



**T.C.**

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA  
KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE KAN LİPİT  
PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hemşire Hayriye SARIMSAKCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Özge UZUN**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ağustos 2019**

**BOLU**



## ÖZET

### İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE KAN LİPİT PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Akne; androjen bağımlı folliküler keratinizasyon artışı, sebum salgısı artışı, *Cutibacterium acnes* kolonizasyonu ve pilosebaceal birimin enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Akne tedavisinde kullanılan izotretinoin, akne fizyopatolojisindeki tüm basamaklara etkili tek tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Fakat izotretinoinin dermatolojik, psikiyatrik, oftalmolojik yan etkilerin yanı sıra pankreatit, trombositopeni, kan lipit profilinin bozulması, ilaca bağlı hepatotoksisite gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bu araştırmada izotretinoine bağlı olarak karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipit profilinde bozulmaya yatkınlığı gösteren faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamızda izotretinoin kullanan 796 hastanın laboratuvar sonuçları incelenmiştir. Bu amaçla aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamiltransferaz, trigliserit, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein ve yüksek dansiteli lipoprotein parametreleri değerlendirilmeye alınmıştır. Bu parametrelerin yaş grupları, cinsiyet, kullanılan total ilaç dozuna göre farklılıklar gösterip göstermediği değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak izotretinoin tedavisinin başlangıçta bilinen bir risk yoksa karaciğer fonksiyonları açısından güvenli olduğu belirlenmiştir. Kan lipit profiline bakıldığında ise kadın hastalarda, yüksek doz kullananlarda ve 18 yaş üstündeki bireylerde özellikle trigliserit değerlerinin izotretinoine bağlı olarak yükselme eğilimi gösterdiği anlaşılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** İzotretinoin, AST, GGT, Trigliserid, Kolesterol

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF LIVER FUNCTION TESTS AND BLOOD LIPIDS PROFILE IN PATIENTS WITH ISOTRETINOIN TREATMENT**

Acne is a disease that characterized by androgen-dependent, increased follicular keratinization, increased sebum secretion, colonization of Cutibacterium acnes, and inflammation of the pilosebaceous unit. Isotretinoin, which is used in the treatment of acne, is seen as the only effective treatment for all steps in acne pathophysiology. However, in addition to dermatological, psychiatric, ophthalmologic adverse effects, isotretinoin has many side effects such as pancreatitis, thrombocytopenia, deterioration of blood lipid profile and drug-induced hepatotoxicity. In this study, it was aimed to determine the factors that are prone to deterioration in liver function tests and blood lipid profile due to isotretinoin.

In our study, laboratory results of 796 patients using isotretinoin were examined. Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyltransferase, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein and high density lipoprotein parameters were evaluated for this purpose. It was evaluated whether these values change according to age, sex and cumulative isotretinoin dose used.

In conclusion, isotretinoin treatment was found to be safe in terms of liver function unless there is a known risk at the beginning. When the blood lipid profile was examined, it was found that triglyceride values tended to increase due to isotretinoin in female patients, high dose users and individuals over 18 years of age.

**Key words:** Isotretinoin, AST, GGT, Triglyceride, Cholesterol

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarından yararlandığım; her daim bana yol gösterici ve destek olan değerli hocam ve tez danışmanım; Prof. Dr. Özge UZUN'a;

Lisansüstü eğitimimin kısa bir bölümünde bilgi ve birikimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım, Prof. Dr. Akçahan GEPDİREMEN ve Prof. Dr. İdris TÜREL'e;

Verilerin elde edilmesinde bana her türlü desteği sağlayan, yardım ve deneyimlerini esirgemeyen, Prof. Dr. Mualla POLAT ve Uzman Dr. Tekden KARAPINAR'a;

Verilerin elde edilmesine olanak sağlayan, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ve hastanenin dermatoloji polikliniği çalışanlarına;

Bulguların istatistiği aşamasında destek sağlayan İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Öğretim Üyesi Mehmet KARADAĞ'a;

Tez çalışması sürecini ve çalışma hayatını birlikte yürütmemi kolaylaştıran ve desteğini esirgemeyen Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Köroğlu Ünitesi Acil Servis Sorumlu Hemşiresi, İlknur KARTALOĞLU'na;

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de her zaman yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan sevgili aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER	ix
ŞEKİLLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akne	2
2.2. Etiyoloji ve Patogenez	2
2.3. Klinik Özellikler	5
2.4. Akne Şiddetinin Belirlenmesi	6
2.5. Aknenin Sınıflandırılması	6
2.6. Tedavi	7
2.6.1. Topikal tedaviler	8
2.6.2. Sistemik antibiyotikler	9
2.6.3. Hormonal tedaviler	9
2.6.4. Fiziksel yöntemler ve çeşitli tedaviler	10
2.6.5. Tamamlayıcı ve alternatif yöntemler	11
2.7. İzotretinoin	13
2.7.1. Temel kimyasal yapılar	13
2.7.2. İzotretinoinin tarihçesi	14
2.7.3. İzotretinoinin farmakokinetiği	14

2.7.3.1. Absorbsiyon	14
2.7.3.2. Dağılım	15
2.7.3.3. Metabolizma	15
2.7.3.4. Eliminasyon	16
2.7.4. İzotretinoinin etki mekanizması	16
2.7.5. İzotretinoinin kullanım alanları	18
2.7.6. İzotretinoinin kontrendikasyonları	19
2.7.7. İzotretinoinin ilaç etkileşimleri	19
2.7.8. İzotretinoinin yan etkileri	20
2.7.8.1. Laboratuvar testleri üzerindeki yan etkileri	22
2.7.8.2. Mukokutanöz yan etkiler	24
2.7.8.3. Sistemik yan etkiler	25
2.7.8.4. Teratojenite	26
2.7.8.5. Allerjik reaksiyonlar	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Verilerin Elde Edilmesi	27
3.2. İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
4.1. İzotretinoinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Kan Lipit Profiline Etkisinde Cinsiyete Göre Fark	30
4.2. İzotretinoinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Kan Lipit Profiline Etkisinde Yaşa Göre Fark	37
4.3. İzotretinoinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Kan Lipit Profiline Etkisinde Kullanılan Total Doza Göre Fark	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56

8. EKLER	65
8.1. EK 1	65
9. ÖZGEÇMİŞ	66





## ÇİZELGELER

Tablo 2.1. Akne tedavi stratejileri.	12
Tablo 2.2. Çeşitli hücrelerdeki izotretinoinin indüklediği apoptoz ve ilaca bağlı yan etkileri.	21
Tablo 3.1. Tedavinin başlangıcından araştırmanın örnekleme alınacak hastalara ulaşana kadar olan süreçteki hasta sayılarını gösteren tablo.	27
Tablo 4.1. Değişkenlerin tanıttıcı istatistikleri	30
Tablo 4.2. Değişkenlerin tanıttıcı istatistikleri	30
Tablo 4.3. Kadın ve erkek gruplarında AST değerlerinin analizleri	31
Tablo 4.4. Kadın ve erkek gruplarında ALT değerlerinin analizleri	32
Tablo 4.5. Kadın ve erkek gruplarında GGT değerlerinin analizleri	33
Tablo 4.6. Kadın ve erkek gruplarında trigliserit değerlerinin analizleri	34
Tablo 4.7. Kadın ve erkek gruplarında total kolesterol değerlerinin analizleri	35
Tablo 4.8. Kadın ve erkek gruplarında LDL değerlerinin analizleri	36
Tablo 4.9. Kadın ve erkek gruplarında HDL değerlerinin analizleri	37
Tablo 4.10. Yaş gruplarına göre AST değerleri	38
Tablo 4.11. Yaş gruplarına göre ALT değerleri	38
Tablo 4.12. Yaş gruplarına göre GGT değerleri	39
Tablo 4.13. Yaş gruplarına göre trigliserit değerleri	40
Tablo 4.14. Yaş gruplarına göre total kolesterol değerleri	41
Tablo 4.15. Yaş gruplarına göre LDL değerleri	42
Tablo 4.16. Yaş gruplarına göre HDL değerleri	43
Tablo 4.17. Total doza göre AST değerleri	44
Tablo 4.18. Total doza göre ALT değerleri	45
Tablo 4.19. Total doza göre GGT değerleri	46

Tablo 4.20. Total doza göre trigliserit değerleri	47
Tablo 4.21. Total doza göre kolesterol değerleri	48
Tablo 4.22. Total doza göre LDL değerleri	49
Tablo 4.23. Total doza göre HDL değerleri	50



## ŞEKİLLER

- Şekil 2.1. A) Normal piloseböz ünite, B) Komedon, C) Foliküler duvarın rüptürü ve enflamatuvar akne lezyonu. **3**
- Şekil 2.2. a) Kapalı komedon, b) Açık komedon, c) Papül, d) Püstül. **5**
- Şekil 2.3. Nodül. **5**
- Şekil 2.4. A vitamini ve bazı retinoidlerin kimyasal yapıları: A) A Vitamini; B) İzotretinoin; C) Alitretinoin; D) Tretinoin; E) Etreinat; F) Azitretin; G) Tazaroten; Ğ) Adapalen; H) Trifaroten. **14**
- Şekil 2.5. Oral izotretinoin kapsülü (2 kapsül 20 mg/kapsül) plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi. **15**
- Şekil 2.6. İzotretinoinin neden olduğu bu apoptotik sinyallerin hipotezi. **18**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

$\omega$ -3FA	$\omega$ -3 yağ asitleri
9-cis-RA	Alitretinoin, 9-cis-retinoik asit
13-cis-RA	İzotretinoin, 13-cis-retinoik asit
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
ATRA	Tretinoin, all-trans-RA
BKİ	Beden kitle indeksi
C. acnes	Cutibacterium acnes
CAH	Konjenital adrenal hiperplazi
CAR	Temel androjen reseptörü
CBC	Tam kan sayımı
CK	Kreatin kinaz
CPK	Kreatin fosfokinaz
CRH	Kortikotropin salıverici hormon
CYP-450	Sitokrom P-450
DNA	Deoksiribonükleik asit
EGCG	Epigallocatechin-3-gallate
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
FXR	Farsenoid X reseptörü
GADS	Global akne derecelendirme sistemi
GGT	Gama glutamiltransferaz
GH	Büyüme hormonu
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HS	Hidradenitis Suppurativa
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IBD	Enflamatuvar barsak hastalığı
IL-1 $\alpha$	İnterlökin 1 alfa
LASIK	Laser-Assisted İn Situ Keratomileusis
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LXR	Karaciğer X reseptörleri

NMSC	Melanom dışı cilt kanseri
NRs	Nükleer hormon reseptörleri
PAPA Sendromu	Piyojenik Artrit-Piyoderma Gangrenozum-Acne
PKOS	Polikistik over sendromu
PPP	Gebelik önleme programı
PPAR	Peroksizom aktive edici reseptörler
PXR	Pregnan X reseptörü
RA	Retinoik asit
RAR	Retinoik asit reseptörü
RNA	Ribonükleik asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
RXR	Retinoid X Reseptörü
SAPHO Sendromu	Sinovitis-Acne-Püstülozis-Hiperostosis-Osteitis
SMART	System to Manage Accutane Related Teratogenicity
TC	Total kolesterol
TR	Tiroid reseptörleri
TRAIL	Tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand
TSH	Tiroidi stimüle edici hormon
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VDR	D vitamini reseptörleri
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

# 1. GİRİŞ

Akne, androjen kaynaklı artmış sebum salgısı, değişmiş keratinizasyon, “*Cutibacterium acnes* (*C. acnes*, önceden *Propionibacterium acnes*)” kolonizasyonu ve enflamasyon gibi dört ana faktörün patogenezi içeren kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tedavisi, patogeneze katkıda bulunan faktörleri hedef alan çok yönlü bir yaklaşımı gerektirmektedir (1). Ayrıca tedavi açısından aknenin ciddiyeti ve hasta ile ilişkili bireysel farklılıkları da doğru değerlendirmek önemlidir. Günümüzde akne tedavisinin en popüler ilaçları retinoidlerdir (tretinoin, izotretinoin, adapalen ve tazaroten). Bununla birlikte sık kullanılan retinoidlerden biri olarak izotretinoine bağlı toplam advers olay sıklığının yüksek olduğu da bilinmektedir. Dermatolojik, psikiyatrik, oftalmolojik advers olayların yanı sıra pankreatit, trombositopeni, kan lipit profilinin bozulması, ilaca bağlı hepatotoksisite biçiminde yan etkilerle de karşılaşmaktadır (2). Bu yüzden akılcı bir tedavi planlamasında izotretinoin kullanımını süresince hastanın tam kan sayımı ile birlikte total kolesterol, trigliserit, LDL ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi gerekmektedir. Sonuca göre tedavide yeni bir doz ayarlaması yapılmakta bazen de tedavi kesilmektedir. Ancak literatürde hastaların kan lipit düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olan değişkenlere ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan sadece bir çalışmada kadınlarda bu açıdan daha yüksek bir risk olacağına dikkat çekilmektedir (3). Cinsiyet dışında hastanın yaşı, kullandığı doz ve ilaç kullanım süresi gibi değişkenler de ilaca bağlı metabolik değişikliklere eşlik edebilir. Bu bilgiler ışığında planladığımız bu araştırmada izotretinoine bağlı olarak karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipit profilinde bozulmaya yatkınlığı gösteren faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akne

Akne; androjen bağımlı, folliküler keratinizasyon artışı, sebum salgısı artışı, *C. acnes* kolonizasyonu ve piloseböz birimin enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır (4-7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre akne, % 9.4 prevalansı ile dünyanın en yaygın üçüncü deri hastalığıdır (8). Her ne kadar çoğunlukla puberte dönemindeki bireyleri etkilese de (yaklaşık % 85), prepubertal ve postpubertal dönemdeki bireyleri de etkilemektedir (9).

