknede etkilidirler ancak oral antibiyotiklere göre daha yavaş ve daha az etkilidirler. Etkileri yavaş geliştiğinden ve bakteriyel direnç gelişim riski nedeniyle monoterapi olarak kullanılmaları önerilmez. Bu nedenle topikal bir antibiyotik ile BPO veya topikal bir retinoid ile birleştirilmeli ve doğrudan cilde uygulanmalıdır. Topikal antibiyotikler folikülde birikir, antiinflamatuvar ve antibakteriyel mekanizmalarla etki gösterirler. Bakteriyostatik etkileri ile P. acnes'in folikül içindeki sayısını azaltır ve böylece P. acnes tarafından üretilen lipazlar ve IL-1 gibi proinflamatuvar medyatörleri baskılayarak dolaylı olarak inflamasyonu azaltırlar(63).

Topikal eritromisin, hem enflamatuvar hem de enflamatuvar olmayan lezyonların azaltılmasında etkilidir. Bakteri ribozomunun 50S kısmındaki 23S ribosomal RNA (rRNA) bölgesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Genellikle bakteriyostatik etkiye sahip olup beta-hemolitik streptokok ve streptokok pnömoniaya karşı bakterisidal etkileri vardır. Anaerob mikroorganizmalara karşı etkisizdir(69). Ülkemizde %2-3-4 jel formları mevcut olup BPO, tretinoin, izotretinoin ve çinko ile kombine preparatları vardır.

Topikal klindamisin, %0,1'lik solüsyon, jel ve losyon formları bulunan ve akne tedavisinde kullanılan topikal antibiyotiklerdir. Bakterilerdeki artan eritromisin direnci nedeniyle, topikal klindamisin, topikal eritromisin'e göre daha sık tercih edilir. Klindamisin, antiinflamatuvar ve anti-komedojenik etkiye sahiptir. Klindamisinin eritem, soyulma, kuruluk, batma, yanma ve kaşıntı gibi geçici yan etkileri vardır. Topikal klindamisin kullanımının sonucu psödomembranöz kolit gelişimi rapor edilmiştir(69, 70).

Topikal tetrasiklin, bakteriyostatik etkilidir. Etkilerini ribozomun 30S subünitine bağlanıp protein sentezini engellereyerek gösterir. Ülkemizde %3'lük pomad formu bulunmaktadır. Belirgin fotosensivite etkisi vardır; lokal iritasyon yapabilir ve sistemik antibiyotikler kadar ciddi olmasa da deri florasında değişiklik ve dirence neden olabilir. Sistemik emilim sonrası dolaşıma katılabileceğinden dolayı gebelikte tercih edilmezler(69, 70).

2.4.1.4.Diğer Topikal Akne Tedavileri

Azelaik asid, C9 dikarboksilik asit yapısında olup topikal olarak uygulanır. Aknenin hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlarına etkilidir. Etki mekanizması olarak, keratinizasyon süreci üzerinde modüle edici bir etkiye sahip olup keratolitik ve anti-komedojenik etkileri vardır, 5-alfa redüktaz da dâhil olmak üzere mitokondriyal ve mikrozomal oksido-redüktazları inhibe edip sebogenez sürecine müdahale edebileceğine dair kanıtlar vardır. Son olarak, aerobik mikroorganizmalara karşı in vitro ve in vivo antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahiptir(71). Ülkemizde %20 krem ve %15 jel formu vardır.

Salisilik asit, o-hidroksibenzoik asit yapısındadır ve akne vulgaris tedavisi için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Genel kullanım şekli olarak bir kombinasyonun parçasıdır. Salisilik asit, keratolitik ve komedolitiközellikler taşımakla beraber araşidonik asit kaskadı'nı etkileyen anti-enflamatuvar özelliklere de sahiptir. İritasyon, kuruluk, eritem ve soyulma yan etkileri arasındadır. Yüksek dozlarda sistemik dolaşıma geçip salisilat toksisitesitesine neden olabilir(72). Ülkemizde %2 jel formunda bulunmaktadır.

Nikotinamid, B3 vitamininin suda çözünür, aktif formudur. Topikal nikotinamidin % 4'ünün hafif-orta şiddette akne için etkili olduğu gösterilmiştir. Akne hastalarının tedavisinde önemli anti-enflamatuar özelliklere sahiptir. Anti-enflamatuar özelliklerine ek olarak, topikal form cildin doğal bariyerini enfeksiyona karşı korumaya yardımcı olur ve P.acnes üzerinde bakteriyostatik etkiye sahiptir(73).

2.4.2.Akne Vulgariste Sistemik Tedaviler

Akne tedavisinde sistemik tedavi genel antibiyotikler, hormonlar ve retinoidler olmak üzere üç ana oral tedavi grubunu kapsar. Steroidler, dapson, çinko sülfat, klofazimin ve A vitamini gibi diğer ilaçlar ise nadiren kullanılır. Skarlaşma, psikososyal etkilenim, topikal tedavilere yanıtızlılık ile seyreden orta ile şiddetli ya da hafif ile orta dereceli akne, sistemik tedavi seçeneğini gündeme gerektirir.

2.4.2.1.Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler orta ile şiddetli inflamatuvar akne vulgaris'de oral tedavinin temelini oluştururlar. Yapılan çalışmalar, antibiyotiğe dirençli P. Acnes sıklığının arttığını ve bu direncin eritromisin kullanımı ile en yaygın hale geldiğini göstermiştir. Direnç gelişimi ve etkinliğe açısından antibiyotik tedavisini optimize etmek için;

1. Antibiyotik reçete edilirken monoterapiden kaçınılmalı ve ihtiyaca göre topikal retinoid veya BPO ile kombine edilmelidir.
2. Mümkün oldukça, tedavi süresi kısa tutulmalıdır (Normal en az tedavi süresi 6-8 hafta olup bu süre 12–18 hafta ve daha fazlasına uzatılabilir).
3. Yeniden tedavi gerekliyse aynı antibiyotiğin kullanılması ve dirençli organizmayı azaltmak için antibiyotik kürleri arasında en az 5-7 gün BPO kullanılması önerilir.
4. Oral ve topikal tedavinin kimyasal olarak farklı antibiyotiklerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır(38).

Antibiyotiklerin birçok etkisi antibakteriyel etkilerinden bağımsızdır. Bu özellikleri aknenin tedavisinde önemli bir yer tutar .Antibiyotiklerin anti-enflamatuar özellikleri için suçlanan mekanizmalar;

1. Diaçilgliseroller ve trigliseritleri serbest yağ asitlerine dönüştüren bakteriyel lipazların inhibisyonu (artan foliküler keratinizasyon),
2. Lenfositlerde mitozun doğrudan, doza bağlı inhibisyonu, fagositozun inhibisyonu,
3. Proinflamatuvar sitokinlerin azalması (TNF-, IL-1, IL-6), anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artması (IL-10),
4. Reaktif oksijen radikallerinin salınımının önlenmesi olup akne tedavisinde hangi mekanizmanın (antibakteriyel veya immünomodülatör) baskın olduğu hala belirsizliğini korumaktadır(74).

Tetrasiklin ve türevleri, akne için sıkça reçete edilen ilaçtır. Antimikrobiale etkilerini 30S ribozomal alt ünitesindeki protein sentezini baskılayarak gösterirler. Pro-enflamatuvar sitokinlerin downregülasyonu ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunun baskılanması yoluyla anti-inflamatuvar etki gösterirler. Son olarak da fosfolipaz A'nin inhibisyonu yoluyla sebum üretimini azaltırlar (75, 76). Yan etkileri orta ila ciddi arasında değişmektedir. Orta dereceli yan etkiler arasında gastrointestinal rahatsızlık (ishal, kusma ve hazımsızlık şeklinde görülür), intrakraniyal hipertansiyon ve ışığa duyarlılık bulunurken, ciddi yan etkiler arasında; özofagus ülseri, vajinal mantar enfeksiyonu ve Steven-Johnson sendromu gibi şiddetli kutanöz reaksiyon görülebilir. Gebelerin kullanması önerilmemektedir (75).

Doksisiklin, bir tetrasiklin türevi olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir; ancak, tetrasiklinden daha lipofiliktir. Bu ilaçların lipofilik özelliği yağ bezine nüfuz etmesini sağlar, böylece daha lipofilik bir ilaç bakteriyeye karşı daha iyi etki eder. Doksisiklin, orta ila şiddetli inflamatuvar akne veya diğer tedavilerle iyileşmeyen hafif inflamatuvar akneleri tedavi etmek için kullanılır. Tetrasiklin ile benzer yan etkilere sahiptir. İhmal edilebilir düzeyde fototoksikite gösterirler ve tetrasikline göre daha az GİS yan etkilerine sahiptirler (75, 77, 78).

Minosiklin, ikinci nesil bir tetrasiklidir. P.acnes için diğer tetrasiklilere göre daha az direnç gelişmiştir. Yüksek lipofilik özelliği ve dolayısıyla yağ bezlerine daha iyi nüfuz etmesi nedeniyle, etkisi daha hızlı ve daha uzun sürelidir (79). Tüm tetrasiklinler içerisinde, minosiklin en pahalı seçenektir. Tetrasiklin tarafından

karşılaşılan yan etkiler dâhil olmak üzere; lupus, hepatit, serum hastalığı, vaskülit, pnömoni, doz bağımlı fototoksisite meydana getirirler(77, 78, 80).

Makrolidler, iyi oral emilim ve lipit çözünürlüğüne sahip geniş spektrumlu oral antibiyotiklerdir. Etkilerini, 50S lik ribozomal alt biriminde 23S rRNA'ya bağlanma yoluyla protein sentezini inhibe ederek gösterirler(81).Tetrasiklinler gibi makrolidlerinde anti enflamuar etkileri vardır. Sık görülen yan etkileri;gastrointestinal yakınmalar nadiren hepatotoksisiteye neden olabilirler.Günümüzde bakteriyel direncin artması nedeniyle makrolid grubunun üyesi olan eritromisin, BPO gibi topikal bir preparatla kombinasyon halinde kullanılmaktadır(79).

Akne tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol veya tek başına trimetoprim de kullanılabilir. Hasta tetrasiklin türevlerine ve makrolidlere cevap veremediğinde sülfametoksazol içeren veya içermeyen trimetoprim kullanılmalıdır. Sülfametoksazol, hücre bölünmesi için gerekli olan folik asidin bakteriyel sentezini bloke ederek bakteriyostatik etki gösterir. Trimetoprim, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden bir folik asit analogudur. 2 ajan, bakterilerdeki nükleotit ve amino asit sentezini bloke etmek için birlikte çalışır. Diğer ilaçlara göre çok daha ciddi yan etkileri olduğundan ilk reçete edilen ilaç değildir(82, 83). Yan etkileri; agranülositoz, aplastik anemi ve trombositopeni gibi ciddi kan displasileri ile Steven-Johnson sendromudur(84).

2.4.3.Akne Vulgariste Hormonal Tedavi

Akne vulgariste sebace bezlerdeki androjen reseptörlerini bloke etmek ve adrenal bez, hipofiz ve overden kaynaklanan androjenu baskılamak amacıyla hormonal tedavi kullanılmaktadır (49). Hormonal akneden; çene ve boyun yerleşimli akne, 25 yaşından sonra başlayan postadelosan akne, klasik tedavilere dirençli hastalar, eşlik eden hirsutismus, menstrüel siklusta düzensizlik, virilizasyon bulguları ve androjenetik alopesisi olanlarda şüphelenilmelidir. Hormonal akne tedavisinde; androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat, flutamid), 5 alfa redüktaz inhibitörleri, oral kontraseptifler(OKS) ve glukokortikoidler kullanılmaktadır(79, 85).

2.4.3.1. Androjen Reseptörü Blokerleri

Spironolakton, akne tedavisinde 30 yılı aşkın süredir kullanılan, bir aldesteron antagonistidir. Akne tedavisi için normal dozaj günlük 50–200 mg'dır ve genellikle tok karnına uygulanır. Orta düzeyde bir etkinliği olduğu kabul edilmektedir(86). Etki mekanizması;

1. Androjen reseptörlerini bloke ederek, testosteron ve DHT un bağlanmasını önler.
2. Tip 2 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek testosteron oluşumunu azaltmak.
3. 5a-redüktazın doğrudan inhibisyonuna yol açarak daha az potent olan DHT oluşumunu sağlar.
4. SHBG seviyesini artırarak dolaşımdaki serbest testosteron seviyelerini azaltır(87).

İktidarsızlık, libido azalması ve jinekomasti, erkeklerde spironolakton kullanımını kısıtlayan yan etkilerdir. Hiperkalemi, spironolakton tedavisi alan hastalar için periyodik olarak izlenmesi ve kontrol edilmesi gereken bir elektrolit dengesizliğidir(86).

Siproteron asetat (SPA) en eski ve en çok çalışılan antiandrojenlerden biridir. SPA, antiandrojen ve progestin olmanın iki özelliğininide beraber gösterir. DHEA'dan androstenedion oluşumunu inhibe ederek sebum üretimini azaltır. Önemli yan etkileri arasında; erkek fetüsün feminizasyonu, hepatotoksisite, göğüs hassasiyeti, mide bulantısı ve kusma sayılabilir (88).

Flutamid, prostat kanseri tedavisi için kullanılmakta olup; akne, androjenetik alopesi ve hirsutizm tedavisinde etkilidir. Etkisini, DHT'nin reseptörlerini bloke ederek ve aktif testosteronun aktif olmayan metabolitlere parçalanmasını artırarak gösterir. Yan etkileri arasında; erkek fetüste feminizasyon belirtileri, hepatit, göğüs hassasiyeti, gastrointestinal sistem yakınmaları ve libido azalması sayılabilir. Takibinde düzenli karaciğer fonksiyon testleri gerektirmesi ve yan etkiler, ilacın aknede kullanımını sınırlar(88).

2.4.3.2.Adrenal Androjen Üretim İnhibitörleri

Düşük dozlardaki glukokortikoidler androjenlerin adrenal üretimini baskılayabilir. Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziye bağlı (11-hidroksilaz veya 21-hidroksilaz enzimlerinin eksikliğinden kaynaklanan) yüksek DHEAS seviyesine sahip hastalar için endikedirler(89).Genellikle oral kontraseptiflerle beraber kullanılır. Glukokortikoidlerin androjen üretimi üzerindeki etkisini izlemek için DHEAS'ın periyodik olarak değerlendirilmesi gerekir. Etkin bir tedavi serum DHEAS seviyelerini düşürür. Adrenal supresyon potansiyel bir yan etkidir(49, 89).

2.4.3.3.Ovaryan Androjen Üretim İnhibitörleri

Oral kontraseptifler, overlerden androjen üretimini azaltmak için özellikle PKOS hastalarında kullanılan ana tedavi yöntemidir. Akne tedavisi için önerilen oral kontraseptifler genellikle östrojen içeren kombine bir preparat (en yaygın olarak etinil östradiol) ve anti-androjenik aktiviteye sahip bir progestindir(89, 90).Yeterli düzeyde östrojen alınması koşuluyla, tüm OKS'ler sebüm üretimini baskırlar. Etki mekanizmaları;

1. Östrojen tarafından hipofiz kaynaklı gonadotropinlerinin salgılanması bakılanır ve ovulasyon inhibe olur. Ovulasyonun gerçekleşmemesinde overlerdeki androjen üretimi azaltır.
2. Östrojenlerin, androjen reseptörleri üzerine bloke edici etkileri vardır, SHBG'nin karaciğer üretimini arttırlar ve dolaşımdaki serbest testosteronu azlatırlar.
3. OKS'lerde bulunan progestinler ise 5 α -redüktazı baskırlar ve potent androjenlerin oluşumunu inhibe ederler(91).

OKS'lerin progestin içerikleri farklılık gösterebilir. Bu amaçla en çok zayıf androjenik etkileri olan (norgestimat ve desogestrel) veya hiç androjenik etkileri olmayan (SPA, klormadinon, drospirenon) progestinler tercih edilmektedir(91).OKS tromboemboli riskini arttırıp kemik dansitesini azaltabilmektedir. Meme ve serviks kanseri riskini arttırabilirken kolorektal, over ve endometriyum kanser riskini azaltmaktadır. OKS'ler gebelikte, emzirenlerde, postpartum ilk 6 haftada, ≥ 35 yaşta,

günde 15'ten fazla sigara içen kişilerde ve geçirilmiş derin ven trombozu veya pulmoner emboli hikâyesi olanlarda kullanılmamaktadır(79).

2.4.3.4.Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Agonistleri

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon(GnRH) agonistleri siklik LH ve FSH salınımını inhibe ederek anovulasyona ve overlerden östrojen ve androjen üretiminin inhibe olmasına neden olurlar. Nafarelin, löprolid ve buserelin gibi gonadotropin salgılayan agonistler, hem endokrin anormallikleri olan hem de olmayan kadınlarda akne ve hirsutizm tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, kullanımları, yumurtalık östrojen üretiminin baskılanmasının neden olduğu, azalmış kemik kütlesi, baş ağrısı ve menopoz semptomları gibi olumsuz etkiler potansiyeli ile sınırlıdır(92).

2.4.3.5.Metformin Tedavisi

İnsulin direnci hücreler tarafından insulin alımını azaltmakta ve böylece artan insulin düzeyleri SHBG düzeyini artırarak hiper-androjenemi durumuna neden olur (93). Antidiyabetik bir ilaç olan Metformin, hiperinsülinemiyi iyileştirmedeki rolü nedeniyle, hormonal akne, hidradenitis suppurativa ve akantoz nigrikans tedavisinde etkin olduğu kanıtlanmıştır. Metforminin ne kadar süre kullanıldığına dair bir sınır yoktur, ancak iyileşme görülmezse 6 ay içerisinde kesilmelidir(94).

2.4.4.Akne Vulgariste İzotretinoin Tedavisi

1982'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan isotretinoin, aradan 37 yıl geçmesine rağmen hala mevcut en etkili akne ilacı olarak tanınmaktadır(95).A vitamini ve A vitamini ile yapısal veya işlevsel benzerlik gösteren bileşikler retinoidler olarak isimlendirilir. Retinoidlerin vücutta görme, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonu, kemik büyümesi, immun yanıt ve tümör supresyonu gibi birçok önemli işlevleri bulunmaktadır. İzotretinoin akne tedavisinde, öncelikle yağ bezlerinin boyutunu azaltarak ve sebum üretimini % 90'a kadar düşürerek etki gösterir, böylece P acnes lerin çoğalmasını ve ardından inflamasyonu önler. Ek olarak, topikal retinoidler gibi, foliküler keratinizasyonu normalleştirerek komedon oluşumunu inhibe eder. İzotretinoin, sebasöz bez aktivitesi üzerinde çoklu ve güçlü bir etkiye sahip olduğu bilinen tek oral retinoiddir. Akne patogenezinde rol

oyunayan dört faktörün her birini, etkiler. Başlangıçta diğer tedavilere cevap vermeyen şiddetli nodüler akne tedavisinde kullanılırken tedavi deneyiminin artmasıyla günümüzde endikasyonları genişlemiştir(96, 97) Bunlar;

1. Geleneksel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar orta şiddette akne,
2. Relaps gösteren kronik akne hastaları (oral antibiyotik veya dört aylık hormonal tedaviye rağmen %50'den daha az bir düzelme olanlar),
3. Şiddetli hiperseboresi olan akne hastaları,
4. Skarlaşmaya yol açan akne hastaları,
5. Ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları,
6. Akne konglobata, akne fulminans ve Gr (-) follikülit

Bir A vitamini türevi olan izotretinoin (13-cis-retinoik asit); steroid, vitamin D3, tiroid hormonu ve PPAR' ı içeren nükleer reseptörlerle beraber aynı ailede yer alan RAR ve RXR'leri aktive edip DNA transkripsiyonu düzenler. İzotretinoinin, hücrel retinol bağlayıcı proteinlere veya retinoik asit nükleer reseptörlerine bağlanma yeteneği çok azdır. Ancak hücre içi olarak *cis* -4- *okso* -retinoik asit (4-*okso* -isotretinoin), all- *trans*- RA dozu (tretinoin), all- *trans*- 4- *okso* -retinoik asit (4- *okso* -tretinoin), 9- *cis*retinoik asit ve 9- *cis* -4- *okso*- retinoik asit gibi metabolitlere dönüştürülen bir ön ilaç olarak işlev görebilir.Böylece retinoid asitin kendisi RAR ve RXR'a direk bağlanma özelliği göstermese de hücre içinde RAR ve RXR'ye bağlanabilen bazı metabolitlere dönüşür ve ön ilaç olarak etki eder (98-100). Moleküler etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da etkinliği, aknenin tüm ana patofizyolojik faktörlerini etkileme yeteneğine bağlıdır(101). Suçlanan etki mekanizmaları; İzotretinoin antimikrobiyal olmamasına rağmen, foliküler mikroçevreyi değiştirerek toplam P acnespopülâsyonunu (ayrıca antibiyotiğe dirençli türler) etkili bir şekilde azaltır. İzotretinoin ayrıca doğrudan ve dolaylı anti-enflamatuar özelliklere sahiptir (102). İzotretinoin, bazal sebositlerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve aktivitesini azaltır (hücre döngüsü durdurma). Aynı zamanda, hücrelerde apoptozu retinoid asit reseptöründen bağımsız bir mekanizma ile

indüklerken, foliküler keratinizasyonu da normalleştirip komedogezisi de inhibe eder (101, 103).

Türk Dermatoloji Derneği'nin 2018 yılına ait "Akne Ve Rozase Tanı Ve Tedavi" klavuzunda Akne vulgariste izotretinoin tedavisi için; akne vulgariste izotretinoin tedavisinin düşük, standart ve yüksek doz uygulamaları olmak üzere üç gruba ayırmıştır. Tercih edilen dozun hastalığın şiddetine göre ayarlanması gerektiğini bildirmiştir. Düşük doz tedavi orta şiddetli ve hafif akne vulgariste, erişkin akne, kombinasyon tedavilerinde ve idame tedavide kullanılabilceğini söylemektedir. İlgili kaynakta, standart doz 0,5-1 mg/kg/gün arası dozlar olup orta ve şiddetli akne vulgariste tercih edilmektedir. Yüksek doz tedavi ise 1 mg/kg/günün üzerindeki dozlar olup şiddetli akne vulgariste kullanılmaktadır. Doz hesaplaması kümülatif dozlar esas alınarak yapılmaktadır. Hafif akne vulgariste düşük kümülatif dozlar tercih edilebilirken şiddetli akne vulgariste 120-150 mg/kg kümülatif doz hedeflenmektedir. Ayrıca 220 ve 290 mg/kg gibi çok yüksek kümülatif dozların kullanıldığı çalışmalarda da başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde akne şiddetine göre doz hesaplamasının yapılması önerilmektedir(104). Kombinasyon tedavisi olarak izotretinoin ile beraber oral eritromisin ve prednizolon alevlenmeyi engellemek için kullanılabilir, fakat psödötümör serebriye neden olabileceğinden, izotretinoin tetrasiklin ile birlikte kullanılmamalıdır (105).

Şiddetli akne vulgariste kullanım şekli ve doz ayarlaması; 0,3-0,5 mg/kg/gün başlanıp 2. ayda doz artırılabilir. Tedavi süresi en az 4 ay olmalı, mümkünse 6 aya tamamlanmalıdır. Gövde yerleşimi gibi ekstrasfasial tutulumu ve uzun süreli akne vulgaris hikâyesi olan olgularda daha uzun süreli tedavi tercih edilmelidir. Yetersiz yanıt alınan hastalarda klinik cevaba göre süre uzatılmalıdır. Tüm lezyonlar iyileştikten sonra tedaviye 1-2 ay devam edilmelidir. Akne konglobata gibi şiddetli olgularda ise doz 0,5 mg/kg/günün üzerinde olmalıdır. mutlaka kümülatif dozun 120-150 mg/kg'ye tamamlanması önerilmektedir. 120 mg/kg günün altında kalan dozların sık relapsla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Orta ve hafif şiddetli akne vulgariste kullanım şekli ve doz önerileri ise; 0,2-0,4 mg/kg/gün dozların yeterli olduğu öne sürülmektedir. Kümülatif doz düşük tutulabilir-standart doz tamamlanmak zorunlu değildir ve aralıklı tedavi protokolü önerilmemektedir(104).