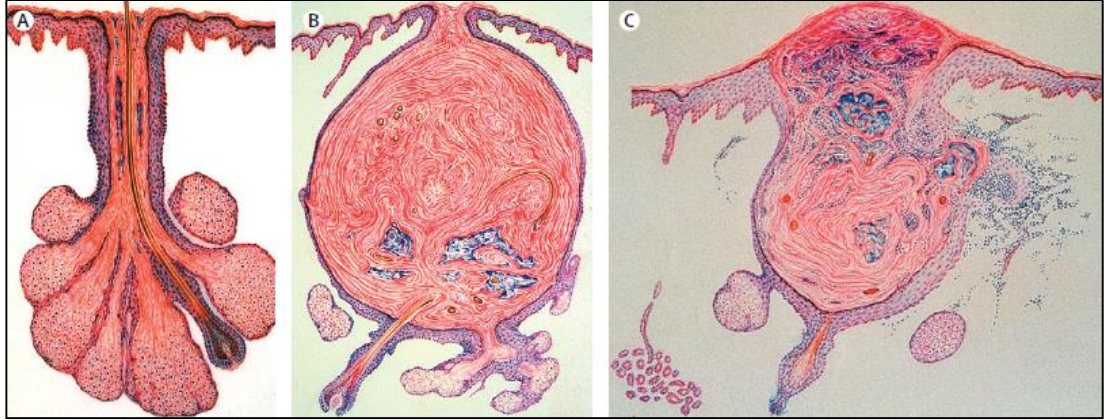
### 2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Akne fizyopatolojisinde; enflamasyon, *C. acnes* kolonizasyonu, artmış sebum üretimi ve foliküler hiperkeratozis olmak üzere dört temel faktör rol almaktadır (5, 10, 11). Bu faktörlerin kesin sırası ve birbirleriyle nasıl bağlantılı oldukları henüz bilinmemektedir (9,10). Son araştırmalar, bu faktörlerin daha önce bilinenden çok daha fazla birbiriyle ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (10). Bununla birlikte genetik yatkınlıklar, hormonal anormallikler, immünolojik bozukluklar, psikolojik, çevresel ve iyatrojenik faktörlerin aknenin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (12).

Piloseböz ünite (sebase folikül) akne lezyonlarının olduğu bölgedir ve genellikle bir kıl folikülü, erekte pili kası ve sebase bezlerden oluşmaktadır (13-15). Yüz, göğüs, üst omuzlar ve sırtta sebase bezler en yüksek yoğunlukta olduğu için akne dağılımı genellikle bu bölgelerdedir (16).

Normal foliküllerin içindeki keratinositler genellikle lümen tek hücre şeklinde dökümekte ve daha sonra da atılmaktadır (16). Akne hastalarında ise keratinositler, hiperproliferasyon nedeniyle lümen olması gerektiği gibi dökülmemektedir (16). Bu da sebase folikülde lipit, monofilamentler ve anormal çökelmiş korneositlerin (keratinleşmiş ölü hücre) toplanmasına neden olmakta ve komedogenez ile sonuçlanmaktadır (16).

İlk mikroskopik lezyon, follikülün tıkanması ile oluşan ve diğer akne lezyonlarının öncüsü olan mikrokomedondur (16). Mikrokomedon, daha fazla lipit ve monofilament ile dolup gelişerek görünür enflamatuvar olmayan (komedon) ve enflamatuvar akne lezyonlarına dönüşmektedir (16). Komedonlar, cilt yüzeyinde genişlediklerinde görünürler ve bunlar sebum ve keratinositlerle doludurlar (16). Eğer sebum birikmeye devam ederse kapalı komedon genişlemeye devam eder ve çevresindeki dokuya rüptüre olabilir (16). Beyaz nokta (kapalı komedon) ise cilt yüzeyinin altında, gözeneksiz ve beyaz renkli bir yumru gibidir (16). Normal bir piloseböz ünite, komedon ve foliküler duvarın rüptürü ve enflamatuvar akne lezyonu Şekil 2.1’de gösterilmiştir (17).



Şekil 2.1. A) Normal piloseböz ünite, B) Komedon, C) Foliküler duvarın rüptürü ve enflamatuvar akne lezyonu. Degitz ve ark. (17)’ndan alınmıştır.

Sebum üretiminin düzenlenmesinde; hormonlar, çevre, nörolojik ve enflamatuvar mediyatörler ve lipit metabolizması rol oynamaktadır (9). Akne patofizyolojisinde sebumdaki nitel değişikliklerin eşlik ettiği sebum üretiminde ve salgısında androjen kaynaklı bir artışın önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (9). Akneli hastalarda sebum bileşimindeki karakteristik değişiklikler; linoleik asit seviyesi düşmekte ve skualen, lipit peroksit seviyeleri ile doymuş/tekli-doymamış yağ asit oranları artmaktadır (9). Sebum salgısı artışı, bir yandan foliküler epitelde keratinizasyonu artırırken diğer yandan da cilt florasının yerleşik üyesi olan ve normal koşullarda patojenik olmayan *C. acnes*'in çoğalması için uygun ortam oluşturmaktadır (17).



Androjenler, keratinositlerin çoğalmasını, sebace bezlerin büyüklüğünü ve sebum salgısını uyarmaktadır (18). Ayrıca sebositler, CYP-450 sistemi enzimleri vasıtasıyla kolesterolden androjen de üretebilmektedir (18). Puberte dönemindeki akne, başta androjenler olmak üzere hormon düzeyindeki dalgalanmalardan kaynaklanmaktadır (18). Sebace bezlerin en aktif olduğu dönem, androjenlerin etkisiyle puberte dönemi olmaktadır(13).

Aknenin premenstrüel artışı, luteal fazda testosteron/östrojen oranındaki artıştan kaynaklanmaktadır (19). Sebum salgısını şiddetlendiren diğer hormonlarsa GH, IGF, insülin, TSH, hidrokortizon, CRH ve P maddesidir (18).

Enflamasyonu kolaylaştırma eğiliminden dolayı akne için düşünülen önemli nedenlerden biri de *Cutibacterium acnes*'dir. Çünkü sağlıklı erişkinlerin derisinin mikrobiyotik bileşenlerinden biridir ve fırsatçı, mikroaerofilik, hareketsiz ve yağ parçalayan gram pozitif bir bakteri olarak bilinmektedir (20).

Besinlerle akne arasındaki ilişkiyi saptamak için birçok araştırma yapılmıştır. Mohebbipour ve ark. (21) yaptıkları çalışmada ay çekirdeği tüketiminin akneyi şiddetlendirebileceğini göstermişlerdir. Bununla birlikte akneli hastalarda ay çekirdeğinin tüketiminin kısıtlanması için yeterli kanıt bulunmamaktadır (21). Çikolata her zaman akne alevlenmesine katkıda bulunabilecek bir faktör olarak düşünülmüştür, ancak cilt üzerindeki olumsuz etkisini destekleyen sınırlı sayıda bir kanıt bulunmaktadır (12). Hatta bitter çikolata sütlü çikolatadan daha fazla antioksidan içerdiği için daha az komedojenik olduğu bile düşünülmektedir (12). Fakat halen bu konu yeteri kadar açık değildir (12). Grossi ve ark. (22) sebze tüketimi çok olanlarda, haftada bir gün veya daha fazla balık tüketenlerde ve 18.5 kg/m<sup>2</sup>'den düşük beden kitle indeksi (BKİ) olan kişilerde akne lezyonunun ya hiç bulunmadığını ya da sınırlı olduğunu bildirmiştir. Eskişehir'de yapılan bir çalışmada ise yağ, şeker, sos, hamburger, hamur işi gibi besinlerin sık tüketiminin akne riskini artırdığı gösterilmiştir (23).

Araştırmalarda akne hastalarında antioksidan enzimlerin ve antioksidanların serum düzeylerinde belirgin olarak düşük bulunması, akne patogenezinde oksidatif stresin çok önemli olduğunu düşündürmektedir (24).

Sigara kullanımı, oksidatif strese yol açarak komedonlarda sebumun lipit peroksidasyonunu indüklemektedir (25). Bu da lokal IL-1 $\alpha$  seviyesinde artışa neden olup anormal foliküler keratinizasyonu veya enflamasyonu başlatmaktadır (25).

Stresli dönemlerde adrenal steroid salıverilmesindeki artış da akne lezyonlarının alevlenmesine neden olmaktadır (14).

### 2.3. Klinik Özellikler

Aknenin klinik özellikleri arasında komedon, papül, püstül ve şiddetli vakalarda ise nodül, derin püstül ve kist oluşumu gözlenmektedir (17, 26, 27). Komedon, enflamatuvar olmayan lezyonken; papül ve püstül enflamatuvar lezyonlardır (27). Kapalı-açık komedon, papül, püstül ve nodül fotoğrafları Şekil 2.2 ve 2.3'te gösterilmiştir (28, 29).



Şekil 2.2. a) Kapalı komedon, b) Açık komedon, c) Papül, d) Püstül. Becker ve ark. (28)'ndan alınmıştır.



Şekil 2.3. Nodül. Ramos-e-Silva ve ark. (29)'ndan alınmıştır.

## 2.4. Akne Şiddetinin Belirlenmesi

Klinisyenlerin tutarlı bir sınıflandırma/dereceleme ölçeği kullanmaları, terapötik kararları kolaylaştırmak ve tedaviye cevabı değerlendirmek için yararlı olabilmektedir (30). Aknenin klinik şiddetinin belirlenmesi için kullanılan çok sayıda skorlama sistemi bulunmaktadır (31). Bununla birlikte, en iyi derecelendirme sistemi üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır (30).

Türkiye’ de en fazla kullanılanı Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS)’dir (32). GADS’ de 6 anatomik bölge değerlendirmeye dâhil edilmiştir (32). Her anatomik bölge için yüzey alanı, dağılım ve pilosebace ünitenin yoğunluğunu kapsayan ‘faktör sayısı’ belirlenmiştir; alın 2, çene 1, sağ yanak 2, sol yanak 2, burun 1 gövde ve sırtın üst kısmı 3 (32). Akne tiplerine göre de ‘şiddet skoru’ belirtilmiştir; komedon 1, papül 3, püstül 3 ve nodül 4 (32). Bir veya daha fazla lezyon için aynı şiddet skoru kullanılmaktadır. Eğer bir anatomik bölgede hem papül hem de nodül varsa nodül şiddet skoru esas alınmaktadır (32). Lokal skor, faktör sayısı ve şiddet skorunun çarpımı ile elde edilen bir değerdir (32). Her anatomik bölge için lokal skorlar hesaplandıktan sonra bu lokal skorlar toplanıp global skor elde edilmektedir (32). Global akne skoru; 1-18 arasında ise ‘hafif’, 19-30 arasında ise ‘orta’, 31-38 arasında ise ‘şiddetli’, 39 ve daha fazla ise ‘çok şiddetli’ olarak değerlendirme yapılmaktadır (32).

## 2.5. Aknenin Sınıflandırılması

Literatür taramalarında aknenin birçok çeşit ve sınıflandırmasına rastlanmaktadır. Bunları özetlemek gerekirse;

Neonatal akne (doğum-6. hafta) ve infantil akne (6. hafta-1. yaş); erken seksüel gelişim, virilizasyon veya büyüme anormalliklerinin belirtisi olabilmektedir. Bununla beraber bu durumun endokrin hastalıklar, tümörler ve gonad/over patolojisinin belirtisi olduğunu ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (33). Çocukluk dönemi aknesi (1. yaş-8. yaş); nadir görülmekle birlikte akne varlığı endokrin anormalliğini düşündürmektedir (33). Ergenlik öncesi görülen akne (8. yaş-12. yaş) ve ergenlik dönemi aknesi (12. yaş-19. yaş/kızlarda menarştan sonra); ise

daha çok androjen artışı ile birlikte tedaviye yanıtız olan şiddetli akne, PKOS veya diğer endokrin anormalliklerini dũşündürmektedir (33).

Akne konglobata; komedonlar, kistik nodũler, apseler ve sinũs yolları ile karakterizedir (34). Kronik, şiddetli bir enflamatuar akne çeşidi olmakla birlikte skarlaşmaya da yol açabilmekte ve yaşam kalitesini önemli biçimde etkilemektedir (34).

Akne fulminans; 13-22 yaşları arasında akut ve aniden görũlen patolojisi belirsiz olan bir akne türüdür (35). Hemorajik kabuklarla çevrelenmiş ultişeratif lezyonlarla karakterizedir (35). Ateş, halsizlik, keyifsizlik, artralji ve miyalji, osteolitik kemik lezyonları, splenomegali ve hepatomegali gibi sistemik belirtileri bulunmaktadır (35).

Bunun dışında aknenin ön planda olduğu bazı sendrom ya da hastalıklar da tanımlanmıştır. SAPHO sendromu, PAPA sendromu, Apert sendromu ve *Hidradenitis supprativa* (HS) bunun örneklerindedir (36-39).

## **2.6. Tedavi**

Akne tedavisi yaklaşımları hastalığın enflamatuar ve enflamatuar olmayan lezyonları ortadan kaldırmayı amaçlayan, hastalığın tekrarlama olasılığını en aza indirmeye çalışan ve skar veya enflamasyon sonrası hiperpigmentasyon gibi hastalık sekeli görünümünü iyileştirmeye odaklanan tedavi, bakım ve yardımcı prosedürleri kapsayan bir süreçtir (40). Bu süreç patogeneze katkıda bulunan faktörleri hedef alan, çeşitli tedavi seçeneklerine sahip çok yönlü bir yaklaşımdır (1). Akne lezyonlarının tedavisinde (Tablo 2.1'de özetlenmiştir); topikal tedaviler, sistemik antibiyotikler, hormonal ajanlar, izotretinoin, çeşitli terapiler, fiziksel yöntemler ve tamamlayıcı-alternatif yöntemler kullanılmaktadır (41). Buna göre benzoil peroksit, retinoidler, azelaik asit ve antibiyotikler gibi topikal ajanlar hafif ve orta derecedeki akneyi tedavi etmek için kullanılmaktadır (42). Oral antibiyotikler ve oral retinoidler gibi sistemik tedavi ajanları, şiddetli aknede kullanılmaktadır (42). Genellikle bu sistemik tedavi ajanları; adapalen ve tretinoin gibi topikal retinoidler veya benzoil peroksit ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (42).

### 2.6.1. Topikal tedaviler

Benzoil Peroksit: Serbest oksijen radikalleri yoluyla *C. acnes*'i öldüren ve ayrıca komedolitik olan bir antibakteriyel ajandır (41). Etkin konsantrasyon aralığı % 2.5-10 olmasına rağmen hassas ciltler için daha düşük konsantrasyonda olan formları da bulunmaktadır(41).

Topikal antibiyotikler: Antibakteriyel etkisi nedeniyle akne kullanılmaktadırlar (43). Bakterinin protein sentezinin inhibisyonu ile antimikrobiyal etki, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisinin inhibisyonu ile antienflamatuar etki gösterdikleri düşünülmektedir (43). Kullanılan ana antimikrobiyal maddeler eritromisin ve klindamisinidir (43). Tetrasiklin daha az kullanılır (43) Eritromisinin % 2-4'lük, Klindamisinin % 1'lik konsantrasyonları bulunmaktadır (43).

Topikal antibiyotik ve benzoil peroksit kombinasyonu: Geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi ile benzoil peroksit, enflamatuar akne vulgarisin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (44). Akne tedavisinde bu kombinasyonun kullanımının tek başına kullanılan topikal antibiyotiklerden daha avantajlı olmasının nedenleri; *C. acnes*'in foliküler kolonizasyonunun azaltılmasında daha büyük in vivo etki göstermesi, antibiyotik direncinin gelişmesini önlemesi ve direnç gelişmiş hastalarda önemli ölçüde iyileşme sağlaması olarak açıklanmaktadır (44).

Topikal retinoidler (tretinoin, adapalen, tazaroten): Retinoidler kimyasal olarak A vitamini ile ilişkili bileşiklerdir (45). Antiseboreik, immünomodülatör ve antienflamatuar etkilere sahiptirler (45). Yüzdeki hafif ve orta şiddetteki akne komedonların ve enflamatuar lezyonların sayısını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (46).

Topikal retinoid ve topikal antibiyotik/benzoil peroksit kombinasyonu: Topikal retinoidlerin antienflamatuar etkiye sahip bir ajanla kombinasyon şeklinde kullanılması tedavide daha etkili sonuç alınmasını sağlamaktadır (46).

Azelaik asit (% 20'lik): Komedolitik, antibakteriyel ve antienflamatuar bir maddedir ve hafif etkilidir (41). Ajan, hassas cildi olan veya Fitzpatrick IV ve üstü cilt tiplerindeki dispigmentasyon üzerine hafifletici etkisi nedeniyle kullanılmaktadır (41).

Dapson: Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkiye sahip olan % 5'lik Dapson jel, akne lezyonlarının tedavisinde kullanılmakla birlikte ilk basamak tedavi yöntemi olarak önerilmemektedir (16).

Salisilik asit: Etki mekanizması epitel hücrelerini bir arada tutan intrasellüler maddeyi eritmek olan bir keratolitik ajan olarak bilinmektedir (41). Düşük bir antiinflamatuvar etkisi vardır, bazı maddelerin penetrasyonunu artırır ve düşük konsantrasyonlarda fungistatik ve bakteriyostatiktir (41). % 0.5 ve % 2'lik arasındaki konsantrasyonları akne tedavisinde kullanılır (41).

### **2.6.2. Sistemik antibiyotikler**

Sistemik antibiyotikler, orta şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde rutin olarak reçete edilir ve hem bakteri hem de enflamasyonu hedef alması nedeniyle başarılı olduğu düşünülmektedir (47). Akne tedavisinde kullanılan antibiyotikler çoğunlukla tetrasiklinleri (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin), makrolidleri (azitromisin ve eritromisin), klindamisin ve trimetoprim içeren preparatlardır (41, 47). Ayrıca trimetoprim, trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonu şeklinde de kullanılabilir (41). Bununla birlikte, etkinliklerine rağmen oral antibiyotiklerin uzun süre kullanılması cilt ve bağırsak mikrobiyolojisini değiştirebilmekte ve antibiyotik direncine neden olabilmektedir (47). Bir antibiyotik sınıfının diğerine göre üstünlüğünü destekleyecek kanıt bulunmamakla birlikte tetrasiklinler genellikle birinci basamak tedavi seçeneğidir(47).

### **2.6.3. Hormonal tedaviler**

Kombine oral kontraseptifler: Bir östrojen ve bir progesteron bileşeni içermektedir (48). Östrojen, hipofiz gonadal ekseninde negatif feedback etkisi ile endojen androjen üretimini azaltmakta ve böylece sebace bezin boyutunu ve sebumun üretimini de azaltmaktadır (49). Progesteron ise 5-alfa redüktazın kompetitif bir inhibitörüdür ve sebace bez aktivitesini azaltmaktadır (49).

Spironolakton: Sentetik bir 17-lakton steroid olan spironolakton; hem progesteron hem de androjen reseptörlerine orta derecede afiniteli, selektif olmayan bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir (50). Klinikte genellikle potasyum tutucu

diüretik olarak kullanılmakla birlikte 1980'lerden itibaren sebum salgısında azalmaya neden olduğu için akne tedavisinde de bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (50).

Flutamid: Prostat kanseri tedavisi için onaylanmış steroid olmayan antiandrojendir (48). Akne, hirsutizm ve androjenetik alopesi tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (48).

Oral kortikosteroidler: Aşırı adrenal androjen üretiminin aktif inhibitörü ve geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (*Congenital adrenal hyperplasia-CAH*) vakalarında endikedir (48). Kullanım gerekçesi; genellikle 21-hidroksilaz eksikliği ve daha nadir olarak 11-hidroksilaza bağlı adrenal hormon üretimini glukokortikoidler yerine androjenlere yönlendiren bir enzimatik genetik hasara dayanmasıdır (48).

#### **2.6.4. Fiziksel yöntemler ve çeşitli tedaviler**

Kimyasal peeling (soyma): Belirli kimyasal bir ajanın deriye uygulandığı, cilt tabakalarının kontrollü bir şekilde tahrip edilmesinin ardından yenileme ve yeniden biçimlenme, dokunun ve yüzey anormalliklerinin iyileştirilmesini sağlayan bir yöntemdir (51). Kimyasal peeling solüsyonları penetrasyonunun derinliğine göre yüzeysel, orta ve derin olarak sınıflandırılır (51). Aknede yüzeysel peeling solüsyonları da kullanılır (52). Kimyasal peelingde kullanılan maddelere  $\alpha$ -hidroksi asit, glikolik asit, mandelik asit, tartarik asit, azelaik asit, pirüvik asit, retinoik asit örnek verilebilir (53).

İntralezyonel steroidler: Nodüler akne lezyonlarında intralezyonel olarak triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmaktadır (41). İyileşme hızlı bulunmuştur (41). Enjeksiyon bozulmamış cilt kısmından değil de doğrudan akne gözeneğine uygulandığında bozulmamış deri delinmediği için kanama olmaz, daha az ağrı hissedilir ve çevreleyen papiller dermise triamsinolon sızma olasılığı düşük olduğundan cilt atrofisi gibi komplikasyonlar en aza indirilebilmektedir (54).

Lazer ve ışık terapileri: Yararlı bir sonuç elde etmek amacıyla ışığın farklı özellikleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu yöntemlerin etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (55).

### 2.6.5. Tamamlayıcı ve alternatif yöntemler

Çay ağacı yağı (*melaleuca* yağı): *Melaleuca alternifolia* bitkisinden elde edilen monoterpen bakımından zengin bir uçucu yağdır. Bu yağın antimikrobiyal ve antienflamatuar etkiye sahip olduğu iddia edilmektedir (56).

*Epigallocateşin-3-gallat*: Yeşil çayın önemli bir bileşeni olan *Epigallocateşin-3-gallat* (EGCG)'nin antimikrobiyal, antilipojenik, antienflamatuar özellikleri nedeniyle sebun üretimi ve akneye karşı etkili olabileceği önerilmektedir (57, 58).

*Punica granatum* Linne (Nar): *Punicaceae* ailesine aittir. *C. acnes*'in büyümesini inhibe ederek, sebun üretimini azaltarak, enflamasyonu hafifleterek ve keratinosit proliferasyonunu önleyerek akneye karşı etkili olabileceği düşünülmektedir (59).



**Tablo 2.1. Akne tedavi stratejileri. Zaenglein ve ark. (41), Bagherani ve Smoller(56), Yang ve ark. (57), Saric ve ark. (58), Lee ve ark. (59) kaynaklarından derlenmiştir.**

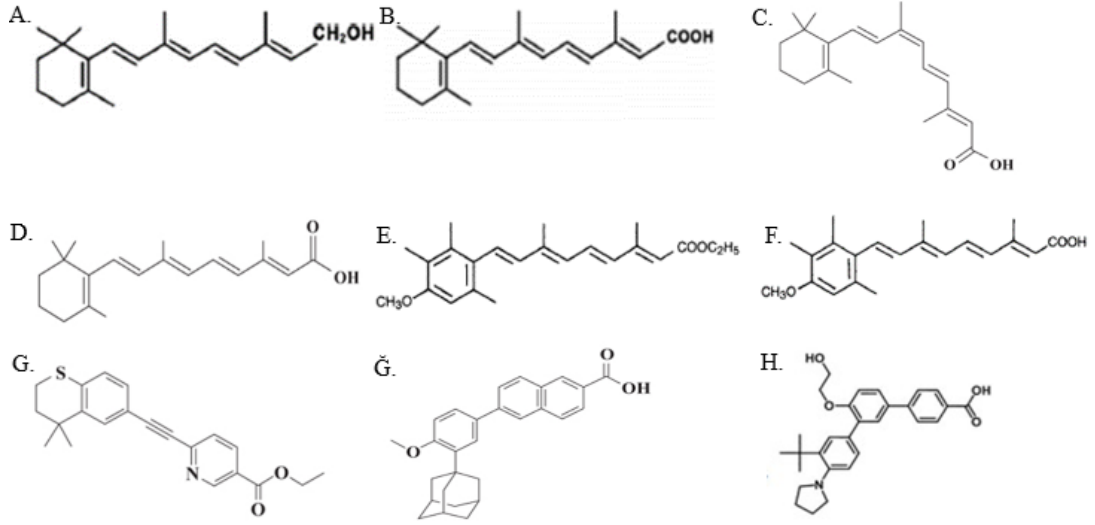
Topikal tedavi	Sistemik Antibiyotikler	Hormonal Ajanlar	Çeşitli Tedaviler ve Fiziksel Yöntemler	Tamamlayıcı ve Alternatif Yöntemler	İzotretinoin
*Benzoil peroksit *Topikal antibiyotikler (klindamisin, eritromisin...) *Topikal antibiyotik ve benzoil peroksit kombinasyonu *Topikal retinoidler (tretinoin, adapalen, tazaroten) *Topikal retinoid ve topikal antibiyotik/benzoil peroksit kombinasyonu *Azelaik asit	*Tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin...) *Makrolitler (azitromisin, eritromisin...) *Trimethoprim (sülfametoksazol içeren veya içermeyen)	*Kombine oral kontraseptifler *Spiroonolaktan *Flutamid *Oral kortikosteroidler	*Kimyasal soyma *İntralezyonel steroidler *Lazer ve ışık terapileri	*Çay ağacı yağı *Epigallocatechin-3-gallate *Punica granatum Linne	

## 2.7. İzotretinoın

### 2.7.1. Temel kimyasal yapılar

A vitamini (all trans retinol); siklik halka, polien yan zinciri ve polar son grup olmak üzere üç yapısal alana sahip küçük bir hidrofilik moleküldür (60). Retinoidler de A vitamininin doğal ve sentetik analoglarıdır (60). Retinol (A vitamini), gastrointestinal sistemden emilmekte ve karaciğerde retinale metabolize edilmektedir (61). Retinal de birbiri içinde dönüşebilen retinoik asitlere (RA) irreversibl olarak oksitlenmektedir (61). 1955'ten itibaren iki binin üzerinde retinoid sentezlendiği bilinmektedir (60). A vitamini ve bazı retinoidlerin kimyasal yapıları şekil 4'te gösterilmiştir. Retinoidlerin, embriyogenez, üreme, enflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşmasında rolleri olduğu bilinmektedir (45). Retinoidler dört kuşaktan oluşmaktadır (45, 60, 62, 63).