İzotretinoin yüksek düzeyde lipofiliktir ve en iyi şekilde gıda ile birlikte alındığında emilir(106). En yaygın görülen yan etkiler, genellikle hipervitaminoz A semptomlarını taklit eden mukokutanöz, kas-iskelet sistemi ve oftalmik sistemleri içerir. Bu yan etkiler geçicidir ve ilacın kesilmesinden sonra sekel bırakmaksızın kaybolur. Diğer yan etkiler ise enflamatuvar barsak hastalığı, depresyon / anksiyete / ruh hali değişiklikleri, kardiyovasküler etkilenim, kemik mineralizasyon bozuklukları ve Staphylococcus aureus (S. aureus) kolonizasyonunu içerir(105). Gebelerde kullanımı konjenital malformasyonlara yol açar. Doğurganlık çağındaki kadınlarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalı, tedavide ve tedavi bitiminden sonra 2 ay süreyle, en az 2 yöntemle korunma uygulanmalıdır. İzotretinoin alan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, kullanıcı bağımsız formlar dâhil olmak üzere çeşitli kontraseptif yöntemler konusunda danışmanlık verilmelidir. Erkeklerde kontrasepsiyon uygulanmasıyla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerinin, serum kolesterolünün ve trigliseritlerin rutin olarak izlenmesi başlangıçta ve tekrar tedaviye cevap verilinceye kadar önerilir. Tam kan sayımının rutin izlenmesi önerilmez(105, 107).

2.5.Vitamin D

D vitamini, 1919'da (Mellamby 1919) Edward Mellamby tarafından raşitizmin nedenleriyle ilgili araştırması sırasında keşfedilmiştir(108). Beş çeşit D vitamini vardır; D2 vitamini, ergosterol; D3, kolekalsiferol; D4, 22, 23 dihidroergokalsiferol; D5 sitosterol (24-etilkolekalsiferol) ve D6 stigmasterol. D vitaminin D3 ve D2 olmak üzere iki ana formu vardır. D3 vitamini, güneş ışığına veya ultraviyole ışığına maruz kaldıktan sonra deride oluşur, D2 vitamini bitkisel veya gıda kaynaklıdır(109).

2.5.1.Vitamin D'nin Sentez ve Metabolizma

D3 vitamini üretimi deride 290-315nm dalga boyu aralığında UV-B ışığına maruz kalınmasıyla başlar.Deri, 290-315nm aralığında UV-B'ye maruz kaldığında, 7-Dehidrokolestrol ışığa bağlı olarak pre-vitamin D3'e dönüştürülür. Pre-D3, enzimatik olmayan bir yolak vasıtasıyla ısıya bağlı bir işlemle D3 vitaminine dönüştürülür, yani sıcaklık yükseldikçe, pre-D3 izomerize olarak D3 vitaminine dönüşür. D3 vitamini

üretimini düzenlemek ve aşırı üretimini engellemek için suçlanan hız kısıtlayıcı mekanizma ise, pre-D₃;lumesteroller, taşistroller ve suprasteroller gibi aktif olmayan foto-ürünlere dönüştürülmesidir(110).

Vitamin D₃ ve diyet kaynaklı vitamin D₂ daha sonra şilomikronlara katılarak lenfatik sistem tarafından venöz dolaşım içine taşınır. Dolaşım içinde, D vitamini (VD) (D₃ vitamini ve D₂ vitamini, bu bağlamda ortak olarak D vitamini olarak adlandırılır), VD bağlayıcı proteine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde ise 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D'ye dönüştürülür. Bu VD formu, VD'nin ana dolaşım şeklidir; uzun yarı ömürlüdür ve VD düzeyini belirlemek için kullanılabilir. Sonrasında böbreklerde 1 α hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüşmektedir. 1 α hidroksilaz enzimi VD sentezinde anahtar enzimdir. 1,25 dihidroksivitamin D'nin ana hedef organları bağırsak, kemik, paratiroid bezleri ve böbrek olup kalsiyum ve fosfor homeostazının korunmasına katılır.1 α hidroksilasyon ekstra renal dokularda da gerçekleşebilmektedir. Ekstra renal bölgelerde 1 α hidroksilazın düzenlenmesi böbrek enziminden farklıdır. Ekstra renal bölgelerde, düzenleme esas olarak 1,25 dihidroksivitamin D seviyelerini optimize etmek için düzenleme, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi yerel faktörlerin kontrolü altındadır.VD ve metabolitleri birçok dokuda bulunan 24 hidroksilaz enzim tarafından (CYP24A1, CYP3A4) ile oksidasyona uğrayarak inaktive edilir ve safra asitleriyle atılır(110, 111).

VD reseptörü (VDR), VD'nin aktif formunun biyolojik aktivitelerini modüle eden bir nükleer reseptördür. VDR geni, 12q kromozomu üzerinde bulunur ve 75kb'ı kapsayan promotör ve düzenleyici bölgelerden ve ekzonlardan oluşur. VDR proteini 3 bölgeden oluşur; ligandan bağımsız bir işlem fonksiyonunu içeren NH₂-terminal bölgesi, merkezi bölge, VDR reseptörlerini hedefleyen DNA bağlanma alanını ve ligand bağlanma alanını ve RXR heterodimerizasyon motifini içeren C-terminal bölgesini içerir(112, 113). Ligand bağlanma bölgesi, 1,25 dihidroksivitamin D'nin yüksek afiniteli bağlanmasından sorumludur. Ligand bağlanmasından sonra, VDR yapısında konformasyonel değişiklikler meydana gelir. VD-VDR vitamini kompleksi, RXR ile heterodimerize olur, ancak aktif hale gelmeden önce, VD

yanıtının promotör bölgelerinde spesifik DNA elementlerine bağlanarak transkripsiyonu modüle ettiği çekirdeğe taşınması gerekir. Kromatin enzimatik aktiviteleri veya histon asetilaz aktivitelerini değiştiren steroid reseptör koaktivatörü ve Creb bağlayıcı protein 300 gibi ko-aktivatörler VDR aracılı transkripsiyonda önemli roller oynar (114, 115). VDR'nin başlangıçta sadece kalsemik regülasyona dahil olduğu düşünülmekteydi, ancak son çalışmalar hücre çoğalması, farklılaşması ve immünodülasyonunun düzenlenmesinde de rol oynadığını keşfetti. Her yerde bulunur ve vücuttaki birçok dokuda ve hücrede, ancak farklı konsantrasyonlarda bulunur(52, 115, 116).

2.5.2.Vitamin D'nin Klinik Fonksiyonları

VD'nin klasik işlevi yeterli serum kalsiyum seviyelerini korumak ve böylece çocuklarda raşitizm ve yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporozu önlemektir. Bunu üç farklı şekilde yapar;

1. Bağırsakta fosfat ile birlikte aktif kalsiyum emilimini uyarır.
2. Bağırsak kalsiyum emiliminin yetersiz diyet nedeniyle düşük olması durumunda, VD osteoblastları uyararak iskelet kaynaklarından kalsiyumu mobilize eder.
3. Böbreklerde, VD distal tübüllerden kalsiyumun emilimini arttırmak için paratroid hormonu (PTH) ile sinerjistik olarak etki yapar.

Klasik fonksiyonlarının yanı sıra, VD bazı kanserlerin (prostat, meme, kolorektal ve yumurtalık) önlenmesinde rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır, VD'nin ayrıca otoimmün hastalıklarda koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir. Hipertansiyon tip 1 diyabet, multipl skleroz, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematozus, atopik dermatit, sedef hastalığı, vitiligo, akne ve rosacea yönetiminde artan bir rol oynamaktadır. VD için bu geniş fonksiyon yelpazesine sahip olmak olasıdır çünkü neredeyse tüm dokularda ve birçok immün hücrede VDR bulunmaktadır(116).

2.5.3.Vitamin D Eksikliğine Tedavi Yaklaşımı

Normal şartlar altında insanlar VD'nin çoğunu (% 90–95) güneş ışığına maruz kalarak elde ederler. Yeterli VD sentezi için güneş ışığına maruz kalma süresi,

mevsim, günün saati, enlem, irtifa, hava kirliliği, deri pigmentasyonu, güneş koruyucu kullanımı ve yaşlanmadan büyük ölçüde etkilenir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) VD sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde VD sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, VD sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave VD almaya gerek yoktur(110).

25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) için geniş bir “optimal” aralık bildirilmiştir (25-80 ng / mL). VD'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu araştırmacı VD'nin yetersizliğini (bazen <30 ng / mL olarak bildirilen) ve eksikliğini (<bazen 30 ng / mL veya < 20 ng / mL) olarak bildirmiştir(117).Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu'nda VD düzeyini aşağıdaki sınıflandırılmıştır:

- 1 30 ng/ml'nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli,
2. 20 ile 30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik,
3. 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir.

Hafif ila orta eksiklik osteoporoz ve / veya sekonder hiper paratiroidizm ile ilişkili olabilir. Ciddi eksiklik kemikte yeni oluşmuş osteoidinin mineralleşmemesine ve çocuklarda raşitizme, erişkinlerde ise osteomalaziye neden olabilir. Kemik dışındaki organlar için VD eksikliğinin sonuçları tam olarak bilinmemekle birlikte, VDR'lerin etkileşimiyle beraber bozulmuş bağışıklık, artan otoimmünite, miyopati, diabetes mellitus ve artmış kolon, meme ve prostat kanseri riski içerebilir(117).

TEMĐ Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük VD ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH) VD düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. Günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında VD takviyesi gerektirir. VD eksikliği yönünden riskli kişilerde önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır.VD

eksikliği olanlara (<10-20 ng/ml) 50000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile VD verilmeli ve serum 25-hidroksi VD düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum VD düzeyine ulaşıldıktan sonra, VD günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda, VD tedavisine 50000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir.

2.5.4. Vitamin D Metabolizması Üzerine İlaçların Etkisi

VD eksikliği kemik metabolizmasının yanı sıra bozulmuş bağışıklık, artan otoimmünite, miyopati, diabetes mellitus ve artmış kanser riskine neden olabileceğinden uzun süreli ilaç alımı sırasında yeterli VD düzeyini sağlamak önemlidir(117). Çoğu durumda, serum 25(OH)D seviyelerinin izlenmesi ve VD eksikliğinin telafi edilmesi, ilaç reaksiyonu riskini azaltmaya ve / veya çeşitli ilaçların etkinliğini arttırmaya katkıda bulunabilir.

İnsan pregnan X reseptörü (PXR), ağırlıklı olarak karaciğer ve bağırsakta bulunan bir nükleer hormon reseptörüdür ve esas olarak CYP3A4'ün ve ayrıca UDP-gibi CYP2B6, CYP2C8 / 9'un faz II enzimlerinin induksiyonundan sorumludur. PXR, ksenobiyotik ve ilaçların detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar. Gastrointestinal sistem hücrelerinde, böbreklerde ve karaciğerde eksprese edilen ve DNA bağlanma alanlarında VDR ile % 64 homoloji gösteren bir hücre içi reseptördür. Böylece PXR, DNA'daki VD'ye duyarlı bölgelere bağlanabilir ve bir transkripsiyon faktörü olarak, VD tarafından düzenlenen genlerin ekspresyonunu etkiler(117).

PXR-ligant ilişkisinde karakteristik özelliği, PXR'nin agonistleri ile antagonistleri arasında ayırım yapma yeteneğine sahip olmamasıdır. Bu nedenle, ligandlar (ilaçlar) potansiyel olarak çok sıkı bir şekilde bağlanabilir ve CYP3A4 için güçlü bir indükleyici olabilirler. PXR-ligandları yapısal olarak çeşitlidir ve izotretinoin, antiepileptikler, anti-enflamatuar ajanlar, antiretroviral ilaçlar gibi çeşitli farmasötik ajanlar tarafından aktive edilebilir(118). PXR'nin aktivasyonu ile 24-hidroksilazların ekspresyonu artar ve böylece hem 25 (OH) D ve hemde 1,25 (OH) 2 D yıkılışını artar. 24-hidroksilazlara ek olarak, PXR'nin ligandları çok sayıda aktif maddenin (örneğin, CYP2C9 ve CYP3A4) biyotransformasyonunda rol oynayan

diğer sitokrom P450 enzimlerini indükler. VD'nin diğer etkilerinin, PXR'nin aktivasyonu ile "taklit edilip edilmediğı"ise hala belirsizdir(117-119).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya; Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi hastalıklar polikliniğine Eylül 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran öykü ve dermatolojik muayene ile akne vulgaris tanısı konulan ve araştırmaya katılmayı kabul eden yaşları 18-40 arasında değişen 14'ü erkek 86'sı kadın toplam 100 hasta ile akne vulgarisi olmayan 23'ü erkek 77'si kadın olmak üzere 100 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (20.06.2018 tarihinde, Karar sayısı 2018/127) onay alındı. Çalışmaya alınan olgular yaş, cinsiyet, medeni durum, vücut kitle indeksi açısından, ayrıca hasta grubu ise hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, hastalığın seyri açısından sorgulandı. Kadın hastalar adet düzensizliği, hirsutismus gibi tedavi başarısını etkileyebilecek semptomlar açısından ve ilacın önemli teratojenik yan etkilerinin olması nedeniyle olası bir gebelik yönünden değerlendirildi.Akne vulgaris tanısı olan hasta grubuna 6 ay süresince 0.5mg-1mg/kg/gün izotretinonin tedavisi planlandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki 2.ayda serum VD düzeyleri kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubunun polikliniğe başvurduğu dönemdeki VD düzeyi ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun tedavisi süresince her ay, kontrol grubunun ise polikliniğe başvurduğu dönemdeki;

1.Hemogram,

2. Rutin biyokimyasal (AST, ALT, TG, kolesterol, üre, kreatinin, P, Ca, PTH, VD)

3.VKİ

4.Hasta grubundaki kadın hastalara ise gebelik tetkikleri düzenli olarak yapıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, çalışmanın amacı, planı, alacakları ilacın etkileri, yan etkileri, takip süreleri ve tedavinin verilmiş şekli gibi konular anlatıldı ve gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcıların bilgilendirilmiş onay formu gönüllülük esasına göre imzalı olarak alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin

sosyodemografik ve klinik verileri, ayrıca hasta grubunun hastalık bilgileri kayıt formuna kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen grupların boy ölçüleri ve vücut ağırlıkları kaydedildi. Vücut ağırlığı; üzerinde hafif giyeceklerle, ayakkabısız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı ile ölçüldü. Boy ölçümleri ise ayakta dik olarak durmakla, 0,01m hassasiyetle ayakkabısız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığının metre olarak boyun karesine bölünmesiyle (kg/m²) hesaplandı.

Katılımcılar için dışlama kriterlerimiz;

- 1..Multivitamin ve/veya VD kullanımı,
2. Karaciğer ve/veya böbrek hastalığı olan,
3. Son 6 hafta içerisinde fototerapi uygulanan,
4. Son 4 hafta içerisinde akne vulgaris tanısı ile topikal ve sistemik tedavi kullanan,
5. Gastrointestinal sistem operasyonu geçiren,
- 6.Glukokortikoid, eritromisin, antikonvülzan, diüretik, östrojen kullanımı olan
- 7.İskelet sistemi, psikiyatrik,hematolojik, endokrin sistem hastalığı olan
- 8.Gebelik, laktasyon, PCOS'u olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

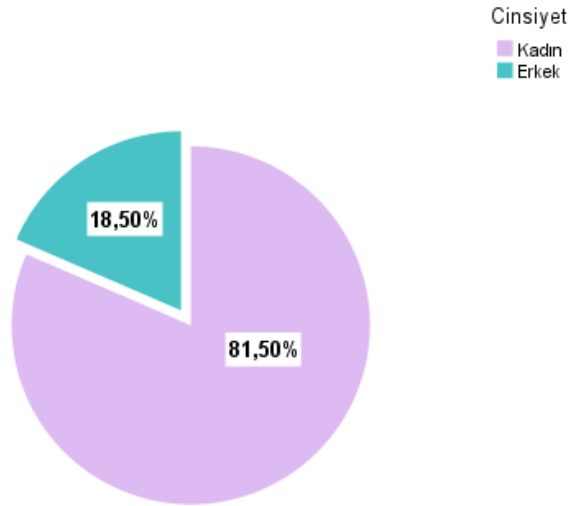
Kan örnekleri, 8-12 saat açlıktan sonra sabah 08.00 – 10.30 saatleri arasında, kolun medyan kübital bölgesindeki yüzeysel bir vene intravenöz olarak girişten sonra, yaklaşık 5-8 ml olacak şekilde, vacuteiner ile alındı. Alınan kan örnekleri 3500 rpm'de 8 dakika süreyle santrifüj edildi. İyonlar için Abbott- ARCITEC C16000 (Abbot, USA) ile iyon selektif elektrot yöntemi, hemogram ölçümü için Cell-Dyne Ruby (Abbot, USA) ile empedans ve lazer tarayıcı ölçüm yöntemi, Parathormon(PTH) ve 25 hidroksi vitamin D vitamini seviyeleri Abbott- ARCITEC C16000 (Abbot, USA) ve Beckman Coulter DXL 800 (Abbot, USA) analizörü kullanarak, kemilüminesans mikro partikül enzim immünolojik testiyöntemiyle ölçüldü.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22,0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro Wilk testi) kullanılarak incelendi. Grup varyanslarının homojenlik kontrolü Levene testi ile yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde süreklideğişkenler, ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası ölçümlerdeki değişimin önemliliği, normal dağılan değişkenler için Bağımlı örnekleme t testiyle, normal dağılmayan değişkenler içinse Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler açısından gruplar ise ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık için toplam Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi bölümünden destek alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamız da, Adıyaman Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine; kontrol ve tedavi için başvuran, 37 erkek, 163 kadın olmak üzere toplam 200 birey mevcut analize dahil edildi (Şekil 3.). Kontrol grubunun yaş aralığı 18-40, hasta grubunun ise 18-30 du. Tablo 2.'de görüleceği gibi hasta grubunun yaş ortalaması 20.50 ± 2.68 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 23.67 ± 5.71 yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ilişkisi analiz edildiğinde kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p < 0.001$). Kontrol grubu 23(%11.5) erkek,77(%38,5) kadın, hasta grubu ise 14(%7) erkek,86(%43) kadın bireylerden oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$), (Şekil 4.). Gruplar arasında medeni durum açısından farklılık vardı ($p < 0.01$). Hasta grubunda evli birey sayısı 7(%3,5), 22(%11)kontrol grubuna göre daha az sayıdaydı.Grupların eğitim durumları lise ve üniversite olmak üzere iki alt grubu içeriyordu ve gruplar arası eğitim durumları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunun VKİ ortalaması 21.2 ± 2.0 , hasta grubunun ise VKİ ortlaması 21.2 ± 2.0 idi. Gruplar arası VKİ ortalamaları ise benzerdi($p > 0.05$). Kontrol ve hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

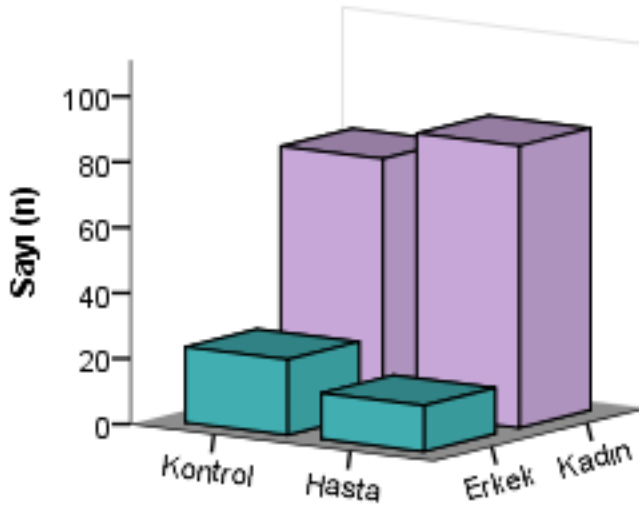


Şekil 3. Tüm Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 2. Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametreler	Kontrol grubu (n = 100)	Hasta grubu (n = 100)	P değeri
Yaş (yıl)	23.67±5.71	20.50±2.68	<0.001
Cinsiyet			0.144
Erkek	23(%11.5)	14(%7)	
Kadın	77(%38.5)	86(%43)	
Medeni Durum			0.004
Evli	22(%11)	7(%3.5)	
Bekar	78(%39)	93(%46.5)	
VKI (kg/m2)	21.2±2.0	21.2±2.2	0.942

VKI:Vücut Kitle İndeksi



Şekil 4. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Gruplar laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde; kontrol grubunun 25(OH)D vitamini ortalaması 15.7 ± 5.7 hasta grubunun (tedavi öncesi) ki ise 18.0 ± 7.8 olup, gruplar arası 25(OH)D vitamini ortalamaları arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$), (Şekil 5.). Bu fark hasta grubunun 25(OH)D vitamini ortalamalarının yüksek oluşundan kaynaklanıyordu. Hasta bireylerin %70(n=70)' i, kontrollerin ise %81 (n=81)' i 25(OH)D düzeyleri açısından normal sınırı olan 20 ng/ml'nin altındaydı. Kontrol grubunun parathormon(PTH) ortalaması 49.3 ± 26.6 , hasta grubunun ise 34.3 ± 14.1 olarak hesaplandı. Hasta grubunun PTH ortalaması, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$). Kontrol grubunun

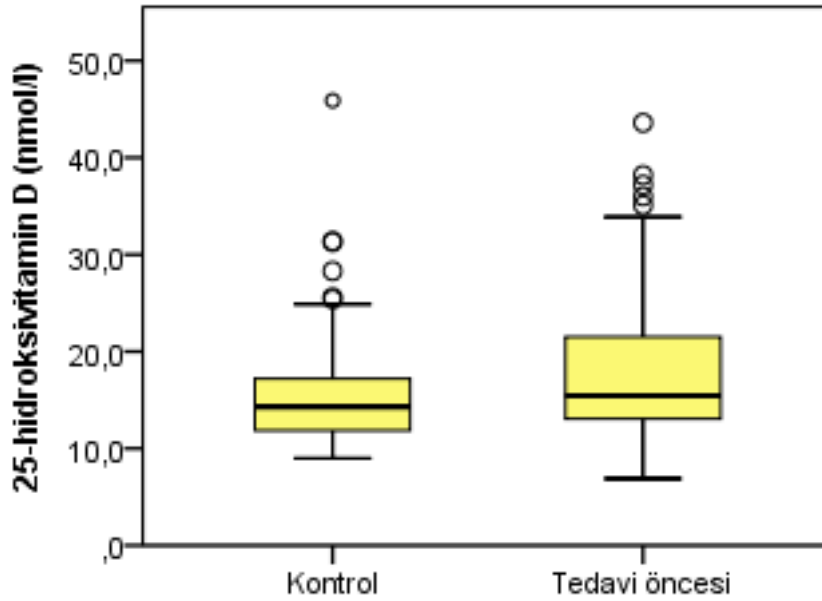
kalsiyum(Ca) ortalaması 9.8 ± 0.36 , hastaların ise 9.8 ± 0.39 olup iki grubun Ca ortalamaları benzerdi ($p > 0.05$). Kontrol grubunun fosfor(P) ortalaması 3.6 ± 0.49 , hasta grubunun ise 3.4 ± 0.41 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun P ortalamaları hasta grubuna göre anlamlı düzeyde farklıydı ($p < 0.05$). Çalışma gruplarının laboratuvar özellikleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Kontrol ve Hasta Gruplarının Laboratuvar Özellikleri

Parametreler	Kontrol grubu (n = 100)	Hasta grubu (n = 100)	P değeri
25(OH)D	15.7 ± 5.7	18.0 ± 7.8	0.033 ^a
PTH	49.3 ± 26.6	34.3 ± 14.1	<0.001 ^a
Ca	9.8 ± 0.36	9.8 ± 0.39	0.295 ^b
P	3.6 ± 0.49	3.4 ± 0.41	0.021 ^b

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor

a: Mann-Whitney; b: Independent Samples-T



Şekil 5. Kontrol ve Hasta (Tedavi Öncesi) Gruplarının 25-Hidroksivitamin D düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası VD düzeyleri ortalaması 18.0 ± 7.8 , tedavi sonrası ise 13.5 ± 4.6 idi. Tedavi sonrası hastaların 25(OH)D vitamin düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0.0001$), (Şekil 6.). Tedavi öncesi ve sonrası PTH düzeyleri sırasıyla 34.3 ± 14.1 ve 44.3 ± 20.0 olup tedavi sonrası

hastaların PTH düzeyleiri anlamlı olarak artmıştı ($p<0.0001$), (Şekil 7.). Hastaların Ca ortalamaları tedavi öncesi 9.8 ± 0.36 tedavi sonrası 9.9 ± 0.40 olup hastaların Ca düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p>0.05$), (Şekil 8.). Hastaların tedavi öncesi P ortalamaları 3.4 ± 0.41 , tedavi sonrası ise 3.6 ± 0.48 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası P düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı ($p<0.0001$), (Şekil 9.). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Üre düzeyleri ise sırasıyla 20.6 ± 5.46 ve 19.9 ± 5.08 , Kreatinin düzeyleri ise 0.7 ± 0.06 ve 0.68 ± 0.07 olup tedavi öncesi ve sonrası hastaların Üre ve Kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası AST düzeyleri sırasıyla 15.75 ± 4.18 ve 18.72 ± 4.44 , ALT düzeyleri ise 12.51 ± 5.02 ve 14.40 ± 8.18 olarak hesaplandı. Tedavi sonrasında ölçülen AST ve ALT düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı ($p<0.05$), (Şekil 10-11). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Trigliserit düzeyleri ise sırasıyla 83.3 ± 34.04 ve 101.2 ± 40.65 , Total Kolestrol düzeyleri ise 157.8 ± 28.03 ve 171.9 ± 28.72 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası ölçülen Trigliserit ve Total Kolestrol düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştı ($p<0.0001$), (Şekil 12-13). Hastaların, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