1. kuşak retinoidler: Doğal olarak oluşan aromatik olmayan retinoidlerdir (60). Alitretinoın (9-cis-retinoik asit, 9-cis-RA), retinaldehit, retinol, izotretinoın (13-cis-retinoik asit, 13-cis-RA) ve tretinoın (ATRA, all-trans-RA) bu kuşakta yer almaktadır (60).
2. kuşak retinoidler: A vitamininin siklik halkasında değişiklikler yapılarak elde edilen monoaromatik bileşiklerdir (60, 62). Asitretin ve etretinat bu kuşakta yer almaktadır (60). Şiddetli psöriyazis ve diğer diskeratotik dermatozların tedavisinde kullanılmaktadır (62).
3. kuşak retinoidler: Polien yan zincirinin siklizasyonu ile elde edilmektedir (60). Adapalen, arotinoid, arotinoid etil, metil sülfon arotinoid, beksaroten ve tazaroten bu kuşakta yer almaktadır (60).
4. kuşak retinoidler: Bu kuşakta sentezlenen ilk retinoid trifaroten'dir (63).



Şekil 2.4. A vitamini ve bazı retinoidlerin kimyasal yapıları: A) A Vitamini; B) İzotretinoin; C) Alitretinoin; D) Tretinoin; E) Etreinat; F) Azitretin; G) Tazaroten; Ğ) Adapalen; H) Trifaroten. Khalil ve ark. (60), Beckenbach ve ark. (64), Larsen ve ark. (62), Thoreau ve ark. (65) kaynaklarından derlenmiştir.

## 2.7.2. İzotretinoinin tarihçesi

Birinci kuşak retinoid olan izotretinoin, 1955 yılında, sentezlenen ilk retinoid molekül olarak tedavi alanına girmiştir (45, 60). İzotretinoinin akne tedavisindeki etkinliği ise ilk olarak 1970’te anlaşılmış ve akut nodüler akne için oral formun kullanılması 1982’de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (45). Klinik deneyimlerin artmasıyla birlikte dirençli hafif ve orta şiddetli akne hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır (66).

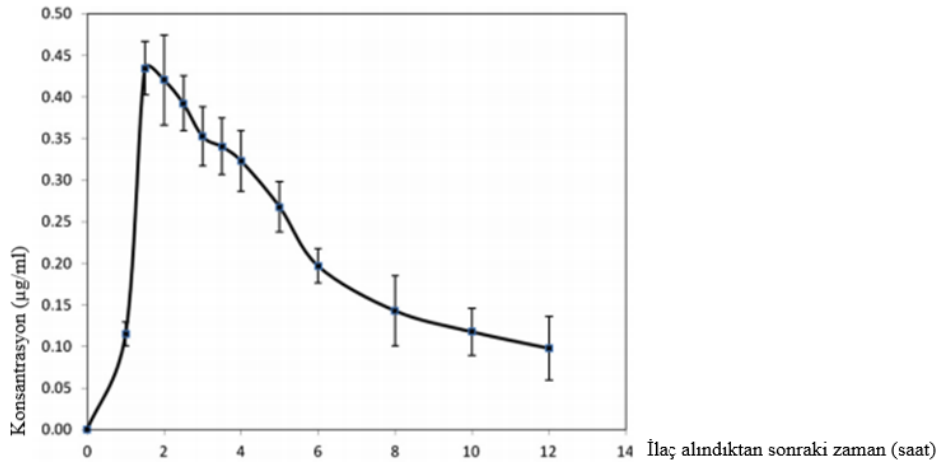
## 2.7.3. İzotretinoinin farmakokinetiği

### 2.7.3.1. Absorbsiyon

İzotretinoinin oral biyoyararlanımının % 25 civarında olduğu anlaşılmıştır (67). Lipofilik bir moleküldür (68). Açken alındığında emilim belirgin şekilde azalmaktadır (68). Bu nedenle yağ oranı yüksek olan besinlerle birlikte alınmasının ilacın biyoyararlanımını artırdığı düşünülmektedir (68, 69).

### 2.7.3.2. Dağılım

İlaç alındıktan yaklaşık 30 dakika sonra kanda saptanabilir düzeylere ulaşmaktadır (67). 2-4 saatten sonra ise maksimum kan konsantrasyonu sağlanabilmektedir (67). Serumdaki etkili eşik konsantrasyona ulaşma süresi ise yaklaşık bir haftadır (70). İzotretinoinin plazma albüminine % 99 oranında bağlanmaktadır (67). İzotretinoin; serum, deri ve derialtı dokularda depolanmamaktadır (70). Retinoidler yağ dokuda depolanabilmekte ve bunun da izotretinoinin etki süresini uzatan önemli faktör olduğu düşünülmektedir (71). Ayrıca 13-cis-RA'nın insan dolaşımında endojen olarak mevcut olduğu ve dolaşımdaki 13-cis-RA seviyelerinin A vitamini alımından etkilenebileceği öngörülmektedir (72). Oral izotretinoin kapsülünün plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi Şekil 2.5'te gösterilmiştir (73).



Şekil 2.5. Oral izotretinoin kapsülü (2 kapsül 20 mg/kapsül) plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi. Abo-Talib ve ark. (73)'ndan alınmıştır.

### 2.7.3.3. Metabolizma

İlacın metabolizması karaciğerde oksidasyon ile gerçekleşmektedir (69). İzotretinoin metabolizması sonucu 4-oksi-izotretinoin, ATRA, 4-oksi-tretinoin, 9-cis-RA ve 9-cis-4-oksi-RA olmak üzere en az beş tane biyolojik metabolitin oluştuğu anlaşılmıştır (74). 4-hidroksi-izotretinoin ve 4-oksi-izotretinoin, izotretinoinin ana

metabolitleridir (70, 71). İzotretinoin, karaciğere ulaştıktan sonra burada retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturmaktadır (70). Bu kompleks kanda prealbümine, sebositlerde ise bağlayıcı proteinlere bağlanmakta ve hücre içinde hızlı bir şekilde ATRA'ya dönüşmektedir (75). Aktif metabolit olan ATRA, nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanıp, sebositin gen ekspresyonunu etkilemekte ve bu şekilde etkisini gerçekleştirmektedir (70).

#### **2.7.3.4. Eliminasyon**

İzotretinoinin yarılanma ömrü 10-29 saat olup metabolitlerinin ise 11-50 saat olduğu bilinmektedir (70, 71). Retinoidler yağ dokuda depolanabildiğinden bazı kilolu hastalarda yarılanma ömrü bir haftayı bulabilmektedir (71). Metabolitler, karaciğerde glikolizasyon sonucu metabolize edilerek safra ve idrarla atılmaktadır (69, 70). İzotretinoin, tedavi sonlandırıldıktan sonraki bir ay içerisinde vücuttan tamamen atılmaktadır (69).

#### **2.7.4. İzotretinoinin etki mekanizması**

Sistemik izotretinoin, akne fizyopatolojisindeki tüm basamaklara etkili tek tedavi yöntemi olarak görülmekte ve şiddetli akne tedavisinde 0,5-2 mg/kg/gün doz aralığında kullanılmaktadır (76, 77). 13-cis-retinoik asidin etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (72). İzotretinoinin işlevlerinin büyük bir kısmı vitamin A metaboliti olan ATRA aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (78). ATRA nükleer retinoid reseptörlerine bağlanmakta ve farklı dokularda çeşitli gen transkripsiyonlarını düzenlemektedir (78). 13-cis-RA ve ATRA fizyolojik olarak birbirine dönüşebilen izomerlerdir (78).

Retinoik asit reseptörleri (RAR  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ), beyindeki gen ekspresyonunu düzenleyen nükleer reseptör üst familyasının bir üyesi olarak kabul edilmektedir (79). RAR ve izoformları, A vitamininin aktif endojen metaboliti olan ATRA'nın etkilerine aracılık eden, transkripsiyonun ligand bağımlı regülatörleridir (80). Retinoid X reseptörleri, memelilerde RXR  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  olmak üzere üç izoformu olan (ayrıca NR2B1, 2 ve 3 olarak da adlandırılır), transkripsiyon faktörleri olarak görev yapan nükleer hormon reseptörleridir (*nuclear hormone receptors-NRs*) (81). RXR'nin homodimer

yapma rolü istisnaidir (81). Ayrıca aşağıdakiler de dâhil olmak üzere farklı *NR* türleri ile zorunlu heterodimerize olurlar:

- (i) Tiroid reseptörleri (TR  $\alpha$ ,  $\beta$ ), D vitamini reseptörleri (VDR) ve retinoik asit reseptörleri (RAR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) gibi klasik hormon reseptörleri,
- (ii) Peroksizom aktive edici reseptörler (PPAR  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ ), karaciğer X reseptörleri (LXR  $\alpha$ ,  $\beta$ ), farsenoid X reseptörü (FXR), pregnan X reseptörü (PXR) gibi metabolit veya ilaç algılayıcı reseptörleri ve
- (iii) Nur77, Nurr1 ve temel androjen reseptörü (CAR) gibi öksüz (orphan) reseptörleri (81).

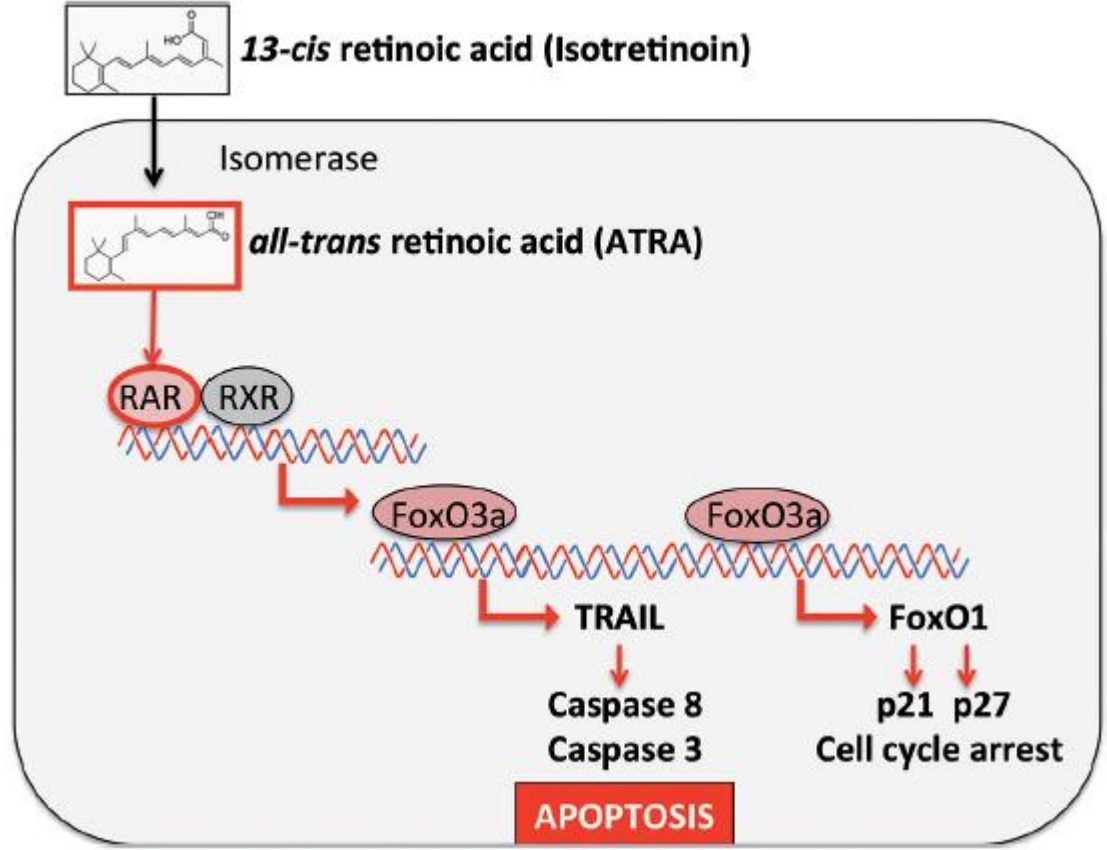
Retinoid X Reseptörleri, RAR ile heterodimerize olmakta ve böylece hücre büyümesi ve farklılaşmasında yer alan hedef genlerin diziliminin ekspresyonunu düzenlemektedirler (80).

13-cis-RA; kraniyofasiyal bölge, kalp ve timusta bulunan embriyonik dokulardaki ve beyindeki retinoik asit reseptörlerine bağlanarak hücre çoğalmasını düzenlemektedir (79, 82). Ayrıca poliamin sentezini ve keratinizasyonu azaltarak da hücre çoğalmasının ve enflamasyonun önlendiği düşünülmektedir (82). Keratinizasyonun azaltılması ile mikrokomedon oluşumunun ilk adımına müdahale edilmektedir (69).