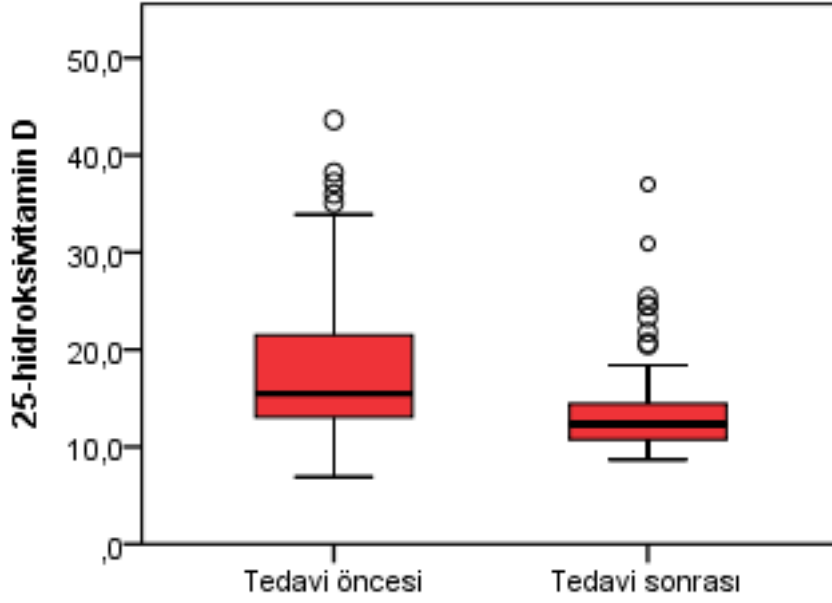
Tablo 4. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrasına Göre Laboratuvar Özellikleri

Parametreler	Tedavi Öncesi (n = 100)	Tedavi Sonrası (n = 100)	P değeri
25(OH)D	18.0±7.8	13.5±4.6	0.000 ^a
PTH	34.3± 14.1	44.3± 20.0	0.000 ^a
Ca	9.8± 0.36	9.9± 0.40	0.050 ^b
P	3.4±0.41	3.6±0.48	0.002 ^b
Üre	20.6±5.46	19.9±5.08	0.202 ^b
Kreatinin	0.7±0.06	0.68±0.07	0.510 ^b
AST	15.75±4.18	18.72±4.44	0.000 ^b
ALT	12.51±5.02	14.40±8.18	0.011 ^b
Trigliserit	83.3±34.04	101.2±40.65	0.000 ^b
Total Kolesterol	157.8±28.03	171.9±28.72	0.000 ^b

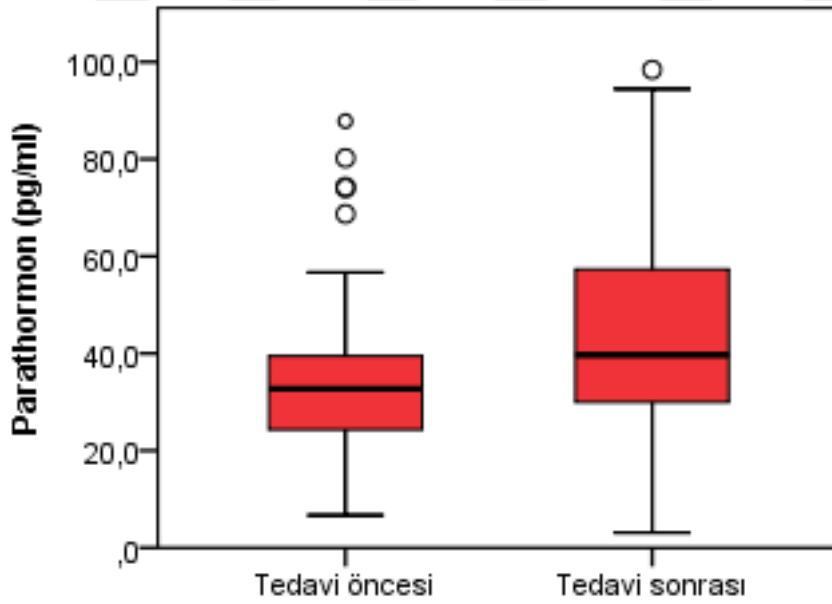
25(OH)D: 25-hidroksivitamin D, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

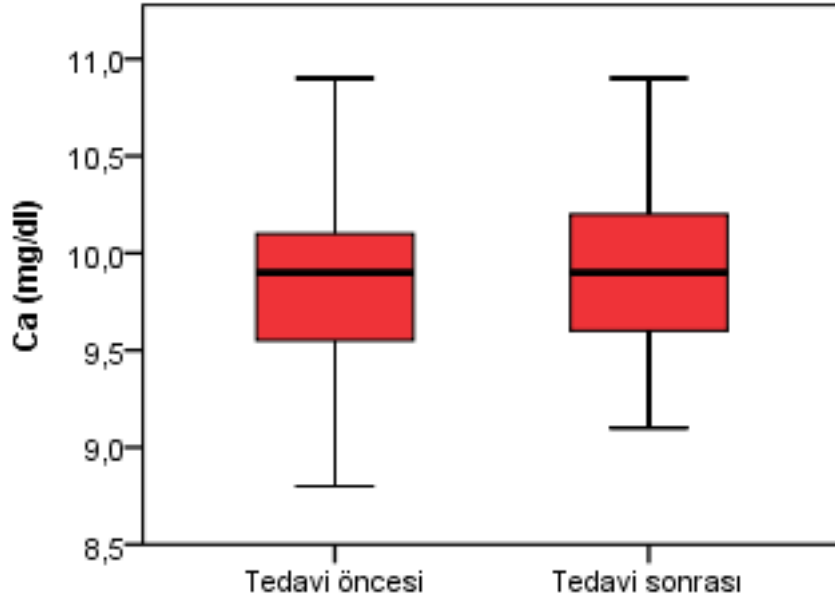
a: Wilcoxon Signed Rank Test; b: Paired Samples T test



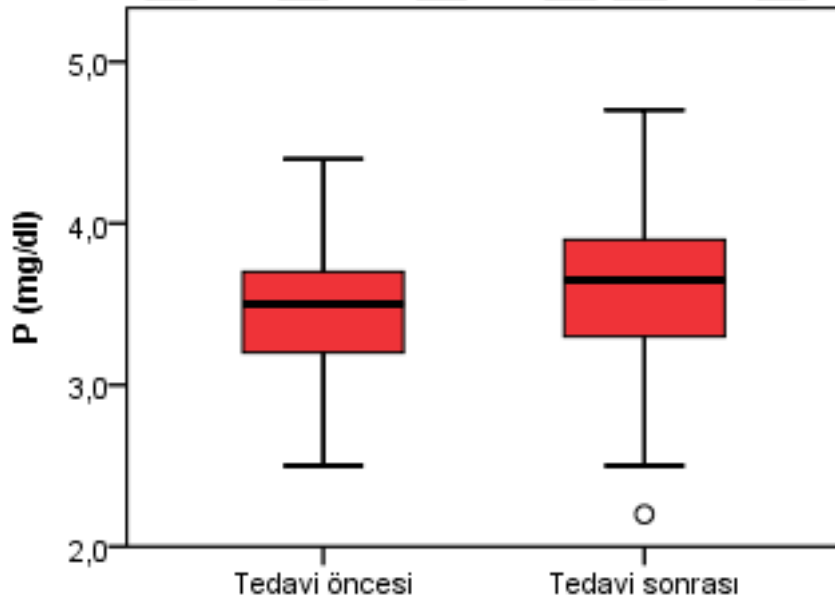
Şekil 6. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası 25-Hidroksivitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması



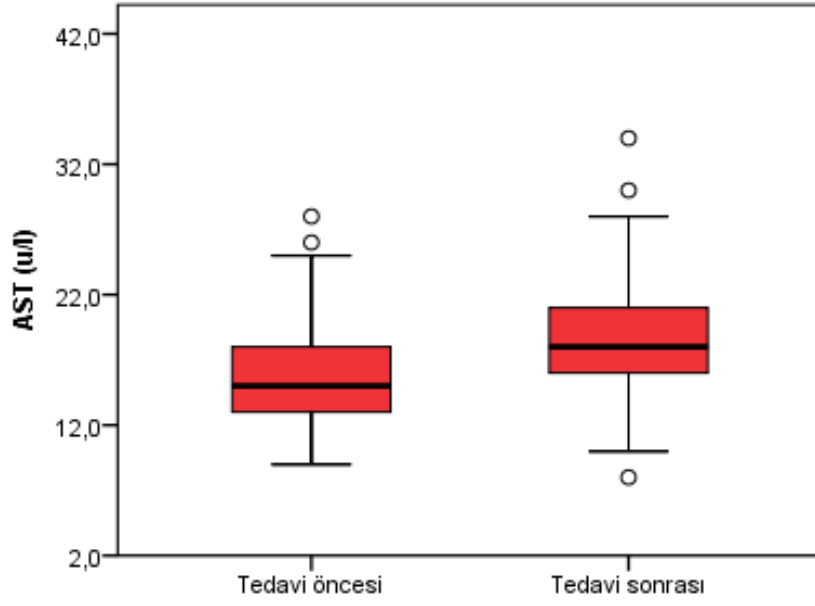
Şekil 7. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Parathormon Düzeylerinin Karşılaştırılması



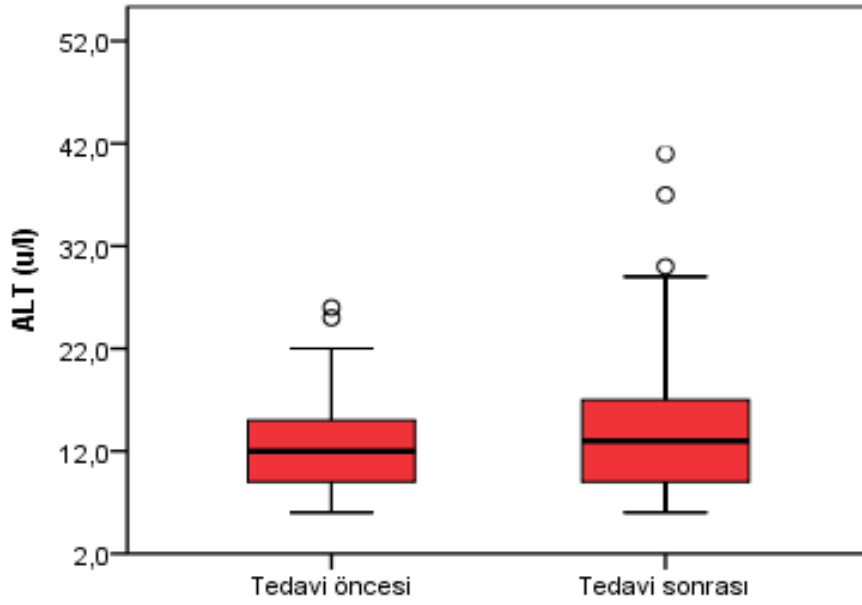
Şekil 8. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalsiyum (Ca) Düzeylerinin Karşılaştırılması



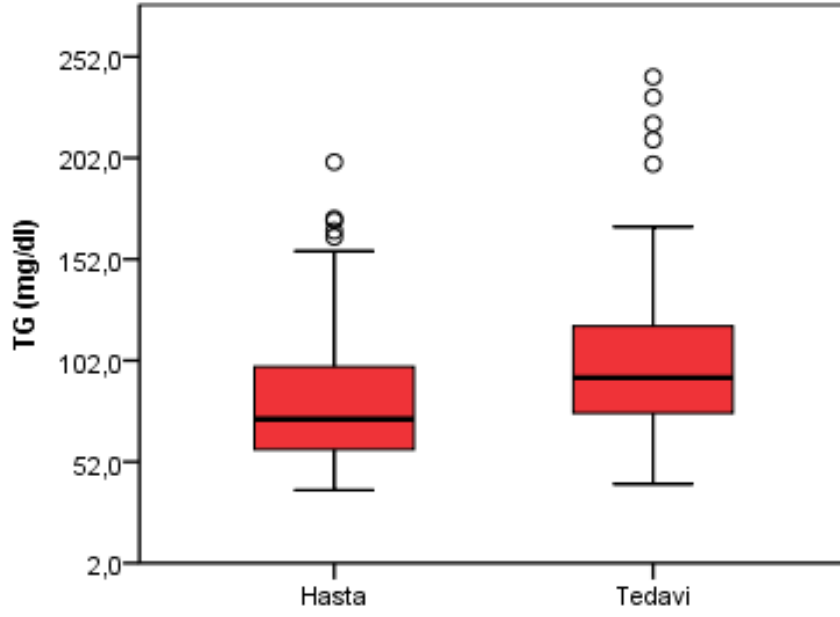
Şekil 9. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Fosfor (P) Düzeylerinin Karşılaştırılması



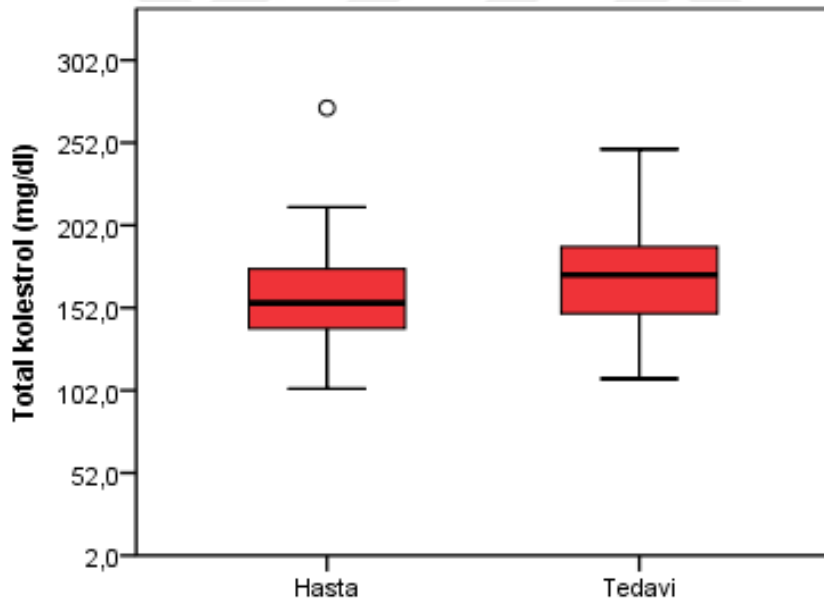
Şekil 10. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Aspartat Transaminaz (AST) Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 11. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Alanin Transaminaz (ALT) Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 12. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Trigliserit (TG) Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 13. Hastaların, Tedavi Öncesi ve Sonrası Total Kolesterol Düzeylerinin Karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Akne vulgaris(AV), ergenlerin% 85'ini etkileyen; yüz göğüs ve sırt yerleşimli pilosebase ünitenin hastalığıdır. Hastalık komedon, papül, püstül, nodül ve kist oluşumuna neden olur. Etiyolojisinde genetik nedenler, artmış sebum üretimi, hormonlar, diyet, bakteriler ve sebace foliküllerin özellikleri rol oynar(63). Akne tedavisi için terapötik seçenekler arasında, 13-cis-trans retinoik asit izomeri olan izotretinoin önemli rol oynamaktadır. Retinoidler A vitamini türevleri olup, kimyasal olarak ilişkili sentetik molekülleri içerir. İzotretinoin muhtemelen gen transkripsiyonunu değiştirerek spesifik retinoid reseptörlerine bağlanarak yağ bezine etki eder(96, 97).

İzotretinoinin terapötik etkisine üç mekanizma aracılık eder: (a) yağ bezlerinin fonksiyonunda azalma; (b) yeni komedon oluşumunun engellenmesi ve (c) foliküler mikroçevreyi değiştirerek *Propionibacterium acnes* sayısını azaltır. Retinoidler özellikle klasik tedaviye yanıt vermeyen orta şiddetli ve şiddetli AV'li hastalarda tercih sebebidir(100). İzotretinoin akne tedavisinde etkinliği yüksek olması yanısıra birçok yan etkiside vardır. Bunlardan teratojenite en tehlikeli olanıdır. Bundan başka çatlak dudaklar, cilt ve burun kuruluğu, cildin kızarıklığı, göz tahrişi ve aknenin kötüleşmesi gibi mukokutanöz etkiler en yaygın olanlardır. Daha az görülen diğer yan etkiler; yorgunluk, halsizlik, saç dökülmesi ve baş ağrısıdır. Hem ana ilaç hem de ana metaboliti olan 4-okso-izotretinoin potansiyel olarak bir karboksilik asit kısmı içerir. Primer metabolize olduğu organ karaciğer olup metabolitleri çeşitli enzim ve hormon metabolizması üzerine etkileri vardır(101, 105, 107). Çalışmamızda AV nedeniyle isotretinoin kullanan hastalarda izotretinoin ve VD ilişkisi değerlendirilip kontrol grubu ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Literatürde görebildiğimiz kadarıyla konu ile ilgili yapılan çalışmalarda; El-Hamd ve ark. 90 AV tanılı hastayı kapsayan çalışmalarında, hastalarda oral izotretinoin ile 3 ay tedavi sonrasında serum 25(OH)D düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu gösterdiler. Buna neden olarak ise tedavi sonrası iyileşme ve azalan enflamatuar yanıtla bağlı artan VD sentezi olabileceğini rapor ettiler(120). Rodland ve ark.11 AV hastasını içeren çalışmalarında, 2 aylık (kısa dönemde) izotretinoin tedavisi sonrası 25(OH)D için önemli bir değişiklik saptamamışlar fakat 4 aylık bir

izotretinoin tedavisi sonrasında (uzun dönem) ise ölçülen serum 25(OH)D düzeyinde belirgin bir artış saptadılar(121). Margolis ve ark akne tedavisi için izotretinoin alan 20 hastada 25(OH)D seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadılar (122). Ertuğrul ve ark. konuyla ilgili 50 AV hastası üzerinde yaptıkları çalışmada izotretinoin ile 3 ay tedavi sonrasında 25(OH)D düzeylerinin tedavi başlangıcına göre anlamlı şekilde azaldığını buldular ve muhtemel neden olarak hepatik izotretinoin metabolizmasında görevli enzimlerin indüksiyonu ile aynı enzimlerin VDR homolojisi üzerinde durdular(123). Frankel ve arkadaşlarının sıçanlarda yapmış olduğu çalışmada ise orta dozda vitamin A enjeksiyonu sonrası yüksek dozda VD verilen deneklerin VD düzeylerinin düştüğü saptanmış(124). Yapılan bir başka çalışmada ise retinoik asid düzeyleri ile VD arasında negatif korelasyon saptanmıştır(125). Literatürde görebildiğimiz kadarıyla isotretinoin kullanan AV hastalarında 25(OH)D düzeyi değişimi ile ilgili çelişkiler barındırmakla birlikte, bu çalışmada AV nedeniyle takip edilen hastalarda izotretinoin tedavisi ile 25(OH)D seviyeleri azalmıştı.

Retinoik asitler ile VD metabolizması arasında, retinoidlerin kemik metabolizması üzerindeki fizyolojik rolüyle uyumlu bulgular ile etkileşimin olduğu bilinmektedir. Retinoik asid ve vitD'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitaminin biyolojik olarak aktif metabolitleri, hücrel farklılaşma, embriyonik gelişim ve kalsiyum homeostazı üzerinde derin etkilere sahiptir. Bir nükleer reseptör olan ve faz II enzimlerinin(CYP3A4, UDP, CYP2B6, CYP2C8 / 9) indüksiyonundan sorumlu olan PXR nin VDR ler ile yüksek düzeyde homolojiye sahiptir. İzotretinoin kullanımı sonrası 25(OH)D düzeyleri karaciğerdeki enzim indüksiyonuna bağlı olarak azaltabilmektedir(117,126). Biz de çalışmamızda izotretinoin kullanımı sonrası VD düzeyi düşüklüğünü Ertuğrul ve ark. larına benzer biçimde yukarıda bahsi geçen mekanizmaların neden olduğunu düşünmekteyiz.

D vitamini eksikliği, günümüzde tüm yaş, ırk ve cinsleri etkileyen büyük bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde ve dünyada yapılan araştırmalar VD eksikliğinin, kış aylarında daha belirgin olmak üzere, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yaygın olduğunu göstermektedir. VD eksikliği, beraberinde artmış otoimmünite, deri hastalıkları ve kanser etyolojisinde de suçlanmaktadır. Muhtemel suçlanan mekanizmalar, VD'nin, monositlerde (IL-1, IL-6, TNF-a, interferon ve pro-

enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun inhibisyonuna ek olarak, lenfosit aktivasyonunu, hayatta kalma, farklılaşma ve olgunlaşmayı düzenleyerek hem doğal hem de adaptif immün tepkileri modüle eder. VD'nin ayrıca T hücresi proliferasyonunu inhibe etmesi ve hücre aracılı immüniteyi aktifleştiren, B hücresi opsonize edici antikorların üretimini baskılayan ve Th17'yi azaltan (anti-mikrobiyal immünite sağlar) genlerin transkripsiyonunu baskılamasıdır(127, 128).

D vitamininin kemik metabolizması üzerine olan etkilerinin dışında hormon sekresyonunun düzenlenmesi, immünolojik fonksiyonların düzenlenmesi, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi gibi iskelet sistemi dışındaki önemli otokrin/parakrin fonksiyonları da bildirilmiştir. Son zamanlarda, çeşitli deri hastalığı durumları düşük VD seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. VD düzeyi ile AV arasındaki bağlantı son zamanlarda birkaç vaka kontrol çalışmasından elde edilen kanıtlarla kanıtlanmıştır(129-132). Bunlardan ilki İran'daydı ve AV'lu 35 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmaya üç aydan fazla bir süre alkol, VD takviyesi, oral steroid kullanmayan denekler dahil edildi. Sonuç olarak AV'li olgular ve kontrol grubu arasında medyan VD düzeylerinde farklılık yoktu(130). İkinci çalışma Türkiyede yapıldı ve nodulokistik AV'li hastaların (n = 43), kontrol grubundakilere göre (n = 46) ortalama VD düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (129). Üçüncü çalışma Güney Kore'de yapıldı ve AV hastalarında (n = 80) VD eksikliği prevalansının, sağlıklı kontrollere kıyasla (n = 80) daha yüksek olduğunu bildirdi (131). Yakın zamanda yapılan çalışmalardan, Steward ve ark.; AV olgularında kontrollere kıyasla VD eksikliği prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirdiler(132). Son olarak Al-Taiar ve ark. 714 gönüllü üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada AV ile 25(OH)D durumu arasında herhangi bir ilişki saptamadılar(133). Yukarıda belirtilen çalışmaların bazılarında yazarlar, lezyonları olan hastalarda VD düzeyi ile AV şiddeti arasında bir ilişki olduğunu bazılarıda ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tedavi öncesi(hasta) grubunun, 25(OH)D düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve literatürle çelişiyordu. Fakat kontrol grubunun %81'i ve tedavi öncesi grubun %70'inin 25(OH)D düzeyleri eksiklik sınırı olan 20 ng/ml'nin altındaydı. Bizler bu çelişkiye neden olarak kontrol grubunun 25(OH)D bakımından normal aralıktaki bireylerden seçilmemiş olduğuna bağlıyoruz.

VD düzeyi, kalsiyum dengesi ile de yakın ilişki içindedir ve PTH, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. VD eksikliği, kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminde azalmaya neden olur. VD eksikliğinin erken döneminde hipofosfastemi, hipokalsemiden daha belirgindir. VD eksikliğinin devam etmesi durumunda hipokalsemi gelişir ve fosfatüriye neden olacak olan sekonder hiperparatiroidiyi tetikler. Kemikte demineralizasyon gelişir ve uzun süre devam ederse yetişkinde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ile sonuçlanır(134). Çalışmamızda hasta grubunun PTH ve P ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ve Ca ortalamaları ise benzerdi. Tedavi sonrası hastaların PTH ve P düzeyleri ise anlamlı olarak artmış ve Ca ortalamaları ise benzerdi. Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumluydu. PTH düzeyleri, 25(OH)D ortalamasının yüksek olduğu gruplarda düşük, düşük olduğu gruplarda ise yüksekti.