13-cis-RA; hücre döngüsü ilerlemesini, hücrel farklılaşmayı, hücre sağ kalımını ve apoptozisi etkilemektedir (74). Bu şekilde sebum üretimini önemli derecede azaltarak, komedogenezi etkileyerek, yüzeysel ve duktal *C. acnes*'i azaltarak ve antiinflamatuvar etki sağlayarak aknenin fizyopatolojisine etki etmektedir (74).

İzotretinoinin ana etki mekanizmasının sebosit apoptozisi olduğu da düşünülmektedir (83). İzotretinoin, aynı 13-cis-RA'yı ATRA'ya izomerleştirebilen hücrelerin ön ilacıdır (83). Sebosit de 13-cis-RA'nın ATRA'ya dönüşümü için yüksek izomeraz aktivitesine sahip bir hücre olduğu bilinmektedir (83). ATRA, RAR'lere bağlanmaktadır ve orada FoxO3a ve TRAIL upregülasyonu da dâhil olmak üzere çok sayıda genin ekspresyonunu değiştirmektedir (83). ATRA'nın indüklediği FoxO3a; TRAIL ve FoxO1'in ekspresyonunu aktive etmektedir (83). Son olarak TRAIL, kaspaz kaskatını aktive eder ve apoptozis programını düzenlemektedir (83). FoxO1 ise p21 ve p27'nin upregülasyonu yoluyla hücre döngüsünün durdurulmasını

uyarmaktadır (83). İzotretinoinin neden olduğu bu apoptotik sinyallerin hipotezi, izotretinoinin farmakolojik ve yan etkilerini açıklamaktadır (Şekil 2.6) (83).



Şekil 2.6. İzotretinoinin neden olduğu bu apoptotik sinyallerin hipotezi. Melnik (83)'ten alınmıştır.

### 2.7.5. İzotretinoinin kullanım alanları

İzotretinoin, ilk kez 1982'de sistemik antibiyotikler dâhil geleneksel tedaviye yanıt vermeyen; şiddetli, dirençli, nodüler akne tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (84). 12 yaş ve üzeri bireylerde kullanılmaktadır (41). İzotretinoin için düşük doz ve uzun vadeli protokollerden; çok yüksek ve kümülatif doz uygulamalarına kadar değişen çeşitli dozlama rejimleri bulunmaktadır (85). Akne tedavisinde izotretinoin-lidoz (düşük doz) ve kümülatif dozlama güncel yaklaşımlardır (85). Yeni izotretinoin formülasyonu olan izotretinoin-lidoz, ilaçları gıdayla, özellikle de yüksek

yağlı bir yemekle alamayan hastalar için bir seçenek oluşturmaktadır (85). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar daha yüksek bir kümülatif doz kullanıldığında nüks riskinin azalabileceğini göstermektedir (85). İlaç, genellikle 0,5-1 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır (68). İzotretinoinin kullanımı kısa sürede iyileşme sağlamaktadır ve remisyonu önlemek için genellikle 120-150 mg/kg'lık bir kümülatif doz hedeflenmektedir (68).

İzotretinoinin kullanıldığı diğer hastalıklar ise şunlardır; kutanöz T hücreli lenfomalar, nöroblastom ve yüksek riskli kişilerde skuamoz hücreli karsinomun önlenmesi, orta dereceli akne, rosacea, folikülit, yüz piyoderması, *hidradenitis suppurative* (HS), sebace bez patolojileri, yara izi alopesisi, viral siğiller ve melanom dışı cilt kanseri (NMSC) profilaksisi (41, 82).

#### **2.7.6. İzotretinoinin kontrendikasyonları**

Retinoidler teratojenik ilaçlar olarak kabul edilmektedir ve gebelikte kullanımları kesin kontrendikasyon taşımaktadır (71). FDA risk kategorisinde ise X grubu ilaçlar sınıfında yer almaktadır (71).

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, A hipervitaminozunda, kan lipit düzeyleri aşırı yüksek olan hastalarda oral izotretinoin tedavisi kontrendikedir (70).

İzotretinoinin bir diğer kontrendikasyonu ise LASIK (*laser-assisted in situ keratomileusis*) tedavisidir (86). Bu durumda tedaviden altı ay önce ve sonra izotretinoin kullanılmamalıdır ve LASIK uygulayıcıları lazerli göz ameliyatlarından önce altı ay boyunca izotretinoin kullanıp kullanmadığını kontrol etmelidir (86).

Paraben ve yer fıstığı allerjisi olan hastalarda izotretinoin tedavisinin kontrendike olduğu bilinmektedir (70, 87).

A vitaminine, izotretinoine veya ilacın içeriğindeki bileşiklere karşı hassasiyeti olanlarda kontrendikedir (41).

#### **2.7.7. İzotretinoinin ilaç etkileşimleri**

İzotretinoin ve itrakonazol: itrakonazolün stratum corneuma iletiminde sebumun önemli rolü vardır ve izotretinoin de sebum üretimini azalttığı için izotretinoinin, enfekte olmuş bölgelerde itrakonazolün etkinliğini azaltabileceği



düşünülmektedir (88). İzotretinoinin, itrakonazolün farmakokinetiği üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir (88).

İzotretinoin ve tetrasiklinler: İzotretinoin ile birlikte tetrasiklin kullanımı nöromüsküler şikâyetlerin (baş ağrısı, halsizlik, bulantı, görme bulanıklığı vs. ) gelişme riskini artırdığı öngörülmektedir(89, 90).

İzotretinoin ve asitretin, etretinate, tretinoin gibi A vitamini kombinasyonları: Bu kombinasyonlar hipervitaminoz A riskini artırabilmektedir (90). Oluşabilecek ciddi sorunlar arasında görme bozukluğu, kafaiçi basıncı artışı, yüksek kolesterol/trigliserit seviyeleri ve karaciğer/pankreas/sindirim sisteminin enflamasyonu ile karaciğer hasarı sayılabilmektedir (90). Hipervitaminoz A'nın erken belirtileri arasında diş etleri ve dudakların enflamasyonu veya kanaması; kuru, pullu, kaşıntılı veya kırmızı cilt; saç kaybı; baş ağrısı; baş dönmesi ve bulantı yer almaktadır (90).

İzotretinoin ve beksaroten: bu iki ilacın birlikte kullanımı pankreatit riskini artırabilmektedir (90).

İzotretinoin ve leflunomid, lomitapide, mipomersen, teriflunomide kombinasyonları: Bu ilaçlar karaciğer sorunlarına neden olabilmektedir ve izotretinoin gibi karaciğeri de etkileyebilecek ilaçlarla birlikte kullanmak karaciğer hasarı riskini artırabilmektedir (90).

Ayrıca metotreksatın, bazı oral kontraseptiflerin ve alkolün de izotretinoin ile birlikte kullanılmasının kontrendike olduğu bilinmektedir (41).

### **2.7.8. İzotretinoinin yan etkileri**

İzotretinoinin çok fazla yan etkisi bulunmaktadır (91). Bu durumun, vücudun hemen her yerinde RAR'lerin bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (67). İzotretinoinin etki mekanizmasının ve advers etkilerinin altında yatan mekanizmanın apoptozis olduğu ileri sürülmektedir (Tablo 2.2) (83). İzotretinoin ile indüklenen apoptotik sinyalin büyüklüğü genetik varyasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (83).

Tüm sistemik retinoidler teratojeniktir (77). Bu nedenle izotretinoini kullanan hastalar gebelik yönünden sıkı bir şekilde izlenmelidir (77). İzotretinoinin diğer yönetilebilir advers etkileri; mukakutanöz yan etkiler, transaminaz seviyelerinde artışlar ve hipertrigliseridemidir (83). Depresyon ve enflamatuvar barsak hastalığı da nadir görülen advers etkiler arasında yer almaktadır (83).

İzotretinoinin neden olduğu yan etkilerin ciddiyetinin doz bağımlı olduğu da iyi bilinmektedir (92). Bu nedenle düşük doz alan hastalarda yüksek doz alan hastalara göre daha az şiddetli mukokutanöz yan etkiler ve laboratuvar anormallikleri görülmektedir (92). Buna karşın total doz ile yan etki arasında bir ilişki olmadığı bildiren çalışmalar da vardır (93).

**Tablo 2.2. Çeşitli hücrelerdeki izotretinoinin indüklediği apoptoz ve ilaca bağlı yan etkileri. Melnik (83)'ten alınmıştır.**

Hücre tipi	Apoptozisle ilişkili etkiler
Sebosit	Apoptozis→ Sebum supresyonu, akne iyileşmesi
Nöroblastoma hücresi	Apoptozis→ Nöroblastoma hücresi ölümü
Akut promyelositik lösemi hücresi	Apoptozis→ Lösemi hücresi ölümü
Yetişkin T hücreli lenfoma	Apoptozis→ Lenfoma hücresi ölümü
Sinir kret hücresi	Apoptozis→ Teratojenite
Hippokampal hücre	Apoptozis→ Hipokampal nörogenezis azalması→ Depresyon
Keratinosit	Apoptozis→ Bozulmuş TRAIL aracılı epidermal farklılaşma→ kserozis, epidermal bariyer disfonksiyonu, artmış UV duyarlılığı
Saç folikül hücresi	Apoptozis→Telojen effluvium
Hepatosit	Apoptozis→Transaminaz salınması
Kas hücresi	Apoptozis→CK salınması
İntestinal epitelyal hücre	Apoptozis→Enflamatuvar barsak hastalığı

### 2.7.8.1. Laboratuvar testleri üzerindeki yan etkileri

İzotretinoin kullanan hastalarda laboratuvar testlerinin değerlendirilmesinin uygun sıklığı ve aralığı ile ilgili net bir fikir birliği ve standartlaştırılmış kapsamlı klinik uygulama kılavuzları bulunmamaktadır (94). Bununla birlikte akne tedavisinde izotretinoin kullanan hastalar için ayda bir kez karaciğer fonksiyon testlerinin ve kan lipit analizlerinin takibinin yapılması önerilmektedir (95).

Üç ay veya daha uzun süre oral izotretinoin kullanan hastaların kanında trigliserit, AST ve ALT seviyelerinde değişiklik meydana geldiği bildirilmektedir (91). İzotretinoin; total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliseritlerin serum düzeyini artırırken HDL düzeyini azaltmaktadır (96, 97).

Yapılan çalışmalara rağmen izotretinoin kaynaklı karaciğer hasarının mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (98). Erturan ve ark. (99) yaptığı çalışmada, izotretinoin ile tedaviden sonra hastalarda sistemik oksitatif stresin varlığını göstermişlerdir. Oksitatif stres, ilaca bağlı karaciğer hasarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır (98). Ayrıca buna ek olarak mukokutanöz yan etkilerin ve plazma lipit seviyesindeki değişimlerin de oksitatif stresin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (99).

Bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron çifti bulunan moleküllere serbest radikal denilmektedir (100). Eşleşmemiş elektron çiftinin bulunması bu moleküllerin kararsız kimyasal yapıda ve yüksek oranda reaktif olma özelliği kazandırmaktadır (100). Serbest radikaller, bu reaktif olma özelliği sayesinde DNA, RNA, proteinler ve lipitlerle etkileştiklerinde hücrel toksisiteye neden olmaktadır (100). Serbest radikaller, reaktif oksijen türlerini (ROS) de içermektedir (100). ROS aracılı oksitatif hasarın; DNA modifikasyonuna, lipit peroksidasyonuna ve enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve böylece toksisiteye neden olduğu bilinmektedir (100, 101). Tüm bunlara rağmen A vitamininin kuvvetli antioksidan olduğu bilinmektedir (100). Prooksidanların zararlı etkilerine karşı koruyucu özellik göstererek deri ve immün sistem üzerine destekleyici etki sağlamaktadır (100). Fakat olası hipervitaminoz A durumları büyük ölçüde toksisiteye sebep olmaktadır (100).

Bir günde alınan ilaç dozunun bir kez ve ikiye bölünmüş şekilde kullanımı ile metabolik yan etkilerin şiddeti arasındaki ilişki araştırıldığında; serum kolesterol, AST, ALT seviyelerindeki artış iki grupta da gözlenmesine rağmen aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (102). Öte yandan serum trigliserit seviyesi, her iki grupta da artmış ancak günde iki kez alanlarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (102). Alacay ve ark. (103) yaptığı bir çalışmada ise az sayıda hastada AST, ALT, GGT seviyelerinde orta derecede bir artış gözlenmiştir.

Kan lipit düzeyindeki değişiklikler, izotretinoin tedavisinde en yaygın görülen laboratuvar anormallikleridir (94). Bununla birlikte tedavi sırasında gelişen lipit düzeyindeki yükselmenin geri dönüşümlü olduğu da bilinmektedir (104). Bu anormallikler tedavinin dozuna ve süresine bağlı olup genellikle tedavinin ilk altı haftasında başlamaktadır (105). Fakat Baxter ve ark. (106) yaptığı çalışmada tedavi sonundaki trigliserit ve total kolesterol seviyeleri ile total doz arasında bir ilişki saptanamamıştır. İzotretinoin kullanımı ile lipit seviyesindeki yükselmenin nedeni tam olarak bilinmemektedir (69). Fakat şöyle bir hipotez vardır; retinoidler, genellikle plazma albüminine bağlanmaktadır ve bu retinoid-albümin etkileşimi plazmadaki albümine bağlı trigliseritlerin ayrılmasına neden olmaktadır (69). Hansen ve ark. (94) yaptığı çalışmada hastaların % 23.5'inde hafif ve orta derecede trigliserit yükselmesi gözlemlenmiştir. Ahmad'ın (102) yaptığı çalışmada ise serum trigliserit düzeylerinde belirgin artışla birlikte AST, ALT ve serum kolesterolünde hafif bir yükselmenin gerçekleştiği bulunmuştur. Schmitt ve ark. (3) yaptığı çalışmada trigliserit ve kolesterol seviyelerindeki artışın kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmayı yapan araştırmacılar inatçı akneli kadınların bu yan etki için risk grubunda olduğunu savunmaktadırlar (3).

İzotretinoin tedavisi sırasında trigliserit seviyelerindeki artışlar kilo verme, fiziksel aktivite artışı ve uygun diyet (düşük yağlı, düşük karbonhidratlı, düşük alkollü) ile yönetilebilirken tedaviye lipit düşürücü ilaç eklenmesi veya izotretinoin dozunu azaltma yoluna da gidilebilmektedir (104). Ayrıca tedavi sırasında  $\omega$ -3 yağ asitleri ( $\omega$ -3FA) takviyeleri kullanımının kan lipit düzeylerinin yönetimine yardımcı olabileceği den ileri sürülmüştür (107). Ancak bu yaklaşımı kanıtlayan ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (107).

Serum trigliserit, AST ve ALT düzeylerindeki artış her ne kadar tedavinin sonlandırılmasını gerektirmese de kalp-damar ve karaciğer hastalığına yakalanma riskini artırabileceği; bu nedenle riskleri en aza indirmek için kan lipit düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri ile bu değerlerin titizlikle izlenmesi gerektiği düşünülmektedir (91).

Başka bir hastalığı olmayan kişilerde izotretinoin tedavisi sırasında hematolojik parametrelerin izlenmesinin gereksiz olduğu düşünülse de başlangıçta anormal hematolojik bozukluğu olan hastalarda bu konuda dikkatli olunması gerekmektedir (108). Ayrıca hematolojik parametrelerde değişiklik gelişen kişilerde bu durum tedavi bitiminden sonra da uzun süre devam edebilmektedir (108). Tedavi bitiminden sonraki dönemde de bu değerlerin takip edilmesi önemlidir (108).

Tedavi sırasında bildirilen lökopeni ve trombositopeni vakaları nedeniyle tam kan hücre sayımları (CBC) da sıklıkla değerlendirilmektedir (109). Çeşitli iskelet ve düz kas hücrelerindeki oksidatif stres nedeniyle kreatin fosfokinaz (CPK) seviyesi artabilmektedir (69). Kısa süreli izotretinoin tedavisinin B12 vitamini ve folik asit eksikliklerine ve hiperhomosisteinemiye neden olduğu da literatürde yer almaktadır (97).

Tedaviye başlamadan önce her hasta için, önceden var olan karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı veya metabolik sendrom gibi durumların değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla temel laboratuvar bulgularının ölçüm sıklığını belirlemek için klinik değerlendirme yapılması özellikle önemlidir (110).

#### **2.7.8.2. Mukokutanöz yan etkiler**

İzotretinoin tedavisi sırasında kserozis, keilit, retinoid dermatidi ve epistaksis en sık görülen mukokutanöz yan etkilerdir (93, 111).

Oral izotretinoinin dozunun günde bir kez veya ikiye bölünerek alındığında etkinliği açısından bir fark olmamasına karşın ilaç günde bir kez alındığında ciltte ve mukoz membranlarda oluşabilecek kuruluk ve gastrointestinal rahatsızlık gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir (102). Hastaların çoğunda dudakta, ciltte ve mukozada kuruluk ve çatlaklar gelişebilmektedir (112). İzotretinoin kaynaklı diğer mukokutanöz

yan etkiler ise fotosensitivite, effluvium, fasial eritem, hordeolum ve pruritistir (93, 112).

### **2.7.8.3. Sistemik yan etkiler**

Retinoidlerin sistemik toksisitesi; kasları, kemikleri, gastrointestinal sistemi, merkezi sinir sistemi, gözleri, kulakları, tiroid ve böbrekleri etkileyebilmektedir (112). En sık görülen sistemik yan etkiler artralji, miyalji, halsizlik, anksiyete, sinirlilik, gözde kuruma olarak belirtilmiştir (93, 111). Sekelsiz kemik ağrısı da tedavi sırasında sıklıkla görülmektedir (112).

A vitamini ve türevleri osteoblast ve osteoklast aktivitelerini etkileyerek kemik döngüsünü etkilediği bilinmektedir (113). Miyalji ise özellikle sıkı fiziksel aktivite yapan hastalarda görülebilmektedir ve bazen buna kreatin fosfokinaz (CPK) seviyesinde artış eşlik edebilmektedir (112). Göz kuruluğundan ayrı olarak karanlığa adaptasyonun azalması ve kornea opasitesi de oküler yan etkiler arasındadır (69). Mide bulantısı, baş ağrısı ve kusma gibi intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri) belirtileri; ilacın merkezi sinir sistemi üzerine yan etkileridir ve nadir olarak görülmektedir (112). Gastrointestinal yan etki olarak konstipasyon, enflamatuar barsak hastalığı (inflammatory bowel disease-IBD), kolit, bulantı, özofajit, diş eti kanaması ve iltihabı görülebilmektedir (41, 112). Çok nadir olarak ilaca bağlı pankreatit gelişebilmektedir (94). İzotretinoin; obez olmayan veya insüline direnci olmayan hastalarda insülin direncini indüklememektedir fakat obez veya insüline dirençli hastalarda insüline direnci artırabilmektedir (96).

Psikiyatrik ilaçlara bağlı gelişen dermatolojik sorunlar, sıklıkla görülen yan etkilerdir (114). Benzer biçimde özellikle izotretinoin, kortikosteroid gibi dermatolojide tedavi amaçlı kullanılan ilaçların da psikiyatrik yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (114). İzotretinoinin intihar düşüncesine neden olabileceğine ilişkin bulgular vardır (115). 1998 yılında, FDA piyasada bulunan izotretinoin içeren jenerik markaların kutularında ilacın kullanımının depresyon, psikoz ve intihar girişimi gibi çeşitli psikiyatrik yan etkilere yol açabileceğine dair bir uyarı bulundurulması zorunluluğunu getirmiştir (114).

#### **2.7.8.4. Teratojenite**

En önemli yan etki olarak görülen teratojenite, oral izotretinoin kullanımı için ana sınırlayıcı faktördür (115). İntrauterin dönemde bu ilaca maruz kalındığında spontan abortus, erken doğum, majör defekt görülme riskinin % 30-40 olduğu bildirilmiştir (71). Uzun dönemli izlem çalışmaları, intrauterin dönemde retinoide maruz kalan çocukların 5-10 yaşlarında yüksek oranda mental retardasyona neden olduğu göstermiştir(71). Ayrıca kulak anomalileri (agenezi veya işitme kanalı stenozu), yüz ve damak defektleri, mikrognati, kardiyovasküler defektler, timusun ve santral sinir sisteminin gelişimsel defektleriyle karakterize olan retinoid embriyopatisine neden olabilmektedir (71). İzotretinoinin teratojenite riski, tedavi bitiminden 4-6 ay sonra da devam etmektedir (108).

Gebe kadınların bu ilacı almasını önlemek ve alanlarınsa gebe kalmasını önlemek önemli bir konu olarak görülmektedir (115). Nitekim Amerika Birleşik Devletleri'nde konuyla ilgili izleme programları oluşturulmuştur (115). Bu programlar; Gebelik Önleme Programı (PPP-Pregnancy Prevention Program), Accutane'a Bağlı Teratojeniteyi Yönetme Sistemi (SMART-System to Manage Accutane Related Teratogenicity) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde izotretinoin için zorunlu bir program olan iPLEDGE'dir (115).

#### **2.7.8.5. Allerjik reaksiyonlar**

İzotretinoin ürtiker, polimorf eritem ve pityriasis rosea benzeri erüpsiyonlara da neden olabilmektedir (112). Ancak bu gibi allerjik reaksiyonlar nadir olarak görülmektedir (112).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin verdiği izin ve sonrasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 2018/92 karar no ve 26.04.2018 tarihli onayı ile başlatılmıştır (Bkz.EK 1).

#### 3.1. Verilerin Elde Edilmesi

Araştırmamız için gerekli veriler 'KarMed Hastane Bilgi Yönetim Sistemi' üzerinden alınmıştır. Buna göre 'Ocak 2014–Şubat 2018' döneminde hastalık tanısı 'Akne vulgaris' olan hastaların laboratuvar verileri değerlendirmemize alınmıştır.

Sonuçta hastanemizin dermatoloji polikliniğine Ocak 2014-Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran bireylerden 'Akne vulgaris' tanısını alan 15.413 hastanın laboratuvar verilerine ulaşılmıştır.

Araştırmamıza dâhil etme kriterlerimiz hastaların en az beş kez dermatoloji polikliniğine başvurması tedavilerinin sürekliliği ve düzenliliği olarak belirlendi.

Bu elemenden sonra hasta sayımız '1.876'ya düştü. Bu aşamada araştırmamızın dâhil edilme kriterlerinin bir gereği olarak başka bir hastalığı olan ve bu nedenle de ilaç kullanan hastaların bilgileri de çalışma kapsamında çıkarıldı. Sonuç olarak '796' hastanın bilgileri ile araştırmamızı sürdürdük (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1. Tedavinin başlangıcından araştırmanın örnekleme alınacak hastalara ulaşana kadar olan süreçteki hasta sayılarını gösteren tablo.**

Hasta Özellikleri	Hasta Sayısı
'Akne vulgaris' tanısı alan	15.413
Polikliniğe beş kez ve üzeri başvuran	1.876
İzotretinoin kullanan hasta sayısı	817
Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan	7
Dâhil edilme ve dışlama kriterlerine göre örnekleme alınan	796



Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Dermatoloji polikliniğine Ocak 2014–Şubat 2018 tarihleri arasında başvuran hastalar
2. Akne vulgaris tanısı alan hastalar
3. Dermatoloji polikliniğine beş kez ve üzeri başvuran hastalar
4. Tedavi reçetesinde etken maddesi izotretinoin; ticari adı roaccutane, zoretanın, aknetrent ve aknegen olan ilacın yazılmış olması
5. İlacını düzenli bir şekilde kullanan hastalar
6. Düzenli bir şekilde polikliniğe başvuran hastalar
7. Tedaviyi bitmesi gereken sürede bitiren hastalar yani hedeflenen kümülatif doza ulaşan hastalar
8. Tedavi süresince tedaviyi sonlandırmak zorunda bırakacak derecede yan etkilerin gelişmemiş olması
9. Sadece bir kez izotretinoin tedavisi alan hastalar
10. Tedaviye dış merkezde başlanmamış hastalar
11. Sonraki laboratuvar bulgularına referans olması açısından tedavi başlangıcında laboratuvar bulguları bulunan hastalar
12. Düzenli olarak laboratuvar tetkiki yaptıran hastalar (en az iki laboratuvar tetkiki yaptıran hastalar)

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Tedavisi 2014 yılında devam eden fakat başlangıç tarihi 2013 yılı olan hastalar
2. Dermatoloji polikliniğine beş kereden daha az başvuran hastalar
3. İlacını düzensiz şekilde kullanan hastalar
4. Düzensiz bir şekilde polikliniğe başvuran hastalar yani polikliniğe başvuru zamanları arasındaki sürenin tedavi sürecini etkileyecek şekilde uzun ve değişken olması
5. Hedeflenen kümülatif doza ulaşmadan tedaviyi bırakan hastalar
6. Tedavi süresince tedaviyi sonlandırmak zorunda bırakacak derecede yan etkilerin geliştiği hastalar
7. Tedavisi devam eden hastalar
8. İzotretinoin tedavisini yaşamının farklı zamanlarında almış olan hastalar

9. Tedaviye dış merkezde başlanan hastalar
10. Sonraki laboratuvar bulgularına referans olması açısından tedavi başlangıcında bir laboratuvar bulguları ölçümü bulunmayan hastalar
11. Düzenli olarak laboratuvar tetkiki yaptırmayan hastalar (sadece bir adet laboratuvar tetkiki yaptıran veya hiç yaptırmayan hastalar)

Araştırmamız için değerlendirdiğimiz bulgular: hastaların yaşı, cinsiyeti ve kullandıkları ilacın kümülatif dozu, ilacı kullandığı süre, hastaların AST, ALT, GGT, trigliserit, TC, LDL, HDL değerleri. Laboratuvar bulguları ilacın alındığı süre; başlangıç, 1. ay, 2. ay, ... gibi 6. ay da dahil olmak üzere aylara bölünerek kaydedilmiştir.

Laboratuvar bulgularının normal değerleri hastanemizin referans aldığı değerler olarak belirlenmiştir: Buna göre AST: 5-34 U/L, ALT: 0-55 U/L, GGT: 9-36 U/L, trigliserit: 0-150 mg/dL, TC: 0-200 mg/dL, LDL: 80-160 mg/dL ve HDL: 35-55 mg/dL.