Oral izotretinoinin tedavisi renal güvenlik açısından değerlendirildiğinde, ilgili literatürde görebildiğimiz kadarıyla, çelişkili sonuçlar barındırmaktadır. Bazı araştırmacılar oral izotretinoinin kullanımının renal toksisiteye neden olabileceğini bildirmiştir (135-137). Bazı araştırmacılar ise böbreklerde güvenli olduğunu öne sürmüşlerdir (138-140). Çalışmamızda oral izotretinoinin kullanımı sonrası olgularımızın üre ve kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişim saptamadık.

Oral izotretinoinin tedavisinin karaciğer enzimleri ve serum lipid seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir(141, 142). İzotretinoinin kullanımı sonrası transaminaz artışına neden olarak; reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve beraberinde inflamatuvar süreçler, lipid profilindeki değişiklikler için ise net olmamakla beraber hidrosimetil glutaril redüktaz gibi lipid metabolizmasında anahtar role sahip enzimlerle olan etkileşim suçlanmaktadır(143-145). İzotretinoinin tedavisi, hepatotoksisite başta olmak üzere birçok sistemik komplikasyonlara yol açabileceğinden, yakın laboratuvar ve klinik izlem gerektirir. Tedavi başlangıcında total kolesterol, trigliserit, AST, ALT, tam kan tetkiki ve gebelik testi önerilirken, takip süresince ayda bir kez trigliserit, AST ve ALT tetkiklerinin tekrarlanması gerektiği savunulmaktadır (146, 147). Literatüre bakıldığında izotretinoinin tedavisinin laboratuvar parametrelerine etkisi ile ilişkili çalışmalar değişken sonuçlar bildirmektedir. Beş yıllık 3525 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada; % 3,11 hastada serum total kolesterol ve trigliserit artışı,

% 2,09 hastada karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir(148). Karadağ ve ark. çalışmasında ise tüm lipit profilinde tedavi öncesine göre anlamlı istatistiksel artış bildirilirken, AST, ALT değerlerinde değişiklik bildirilmemektedir. Yine Kızılyel ve ark. çalışmasında da karaciğer enzimlerinde anlamlı değişim saptanmazken, lipit parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır, Ahmadvand ve ark. Çalışmasında ise AST ve ALT değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, trigliserit ve total kolesterol değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır.(149-151). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası AST, ALT, Trigliserit ve Total kolestrol düzeylerinde anlamlı artış saptadık.

AV adolesan ve genç yetişkinlerin yaklaşık %95'ini etkileyen esas olarak adolesan dönem hastalığıdır(2). Son 15 yılda, AV üzerine çeşitli genel nüfus yaygınlığı çalışmaları yapılmıştır. Katılımcıların dermatologlar tarafından incelendiği bu toplum temelli çalışmaların en büyüğü Çin'de (n = 17 345), 10 Almanya'da (n = 90 880) 11 ve Mısır'da (n = 8008) yapıldı. Bu çalışmaların coğrafi ve zamansal dağılımına rağmen, akne prevalansı sırasıyla % 8.1, % 3.9 ve % 5.4 oranlarında görülmüştür. Bu çalışmalar aynı zamanda aknenin tepe yaşı (veya yaş aralığı) hakkında kanıtlar sunmuş ve bunu 16–20 yaş aralığına yerleştirmiştir(152-155). Çalışmamızda akne hastalarının yaşları 18 ile 38 arasında değişmekte olup ortalaması 20.50±2.68 idi. Çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumluydu.

Akne hastalığı tüm yaşam boyunca her iki cinsiyeti eşit oranda etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur(156). Bununla birlikte postadölesan dönemde aknesıklığının kadınlarda arttığı gösteren çalışmalar vardır (157). Birçok büyük çalışma, genç erkeklerde yüzde 81 ila 95 ve genç kadınlarda yüzde 79 ila 82 arasında değişen ergen sivilce prevalansı bildirilmiştir(158, 159). Literatürde konuyla ilgili kesin veri bulunmasada, özellikle kadınlarda erişkin popülasyonda görülme sıklığı artmaktadır. Cunliffe ve ark. tarafından yapılan akne prevalansı üzerine yapılan çalışmalar akne insidansının ergen erkeklerde, ergen kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Cunliffe ve meslektaşları, 18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde, bu prevalansın her iki cinsiyet için de azaldığını, ancak yetişkin kadınlarda yetişkin erkeklerden daha yaygın olduğunu tespit ettiler(160).Bizim çalışmamızda, kontrol grubu ile hasta grubu arasında cinsiyet yönünden herhangi bir farklılık yoktu. Hasta grubunda ise çalışmaya katılan 100

bireyin 86 sı kadın hastadan oluşuyordu. Çalışmamızda AV hastalarının cinsiyete göre dağılımı, kadın cinsiyet ağırlıklı olup, sonuçlarımız erişkin aknesi hakkındaki literatür verileriyle uyumlu idi..Çalışmamızda akne hastalarındaki kadın cinsiyet dağılımındaki fazlalığı, çalışmamızın 18 yaş ve üzeri hastaları kapsamaması bir başka deyişle prepubertal/pubertal yaş gruplarının dâhil edilmemesi ve sadece erişkin yaş grubundaki hastaları kapsamasına bağlamaktayız.

Akne patogeneğinde diğerk faktörlerin yanı sıra hormonlar önemli rol oynar. Obezite periferik hiperandrojenizm ile ilişkilidir; dolayısıyla obezite ciddi akne gelişimi ile ilişkili olabilir. VKI ve akne arasındaki ilişki hakkında tartışmalı bulgular vardır. Jancin ve ark. yürütmüş oldukları çalışmada orta ila şiddetli aknenin aşırı kilolu ve obez bireyler arasında daha yaygın olduğunu rapor etmişlerdir (161). Alan S ve ark. da VKI ile akne şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gözlemlemiş, VKI si yüksek gruplarda akne şiddetinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(162). Smith RN ve ark., 18-25 yaş arası erkeklerde, akne lezyonu sayısı ile VKI arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemledi(163). Diğerk yandan akne ile VKI arasındaki ilişkiyi reddeden çalışmalar da vardır. Tayvan'dan yapılan 2 çalışmada, obez kadınlarda sivilce insidansı daha düşüktü(164,165). Bununla birlikte, yapılan benzer çalışmalarda akne ve VKI değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır(166, 167). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun ortalama VKİ değerleri benzer olup anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı;

1. Tüm katılımcıların aynı mevsimde çalışmaya alınamamış olması,
2. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması,
3. Tek merkezli olması,
4. Vakaların akne şiddetini gösteren bir skorlama sistemi ile kendi aralarında kategorize edilmemiş olması,
5. Kontrol grubu seçilirken bireylerin 25(OH)D düzeylerinin normal referans aralığında olanların seçilmemiş olması.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Akne vulgaris tanılı hastalarda, 6 ay süreyle izotretinoin tedavisi D vitamini düzeylerinde belirgin bir düşmeye yol açtığını bulduk. İzotretinoin tedavisi gören hastalarda 25(OH)D düzeyinin yakından takip edilmesi ve gereklilik halinde replasman yapılması gerekir. İzotretinoin tedavisi ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi daha yakından değerlendirmek için ileri çalışmalar gereklidir.
2. İzotretinoin tedavisi alan hastalarda VD düzeyinin azalmasına bağlı olarak literatüre uygun şekilde PTH artışını gösterdik.
3. VD düzeyi tedavi öncesi grupta, kontrol grubuna göre daha yüksekti. VD ve akne vulgaris arasındaki bu potansiyel ilişkiyi netleştirmek için ileri çalışmalar gereklidir.
4. İzotretinoin tedavisi alan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği ve lipid profillerindeki değişiklikleri gösterdik. Tedavi alan hastalar iyi takip edilmeli ve gelişebilecek olası karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatli olunmalı.
5. Kadın hastaların erkeklere göre akne vulgarisle daha sık karşılaştıklarını gösterdik.
6. Akne vulgaris hastalarının kontrollere göre daha genç yaşta olduğunu gösterdik.
7. Akne vulgaris hastalarının kontrollere göre VKI düzeyleri bakımından anlamlı bir fark olmadığını gösterdik.

7.KAYNAKLAR

1. Grant RNR. The history of acne. Proc R Soc Med. 1951;44(8):647-52.
2. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. The British journal of dermatology. 2015;172 Suppl 1:3-12.
3. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. The British journal of dermatology. 2013;168(3):474-85.
4. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. BMJ (Clinical research ed). 2013;346:f2634.
5. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004;51(1 Suppl):S36-8.
6. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clinics in dermatology. 2004;22(5):360-6.
7. 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(3):240-7.
8. Cui L, Jia Y, Cheng ZW, Gao Y, Zhang GL, Li JY, et al. Advancements in the maintenance of skin barrier/skin lipid composition and the involvement of metabolic enzymes. Journal of cosmetic dermatology. 2016;15(4):549-58.
9. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31 Suppl 5:8-12.
10. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;31:8-12.
11. Friedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JJ, Fried RG, Levy ML, Webster GF, editors. Acne epidemiology and pathophysiology. Seminars in cutaneous medicine and surgery; 2010.
12. 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(11):2430-7.
13. Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ. Pilo-sebaceous duct obstruction and acne. The British journal of dermatology. 1972;87(4):327-32.

14. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatologic clinics*. 2012;30(1):99-106, viii-ix.
15. Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgraduate medical journal*. 1999;75(884):328-31.
16. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis*. 2002;70(2):101-5.
17. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental dermatology*. 2009;18(10):821-32.
18. 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(3):421-8.
19. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Medical electron microscopy : official journal of the Clinical Electron Microscopy Society of Japan*. 2001;34(1):29-40.
20. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-953.
21. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9813):361-72.
22. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371-88.
23. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):2-7.
24. Giang J, Seelen MAJ, van Doorn MBA, Rissmann R, Prens EP, Damman J. Complement Activation in Inflammatory Skin Diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;9:639.
25. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15029.
26. Khondker L, Khan SI. Acne vulgaris related to androgens - a review. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2014;23(1):181-5.
27. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clinical biochemistry*. 2011;44(13):1035-40.

28. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):419-28.
29. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2001;20(3):144-53.
30. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005;34(2):293-313, viii.
31. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *The Australasian journal of dermatology*. 1997;38(3):115-23.
32. Cunliffe WJ. Acne vulgaris: pathogenesis and treatment. *Br Med J*. 1980;280(6229):1394-6.
33. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(1):124-41.
34. Cunliffe WJ SN. Disorders of sebaceous gland. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. London: Blackwell Science; 1998. p. 1927-84.
35. 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(4):316-23.
36. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(5):501-7.
37. Layton A. A review on the treatment of acne vulgaris. *International journal of clinical practice*. 2006;60(1):64-72.
38. Rathi SK. Acne vulgaris treatment : the current scenario. *Indian J Dermatol*. 2011;56(1):7-13.
39. Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1998;196(1):95-7.
40. Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G. Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatric dermatology*. 1997;14(1):17-21.
41. Titus M, and H.Joshua, MD. Diagnosis and Treatment of Acne. Fort Belvoir Community Hospital Family Medicine Residency. Virginia 2012. p. 734-40.
42. Lyon CC. Acne: Diagnosis and Management. *J R Soc Med*. 2001;94(12):652-

43. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatology research and practice*. 2010;2010:893080.
44. Goodman GJ. Personal Review Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology. *Australasian journal of dermatology*. 2001;42(2):84-90.
45. Cunliffe WJ, Holland D, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):367-74.
46. Jayesh Shah DP. A Complete Review On Acne Vulgaris. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(4).
47. Wolff K FT, Johnson RA. Acne vulgaris (common acne) and cystic acne, *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology* New York, NY: McGraw-Hill; 2009. 2-6 p.
48. . Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain, Mosby Elsevier Inc 2008; 495-508.
49. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:241-8.
50. Bologna J JJ, Schaffer JV. *Dermatology* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
51. Goldsmith L KS, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* New York: McGraw Hill Medical 2012. 897-917 p.
52. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(3):495-500.
53. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47(2):231-40.
54. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, Araviiskaia E, Binic I, Dessinioti C, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(9):1480-90.
55. Hegemann L, Toso SM, Kitay K, Webster GF. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *The British journal of dermatology*. 1994;130(5):569-75.