### **3.2. İstatistiksel Yöntem**

Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlayan Ölçümlerle varyans analizi ve farklılığa neden olan dönemin tespitinde Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılmayan tekrarlı gözlemlerin karşılaştırılmasında Friedman testi, ikili karşılaştırmalar için ise All pairwise testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için Fisher Ki kare analizi kullanılmıştır. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 24 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Araştırmamızda izotretinoin kullanan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin ve serum lipit profillerinin tedavi boyunca yaş, cinsiyet ve doza bağlı olarak değişip değişmediği değerlendirilmiştir. Bu değişkenleri tanıtıcı istatistikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’ de verilmiştir.

**Tablo 4.1. Değişkenlerin tanıtıcı istatistikleri**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<i>Erkek</i>	230	28,9
	<i>Kadın</i>	566	71,1
<b>Yaş Grup</b>	<i>&lt; 18 yıl</i>	245	30,8
	<i>&gt; 18 yıl</i>	551	69,2
<b>Doz Grup</b>	<i>&lt; 5000 mg</i>	415	52,1
	<i>&gt; 5000 mg</i>	381	47,9

**Tablo 4.2. Değişkenlerin tanıtıcı istatistikleri**

	<b>n</b>	<b>Ort</b>	<b>Std Sapma</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>
<b>Kilo (kg)</b>	60	57,82	9,23	42,00	85,00

### 4.1. İzotretinoinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Kan Lipit Profiline Etkisinde Cinsiyete Göre Fark

Araştırmamızda kadınlar ve erkekler arasında AST değerleri açısından başlangıç ölçümü ve sonrasında yapılan ölçümlerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Başlangıç değeri için kadınlarda gözlenen AST değerlerinin ( $21,05 \pm 6,55$ ) erkeklerde gözlenen AST değerlerine ( $18,16 \pm 4,78$ )

göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte kadınlarda tedavi boyunca ölçülen AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılığa rastlanmamıştır (p=0,078). Benzer şekilde erkeklerde de farklı zamanlarda ölçülen AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık belirlenememiştir (p=0,694) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Kadın ve erkek gruplarında AST değerlerinin analizleri**

		Kadın		Erkek		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
AST (U/L)	<b>Başlangıç</b>	21,05	6,55	18,16	4,78	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	23,30	6,75	20,64	6,84	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	23,89	7,70	20,18	7,05	<b>0,001</b>
	<b>3. Ay</b>	23,24	7,66	21,14	11,71	<b>0,001</b>
	<b>4. Ay</b>	26,51	36,49	20,44	5,96	<b>0,003</b>
	<b>5. Ay</b>	23,49	8,82	20,37	4,72	<b>0,002</b>
	<b>6. Ay</b>	24,19	10,24	19,95	4,86	<b>0,001</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,078		0,694		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

ALT değerleri incelendiğinde de benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Başlangıç ALT değerlerinin kadınlarda (19,67± 17,61) erkeklere göre (13,63±7,14) göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bundan sonraki 6 ay boyunca da bu fark anlamlı olarak yüksek devam etmiş ancak izotretinoine bağlı bir anlamlı yükselme her iki grupta da saptanamamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Kadın ve erkek gruplarında ALT değerlerinin analizleri**

		<b>Kadın</b>		<b>Erkek</b>		
		<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>ALT</b> <b>(U/L)</b>	<b>Başlangıç</b>	19,67	17,61	13,63	7,14	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	19,63	11,81	14,12	7,37	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	21,32	14,38	14,94	10,68	<b>0,001</b>
	<b>3. Ay</b>	18,82	13,10	14,42	9,17	<b>0,001</b>
	<b>4. Ay</b>	19,76	15,85	14,80	9,41	<b>0,001</b>
	<b>5. Ay</b>	21,13	20,03	14,27	7,21	<b>0,001</b>
	<b>6. Ay</b>	20,82	14,22	13,96	7,27	<b>0,001</b>
		<b>p<sup>2</sup></b>	0,408		0,622	

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

GGT değerleri için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Başlangıçta (17,58± 7,34) ve sonraki 6 ay boyunca kadınlarda GGT değerleri erkeklere göre yüksek bulunmuş ancak izotretinoin bu değerlerde anlamlı bir yükselişe neden olmamıştır. Aynı durum erkekler içinde geçerlidir. Başlangıçtaki GGT değeri (13,50± 4,48) tedavi süresince artmış görünse de (15,41± 5,07) bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Kadın ve erkek gruplarında GGT değerlerinin analizleri**

		Kadın		Erkek		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
GGT (U/L)	<b>Başlangıç</b>	17,58	7,34	13,50	4,48	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	21,27	9,69	15,32	8,55	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	22,22	9,51	14,87	5,25	<b>0,001</b>
	<b>3. Ay</b>	19,56	7,65	16,14	8,88	<b>0,001</b>
	<b>4. Ay</b>	20,19	8,30	15,30	5,55	<b>0,001</b>
	<b>5. Ay</b>	25,68	28,09	15,68	5,35	<b>0,001</b>
	<b>6. Ay</b>	19,48	5,52	15,41	5,07	<b>0,001</b>
		<b>p<sup>2</sup></b>	0,198		0,628	

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

Tablo 4.6 incelendiğinde kadınlar ve erkekler arasında trigliserit değerleri açısından başlangıç ölçümü ve sonrasında 2. Ay hariç yapılan ölçümlerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Başlangıç değeri için Kadınlarda gözlenen trigliserit değerlerinin ( $103,13 \pm 53,71$ ) Erkeklerde gözlenen trigliserit değerlerine ( $80,54 \pm 32,42$ ) göre daha yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir. Kadınlarda tedavi boyunca ölçülen trigliserit değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılığa rastlanmıştır ( $p = 0,003$ ). Sonrasında yapılan post hoc testlere göre de kadınlarda başlangıç ile 2. ay, 3. ay, 4. ay ve 5. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklar oluştuğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Kadın ve erkek gruplarında trigliserit değerlerinin analizleri**

		Kadın		Erkek		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
TRİGLİSERİT (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	103,13	53,71	80,54	32,42	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	117,00	58,10	94,62	42,12	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	114,11	64,90	99,63	44,83	0,065
	<b>3. Ay</b>	120,93	65,32	100,11	46,39	<b>0,004</b>
	<b>4. Ay</b>	117,72	55,59	102,92	48,73	<b>0,008</b>
	<b>5. Ay</b>	126,63	65,56	104,53	51,16	<b>0,009</b>
	<b>6. Ay</b>	122,05	68,72	99,43	43,83	<b>0,038</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	<b>0,003</b>		0,499		
	<i>Başlangıç – 1. Ay p<sup>3</sup></i>	0,608				
	<i>Başlangıç – 2. Ay p<sup>3</sup></i>	<b>0,005</b>				
	<i>Başlangıç – 3. Ay p<sup>3</sup></i>	<b>0,031</b>				
	<i>Başlangıç – 4. Ay p<sup>3</sup></i>	<b>0,001</b>				
	<i>Başlangıç – 5. Ay p<sup>3</sup></i>	<b>0,010</b>				
	<i>Başlangıç – 6. Ay p<sup>3</sup></i>	0,085				

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

Total kolesterol değerleri incelendiğinde bu değerlerin başlangıçta kadınlarda (152,29±32,54) erkeklere göre (165,93±28,39) göre daha düşük olduğu görülmüştür. Tedavi süresince de bu anlamlı fark izlenmiştir. Bununla birlikte izotretinoin kadınlarda tedavi süresince başlangıca göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, erkeklerde anlamlı bir yükseliş belirlenmemiştir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Kadın ve erkek gruplarında total kolesterol değerlerinin analizleri**

		Kadın		Erkek		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	Başlangıç	152,29	32,54	165,93	28,39	<b>0,001</b>
	1. Ay	167,51	34,54	179,67	33,01	<b>0,001</b>
	2. Ay	166,90	39,53	182,77	34,65	<b>0,001</b>
	3. Ay	169,03	38,40	180,47	32,26	<b>0,001</b>
	4. Ay	163,66	34,47	180,99	34,22	<b>0,001</b>
	5. Ay	166,96	36,36	183,95	34,44	<b>0,001</b>
	6. Ay	165,39	33,97	178,04	32,31	<b>0,016</b>
	p <sup>2</sup>	<b>0,023</b>		0,689		
	Başlangıç – 1. Ay p <sup>3</sup>	<b>0,005</b>				
	Başlangıç – 2. Ay p <sup>3</sup>	<b>0,048</b>				
	Başlangıç – 3. Ay p <sup>3</sup>	<b>0,021</b>				
	Başlangıç – 4. Ay p <sup>3</sup>	<b>0,001</b>				
	Başlangıç – 5. Ay p <sup>3</sup>	<b>0,008</b>				
	Başlangıç – 6. Ay p <sup>3</sup>	<b>0,008</b>				

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

LDL değerleri başlangıçta kadınlarda 80,45±26,72 mg/dL olarak belirlenmiştir. Erkeklerde ise bu değer 86,10±25,98 olarak saptanmıştır. Aradaki fark anlamlıdır. Benzer bir fark 3.ay ölçümlerinde de ortaya çıkmıştır. Ancak diğer aylarda kadın ve erkekler arasında LDL ölçümlerinde istatistiksel bir fark bulunamamıştır. İzotretinoin kadınlarda 4, 5 ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı biçimde LDL değerini yükseltmiştir (4. Ay 92,77±26,40, 5. ay 96,56±26,95, 6. ay 98,12±31,25). Erkeklerde ise anlamlı bir yükseliş belirlenememiştir (Tablo 4.8).



**Tablo 4.8. Kadın ve erkek gruplarında LDL değerlerinin analizleri**

		Kadın		Erkek		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
LDL (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	80,45	26,72	86,10	25,98	<b>0,028</b>
	<b>1. Ay</b>	94,95	29,58	99,41	26,46	0,061
	<b>2. Ay</b>	93,09	32,51	104,98	31,02	<b>0,006</b>
	<b>3. Ay</b>	97,13	30,97	101,95	24,63	0,194
	<b>4. Ay</b>	92,77	26,40	97,80	28,72	0,295
	<b>5. Ay</b>	96,56	26,95	106,23	33,80	0,157
	<b>6. Ay</b>	98,12	31,25	99,49	32,02	0,974
	<b>p<sup>2</sup></b>	<b>0,049</b>		0,423		
	<i>Başlangıç – 1. Ay p<sup>3</sup></i>	0,705				
	<i>Başlangıç – 2. Ay p<sup>3</sup></i>	0,073				
	<i>Başlangıç – 3. Ay p<sup>3</sup></i>	0,108				
	<i>Başlangıç – 4. Ay p<sup>3</sup></i>	<b>0,006</b>				
	<i>Başlangıç – 5. Ay p<sup>3</sup></i>	<b>0,011</b>				
	<i>Başlangıç – 6. Ay p<sup>3</sup></i>	0,257				

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

HDL değerleri başlangıçta ve tedavi süresince erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş, bununla birlikte izotretinoine bağlı olarak her iki cinsten de anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Kadın ve erkek gruplarında HDL değerlerinin analizleri**

		<b>Kadın</b>		<b>Erkek</b>		
		<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>HDL</b> (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	48,97	12,07	59,23	12,85	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	47,08	18,28	55,26	12,76	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	48,15	11,43	55,56	12,04	<b>0,001</b>
	<b>3. Ay</b>	46,55	12,16	53,47	12,67	<b>0,001</b>
	<b>4. Ay</b>	43,34	10,66	54,83	14,05	<b>0,001</b>
	<b>5. Ay</b>	45,24	10,47	53,78	12,18	<b>0,001</b>
	<b>6. Ay</b>	45,74	12,24	53,25	10,74	<b>0,002</b>
		<b>p<sup>2</sup></b>	0,423		0,860	

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

#### **4.2. İzotretinoinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Kan Lipit Profiline Etkisinde Yaşa Göre Fark**

Araştırmamızda laboratuvar bulgularını incelediğimiz izotretinoin alan hastaları 18 yaş öncesi ve sonrası olarak gruplandırıp incelediğimizde karaciğer fonksiyon testleri açısından aralarında 1,2, 3 ve 6 aylarda anlamlı bir fark izlenmiştir (Tablo 4.10, 4.11, 4.12). Bununla birlikte bu gruplarda tedavi süresince 6 ay boyunca her ay tekrarlanan AST, ALT ve GGT testlerinin sonuçlarında da anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (Tablo 4.10, 4.11, 4.12).