56. Fulton JE, Jr., Farzad-Bakshandeh A, Bradley S. Studies on the mechanism of action to topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. *Journal of cutaneous pathology*. 1974;1(5):191-200.
57. Ozolins M, Eady E, Avery A, Cunliffe W, Li Wan Po A, O'Neill C, et al. 4 A cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(3):542-.
58. Kligman AM, Fulton JE, Jr., Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Archives of dermatology*. 1969;99(4):469-76.
59. 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.
60. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *American journal of clinical dermatology*. 2008;9(6):369-81.
61. Auffret N. [Topical treatment of acne]. *La Revue du praticien*. 2002;52(8):854-7.
62. Longshore SJ, Hollandsworth K. Acne vulgaris: one treatment does not fit all. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2003;70(8):670, 2-4, 7-8 passim.
63. Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37 Suppl 1:1-6.
64. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *The British journal of dermatology*. 2002;147(3):523-7.
65. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *The British journal of dermatology*. 1998;139 Suppl 52:48-56.
66. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Archives of family medicine*. 2000;9(2):179-87.
67. Kircik LH. Tretinoin microsphere gel pump 0.04% versus tazarotene cream 0.05% in the treatment of mild-to-moderate facial acne vulgaris. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2009;8(7):650-4.
68. Talpur R, Cox K, Duvic M. Efficacy and safety of topical tazarotene: a review. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2009;5(2):195-210.

69. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *American journal of clinical dermatology*. 2003;4(7):473-92.
70. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1998;196(1):130-4.
71. Nazzaro-Porro M, Passi S, Picardo M, Breathnach AS, Zina G. [Azelaic acid in the treatment of acne]. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 1989;124(4):175-84.
72. Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, and sulphur for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(11).
73. Walocko FM, Eber AE, Keri JE, Al-harbi MA, Nouri K. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatologic therapy*. 2017;30(5):e12481.
74. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2006;4(10):828-41.
75. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clinics in dermatology*. 2003;21(1):33-9.
76. Dalm D, Palm GJ, Aleksandrov A, Simonson T, Hinrichs W. Nonantibiotic properties of tetracyclines: structural basis for inhibition of secretory phospholipase A2. *Journal of molecular biology*. 2010;398(1):83-96.
77. Del Rosso JQ. Oral Doxycycline in the Management of Acne Vulgaris: Current Perspectives on Clinical Use and Recent Findings with a New Double-scored Small Tablet Formulation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(5):19-26.
78. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(2):40-7.
79. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):945-73.e33.
80. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematosus. *The British journal of dermatology*. 2007;157(3):540-6.
81. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(1):1-12.

82. Barbieri JS, Bhate K, Hartnett KP, Fleming-Dutra KE, Margolis DJ. Trends in oral antibiotic prescription in dermatology, 2008 to 2016. *JAMA dermatology*. 2019;155(3):290-7.
83. Amin K, Riddle CC, Aires DJ, Schweiger ES. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2007;6(9):873-80.
84. Ho JMW, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ*. 2011;183(16):1851-8.
85. Lakshmi C. Hormone therapy in acne. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2013;79(3):322-37.
86. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2):Cd000194.
87. Sato K, Matsumoto D, Iizuka F, Aiba-Kojima E, Watanabe-Ono A, Suga H, et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians. *Aesthetic plastic surgery*. 2006;30(6):689-94.
88. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):44-52.
89. Cunliffe WJ. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;16(3 Pt 1):591-9.
90. Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):Cd004425.
91. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:241-8.
92. Faloia E, Filipponi S, Mancini V, Morosini P, De Pirro R. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism. *Journal of endocrinological investigation*. 1993;16(9):675-7.
93. Wang Q-Y, Song Y, Huang W, Xiao L, Wang Q-S, Feng G-M. Comparison of drospirenone-with cyproterone acetate-containing oral contraceptives, combined with metformin and lifestyle modifications in women with polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: a prospective randomized control trial. *Chinese medical journal*. 2016;129(8):883.
94. Bubna AK. Metformin - For the dermatologist. *Indian journal of pharmacology*. 2016;48(1):4-10.
95. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate

immune responses in acne patients. *The Journal of investigative dermatology*. 2012;132(9):2198-205.

96. Kunyetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin therapy letter*. 2004;9(3):1-4.

97. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1997;194(4):351-7.

98. 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(2):321-7.

99. Gudas LJ, Wagner JA. Retinoids regulate stem cell differentiation. *Journal of cellular physiology*. 2011;226(2):322-30.

100. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9-cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;193(2):124-6.

101. Geiger JM, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34(3):513-5.

102. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):24-30.

103. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic therapy*. 2008;21(2):86-95.

104. Karadağ AS. Akne Tedavi. In: Sarıcaoğlu H, editor. *Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi*. 6. İstanbul: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları; 2018. p. 245-8.

105. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions: A Systematic Review With Consensus Recommendations. *Isotretinoin and Timing of Cutaneous Surgery Procedural Interventions*. *JAMA Dermatology*. 2017;153(8):802-9.

106. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(2):187-95.

107. Mondal D, R Shenoy S, Mishra S. Retinoic Acid Embryopathy. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(4):264-5.

108. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. 1919. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(2):81-6; discussion 7.
109. Vecka M, Zak A, Tvrzicka E. Noncholesterol sterols. Acta Universitatis Carolinae Medica Monographia. 2008;154:5-101.
110. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5(1):51-108.
111. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. The New England journal of medicine. 2011;364(3):248-54.
112. Taymans SE, Pack S, Pak E, Orban Z, Barsony J, Zhuang Z, et al. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1999;14(7):1163-6.
113. Orlov I, Rochel N, Moras D, Klaholz BP. Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. The EMBO journal. 2012;31(2):291-300.
114. Carlberg C, Polly P. Gene regulation by vitamin D 3. Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression. 1998;8(1).
115. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2012;13(1):21-9.
116. Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. Dermatoendocrinol. 2013;5(3):331-47.
117. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.
118. Sinz M, Kim S, Zhu Z, Chen T, Anthony M, Dickinson K, et al. Evaluation of 170 xenobiotics as transactivators of human pregnane X receptor (hPXR) and correlation to known CYP3A4 drug interactions. Current drug metabolism. 2006;7(4):375-88.
119. Reschly EJ, Bains AC, Mattos JJ, Hagey LR, Bahary N, Mada SR, et al. Functional evolution of the vitamin D and pregnane X receptors. BMC evolutionary biology. 2007;7:222.
120. El-Hamd MA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Aly SS. Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin. Journal of cosmetic dermatology. 2019;18(1):16-20.

121. Rodland O, Aksnes L, Nilsen A, Morken T. Serum levels of vitamin D metabolites in isotretinoin-treated acne patients. *Acta dermato-venereologica*. 1992;72(3):217-9.
122. Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Archives of dermatology*. 1996;132(7):769-74.
123. Ertugrul DT, Karadag AS, Tural E, Akin KO. Therapeutic hotline. Does isotretinoin have effect on vitamin D physiology and bone metabolism in acne patients? *Dermatologic therapy*. 2011;24(2):291-5.
124. Frankel TL, Seshadri MS, McDowall DB, Cornish CJ. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. *The Journal of nutrition*. 1986;116(4):578-87.
125. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clinical biochemistry*. 2008;41(9):676-80.
126. Schrader M, Bendik I, Becker-Andre M, Carlberg C. Interaction between retinoic acid and vitamin D signaling pathways. *The Journal of biological chemistry*. 1993;268(24):17830-6.
127. Yuan K, Lu Y. Immunological Role of Vitamin D in Skin Diseases and Carcinoma. *Oncomedicine*. 2017;2:52-60.
128. Lang PO, Aspinall R. Can we translate vitamin D immunomodulating effect on innate and adaptive immunity to vaccine response? *Nutrients*. 2015;7(3):2044-60.
129. Yildizgoren MT, Togral AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermatoendocrinol*. 2014;6(1):e983687.
130. Toossi P, Azizian Z, Yavari H, Fakhim TH, Amini SH, Enamzade R. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2015;12(3):238-42.
131. Lim SK, Ha JM, Lee YH, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, et al. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case-Control Study Combined with a Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2016;11(8):e0161162.
132. Stewart TJ, Bazergy C. Hormonal and dietary factors in acne vulgaris versus controls. *Dermatoendocrinol*. 2018;10(1):e1442160.

133. Al-Taiar A, AlKhabbaz M, Rahman A, Al-Sabah R, Shaban L, Akhtar S. Plasma 25-Hydroxy Vitamin D is not Associated with Acne Vulgaris. *Nutrients*. 2018;10(10):1525.
134. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(8):752-7; quiz 7-8.
135. van Oers JA dLJ, van Bommel EF. Nephrotic syndrome associated with isotretinoin. *European Renal Association*. 2000;15:923-4.
136. Armaly Z, Haj S, Bowirrat A, Alhaj M, Jabbour A, Fahoum Y, et al. Acute kidney injury following isotretinoin treatment. *The American journal of case reports*. 2013;14:554-6.
137. Kaya Aksoy G, Koyun M, Akkaya B, Comak E, Gemici A, Akman S. Eosinophilic tubulointerstitial nephritis on treatment with isotretinoin. *European journal of pediatrics*. 2016;175(12):2005-6.
138. McDonald SK, Goh MS, Chong AH. Successful treatment of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia with oral isotretinoin in two renal transplant recipients. *The Australasian journal of dermatology*. 2011;52(3):227-30.
139. Montagnac R, Reguiai Z, Bressieux JM, Schillinger F. [Value of isotretinoin in the treatment of acne in hemodialysis patients: apropos of 1 case]. *Nephrologie*. 2003;24(2):101-5.
140. Jung HY, Kim M, Cho BK, Park HJ. A Case of Cyclosporine-Induced Sebaceous Hyperplasia in a Renal Transplant Patient Successfully Treated with Isotretinoin. *Annals of dermatology*. 2016;28(2):271-2.
141. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert opinion on drug safety*. 2004;3(2):119-29.
142. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2008;27(3):197-206.
143. Pushpavalli G, Veeramani C, Pugalendi KV. Influence of chrysin on hepatic marker enzymes and lipid profile against D-galactosamine-induced hepatotoxicity rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2010;48(6):1654-9.
144. De Marchi MA, Maranhao RC, Brandizzi LI, Souza DR. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Archives of dermatological research*. 2006;297(9):403-8.
145. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):507-vii.

146. Bugdayci G, Polat M, Oguzman H, Cinpolat HY. Interpretation of Biochemical Tests Using the Reference Change Value in Monitoring Adverse Effects of Oral Isotretinoin in 102 Ethnic Turkish Patients. *Lab Med.* 2016;47(3):213-9.
147. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Archives of dermatology.* 2006;142(8):1016-22.
148. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatologic therapy.* 2017;30(4).
149. Karadağ AS ÇÖ, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Turkderm.* 2011;45:37-42.
150. Kizilyel O, Metin MS, Elmas OF, Cayir Y, Aktas A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis.* 2014;94(5):234-8.
151. Ahmadvand H MA, Javanbakht A, . Effects of oral isotretinoin on serum lipids and gama glutamyl transpeptidase acitvitiy in acne vulgaris patients. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2011;5:1338-41.
152. Bhate K, Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology.* 2013;168(3):474-85.
153. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta dermato-venereologica.* 2012;92(1):40-4.
154. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *British Journal of Dermatology.* 2011;165(4):865-73.
155. Abdel-Hafez K, Abdel-Aty MA, Hofny ER. Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. *International journal of dermatology.* 2003;42(11):887-92.
156. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta dermato-venereologica.* 2003;83(4):241-8.
157. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2006;25(1):2-10.
158. Lello J, Pearl A, Arroll B, Yallop J, Birchall NM. Prevalence of acne vulgaris in Auckland senior high school students. *The New Zealand medical journal.* 1995;108(1004):287-9.

159. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Morrison JA, Elder N. Acne vulgaris in early adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age. *Archives of dermatology*. 1991;127(2):210-6.
160. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979;1(6171):1109-10.
161. B. J. Acne risk linked to obesity in female teens. *Fam Pract News*. 2012;42:43.
162. Alan S, Cenesizoglu E. Effects of hyperandrogenism and high body mass index on acne severity in women. *Saudi medical journal*. 2014;35(8):886-9.
163. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(1):107-15.
164. Lu PH, Hsu CH. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(10):2046-50.
165. Yang JH, Weng SL, Lee CY, Chou SY, Hsu CS, Hsu MI. A comparative study of cutaneous manifestations of hyperandrogenism in obese and non-obese Taiwanese women. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;282(3):327-33.
166. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(6):1129-35.
167. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A Population-Based Study of Acne and Body Mass Index in Adolescents. *JAMA Dermatology*. 2012;148(1):131-2.