**Tablo 4.10. Yaş gruplarına göre AST değerleri**

		< 18 yıl		> 18 yıl		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
AST (U/L)	<b>Başlangıç</b>	19,29	4,69	18,88	5,85	<b>0,013</b>
	<b>1. Ay</b>	22,11	6,06	21,07	7,26	<b>0,004</b>
	<b>2. Ay</b>	22,41	6,87	20,73	7,53	<b>0,003</b>
	<b>3. Ay</b>	21,97	6,29	21,63	12,07	0,072
	<b>4. Ay</b>	21,70	5,91	22,39	23,81	0,060
	<b>5. Ay</b>	22,10	6,56	21,04	6,34	0,185
	<b>6. Ay</b>	22,52	7,63	20,46	6,60	<b>0,030</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,075		0,674		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

**Tablo 4.11. Yaş gruplarına göre ALT değerleri**

		< 18 yıl		> 18 yıl		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
ALT (U/L)	<b>Başlangıç</b>	15,15	8,32	15,50	12,77	0,408
	<b>1. Ay</b>	15,46	8,70	15,77	9,40	0,980
	<b>2. Ay</b>	15,56	10,46	17,02	12,61	0,114
	<b>3. Ay</b>	15,22	9,34	15,82	11,04	0,464
	<b>4. Ay</b>	15,86	9,23	16,41	12,78	0,670
	<b>5. Ay</b>	16,40	12,28	16,29	13,08	0,828
	<b>6. Ay</b>	16,41	9,71	15,52	10,24	0,173
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,996		0,546		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

**Tablo 4.12. Yaş gruplarına göre GGT değerleri**

		< 18 yıl		> 18 yıl		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
GGT (U/L)	<b>Başlangıç</b>	14,69	5,04	14,43	5,71	0,537
	<b>1. Ay</b>	16,88	6,69	16,49	9,70	0,331
	<b>2. Ay</b>	16,76	5,91	16,30	7,26	0,199
	<b>3. Ay</b>	16,47	5,51	17,05	9,45	0,895
	<b>4. Ay</b>	16,20	5,89	16,66	6,92	0,848
	<b>5. Ay</b>	17,82	6,09	18,31	17,12	0,221
	<b>6. Ay</b>	17,00	6,86	16,08	4,88	0,749
		<b>p<sup>2</sup></b>	0,509		0,129	

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

Trigliserit değerleri incelendiğinde 18 yaş altı grupta trigliserit düzeylerinde başlangıca göre (87,03± 103,54) bir artma (107,86± 57,66) saptanmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte 18 yaş üstü grupta trigliserit değerlerinde yükselme 4 ve 5. aylarda anlamlıdır (87,15± 5,07'den 4.ayda 109,16± 53,07 ve 5.ayda 112,18± 57,14) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Yaş gruplarına göre trigliserit değerleri

		< 18 yıl		> 18 yıl		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
TRİGLİSERİT (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	87,03	38,63	87,15	42,16	0,646
	<b>1. Ay</b>	103,54	47,62	99,71	48,46	0,101
	<b>2. Ay</b>	105,05	46,20	102,90	52,85	0,324
	<b>3. Ay</b>	103,90	49,67	106,65	54,40	0,965
	<b>4. Ay</b>	102,51	46,13	109,16	53,07	0,483
	<b>5. Ay</b>	108,08	55,42	112,18	57,14	0,650
	<b>6. Ay</b>	107,86	57,66	104,38	50,09	0,942
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,867		<b>0,006</b>		
	<b>Başlangıç – 1. Ay p<sup>3</sup></b>			0,653		
	<b>Başlangıç – 2. Ay p<sup>3</sup></b>			0,102		
	<b>Başlangıç – 3. Ay p<sup>3</sup></b>			0,120		
	<b>Başlangıç – 4. Ay p<sup>3</sup></b>			<b>0,001</b>		
	<b>Başlangıç – 5. Ay p<sup>3</sup></b>			<b>0,001</b>		
	<b>Başlangıç – 6. Ay p<sup>3</sup></b>			0,164		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

Total kolesterol değerleri 18 yaş altındaki grupta başlangıçta 151,75± 28,37 iken ilk aydan başlayarak artmaya başlamış, altıncı ayda bu değer 163,36± 32,08 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte izotretinoine bağlı olabileceği düşünülen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 18 yaş üstündeki grup için de benzer bir durum söz konusudur. Başlangıçta 166,58± 30,00 olan total kolesterol değeri 179,82± 32,44'e ulaşmıştır. Ancak bu artış anlamlı değildir. Bununla birlikte bu

bulguların izlenmesinde 18 yaş altı grupta belirlenen total kolesterol değerinin 18 yaş üstündeki gruptan anlamlı şekilde düşük olduğu da gözlemlenmiştir (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14. Yaş gruplarına göre total kolesterol değerleri**

		< 18 yıl		> 18 yıl		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
<b>TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)</b>	<b>Başlangıç</b>	151,75	28,37	166,58	30,00	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	166,49	30,85	180,79	34,28	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	160,73	35,07	184,69	35,18	<b>0,001</b>
	<b>3. Ay</b>	169,47	30,51	180,41	35,40	<b>0,001</b>
	<b>4. Ay</b>	162,93	32,86	181,22	34,73	<b>0,001</b>
	<b>5. Ay</b>	165,46	29,09	183,63	36,81	<b>0,001</b>
	<b>6. Ay</b>	163,36	32,08	179,82	32,44	<b>0,002</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,731		0,103		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

LDL değerleri 18 yaş altındaki grupta başlangıçta  $77,63 \pm 22,59$  iken altıncı ayda bu değer  $86,44 \pm 29,67$  olarak belirlenmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 18 yaş üstündeki grup içinde benzer bir durum söz konusudur. Başlangıçta  $87,96 \pm 27,43$  olan total kolesterol değeri 6. ayda  $105,91 \pm 30,76$ 'ya ulaşmıştır. Bu artış da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte bulguların izlenmesinde 18 yaş altı grupta belirlenen LDL değerinin hem başlangıçta hem de izotretinoin alınan süreçte 18 yaş üstündeki gruptan anlamlı şekilde düşük olduğu da gözlemlenmiştir (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Yaş gruplarına göre LDL değerleri**

		< 18 yıl		> 18 yıl		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
LDL (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	77,63	22,59	87,96	27,43	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	92,48	25,71	101,38	28,11	<b>0,002</b>
	<b>2. Ay</b>	89,55	29,91	106,74	31,38	<b>0,001</b>
	<b>3. Ay</b>	93,02	25,98	104,05	26,46	<b>0,010</b>
	<b>4. Ay</b>	88,20	27,41	100,59	27,44	<b>0,003</b>
	<b>5. Ay</b>	93,52	24,33	106,45	33,69	<b>0,024</b>
	<b>6. Ay</b>	86,44	29,67	105,91	30,76	<b>0,003</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,423		0,307		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

HDL değerleri 18 yaş altındaki grupta başlangıçta 54,08±13,20 iken 18 yaş üstündeki grupta bu değer 57,12± 13,50 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı durum ilk ay elde edilen sonuçlarda da görülmektedir (50,36±13,66 ve 54,06±15,97). Diğer aylarda böyle bir fark ortaya çıkmamıştır. Diğer taraftan her iki grupta da izotretinoin 6 ay süresince HDL değerlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16. Yaş gruplarına göre HDL değerleri**

		< 18 yıl		> 18 yıl		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
<b>HDL</b> (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	54,08	13,20	57,12	13,50	<b>0,004</b>
	<b>1. Ay</b>	50,36	13,66	54,06	15,97	<b>0,003</b>
	<b>2. Ay</b>	51,65	12,74	54,08	12,08	0,123
	<b>3. Ay</b>	49,33	13,57	52,33	12,47	0,117
	<b>4. Ay</b>	51,14	15,18	50,96	13,50	0,697
	<b>5. Ay</b>	48,43	12,91	51,64	11,96	0,112
	<b>6. Ay</b>	49,71	12,75	51,62	11,11	0,324
		<b>p<sup>2</sup></b>	0,423		0,384	

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

### **4.3. İzotretinoinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Kan Lipit Profiline Etkisinde Kullanılan Total Doza Göre Fark**

İzotretinoin tedavisi alan hastaların karaciğer fonksiyon testleri aldıkları total doza göre de değerlendirilmiştir. Buna göre hem 5000 mg dozun altında ilaç alanlarda hem de bu dozun üstünde kullananlarda AST değerlerinde yükselme görülmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu grup değerlendirmede yalnızca 1, 2, 3, 4 ve 5. aylarda AST değerleri 5000 mg'dan daha yüksek dozda ilaç kullanmış olanlarda anlamlı şekilde yüksek çıktığı gözlenmiştir. Bununla birlikte bu değerler normal sınırlar içinde kalmıştır (Tablo 4.17).



**Tablo 4.17. Total doza göre AST değerleri**

		< 5000 mg		> 5000 mg		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
AST (U/L)	<b>Başlangıç</b>	18,70	5,60	19,35	5,41	<b>0,011</b>
	<b>1. Ay</b>	20,45	5,80	22,43	7,82	<b>0,001</b>
	<b>2. Ay</b>	21,23	8,63	21,06	5,42	0,097
	<b>3. Ay</b>	19,86	5,32	23,21	13,46	<b>0,001</b>
	<b>4. Ay</b>	20,11	6,52	23,61	25,78	<b>0,004</b>
	<b>5. Ay</b>	20,06	5,75	22,04	6,66	<b>0,001</b>
	<b>6. Ay</b>	20,10	5,80	21,51	7,39	0,071
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,188		0,130		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

5000 mg total dozun altında ve bu dozun üstünde kullananlarda izotretinoin kullananlarda 6 ay boyunca ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanamamıştır (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18. Total doza göre ALT değerleri**

		< 5000 mg		> 5000 mg		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
<b>ALT</b> <b>(U/L)</b>	<b>Başlangıç</b>	15,71	14,44	15,05	7,27	0,284
	<b>1. Ay</b>	15,50	9,10	15,85	9,27	0,579
	<b>2. Ay</b>	17,03	13,42	16,14	10,14	0,925
	<b>3. Ay</b>	14,37	7,85	16,67	12,25	0,107
	<b>4. Ay</b>	15,66	10,75	16,66	12,57	0,286
	<b>5. Ay</b>	15,95	12,87	16,53	12,88	0,076
	<b>6. Ay</b>	14,74	8,10	16,23	10,76	0,954
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,199		0,664		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

GGT değerlerine baktığımızda her iki doz grubunda da 6 aylık süreçte istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19. Total doza göre GGT değerleri**

		< 5000 mg		> 5000 mg		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
<b>GGT</b> <b>(U/L)</b>	<b>Başlangıç</b>	14,67	5,63	14,05	5,45	0,315
	<b>1. Ay</b>	16,92	10,19	15,81	6,05	0,417
	<b>2. Ay</b>	16,59	7,17	15,97	6,69	0,625
	<b>3. Ay</b>	16,56	6,16	17,49	11,68	0,981
	<b>4. Ay</b>	16,44	6,43	16,73	7,11	0,855
	<b>5. Ay</b>	18,19	9,03	18,21	20,64	0,152
	<b>6. Ay</b>	16,36	6,58	16,26	4,30	0,389
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,522		0,414		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

Başlangıca göre ( $86,48 \pm 40,33 < 5000$  mg ve  $87,80 \pm 41,91, > 5000$  mg), 3, 4, 5 ve 6. aylarda total doz olarak  $> 5000$  mg'dan fazla izoretinoin alanlarda trigliserit değeri anlamlı bir şekilde yükselmiştir ( $99,97 \pm 49,66 < 5000$  mg ve  $110,59 \pm 55,28, > 5000$  mg), ( $100,75 \pm 51,68 < 5000$  mg ve  $111,61 \pm 56,87, > 5000$  mg), ( $102,30 \pm 55,38 < 5000$  mg  $116,09 \pm 56,87, > 5000$  mg), ( $89,41 \pm 46,27 < 5000$  mg ve  $111,85 \pm 53,50, > 5000$  mg). Bununla birlikte  $5000$  mg total dozu aşmayan hastalarda trigliserit değerleri başlangıca göre yüksek seyretmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer taraftan  $5000$  mg total dozun üstünde ilaç kullananlarda 3,4 ve 5. aylarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde trigliserit değerlerinin yükseldiği belirlenmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Total doza göre trigliserit değerleri

		< 5000 mg		> 5000 mg		
		Ort	SS	Ort	SS	p <sup>1</sup>
TRİGLİSERİT (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	86,48	40,33	87,80	41,91	0,382
	<b>1. Ay</b>	100,01	50,00	101,92	46,19	0,374
	<b>2. Ay</b>	101,57	50,41	105,80	52,22	0,271
	<b>3. Ay</b>	99,97	49,66	110,59	55,28	<b>0,047</b>
	<b>4. Ay</b>	100,75	51,68	111,61	50,51	<b>0,010</b>
	<b>5. Ay</b>	102,30	55,38	116,09	56,87	<b>0,009</b>
	<b>6. Ay</b>	89,41	46,27	111,85	53,50	<b>0,001</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,308		<b>0,021</b>		
	<i>Başlangıç – 1. Ay p<sup>3</sup></i>			0,592		
	<i>Başlangıç – 2. Ay p<sup>3</sup></i>			0,134		
	<i>Başlangıç – 3. Ay p<sup>3</sup></i>			<b>0,017</b>		
	<i>Başlangıç – 4. Ay p<sup>3</sup></i>			<b>0,004</b>		
	<i>Başlangıç – 5. Ay p<sup>3</sup></i>			<b>0,005</b>		
	<i>Başlangıç – 6. Ay p<sup>3</sup></i>			0,164		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

5000 mg total dozun üstünde ve altında izotretinoin kullanan hastalarda kolesterol değerleri incelendiğinde 6 ay süresince yükselme gözlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu açıdan gruplar arası bir fark da saptanamamıştır (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21. Total doza göre kolesterol değerleri**

		< 5000 mg		> 5000 mg		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
KOLESTEROL (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	164,39	29,70	159,33	30,71	<b>0,005</b>
	<b>1. Ay</b>	177,37	31,46	175,01	36,33	0,286
	<b>2. Ay</b>	180,13	35,73	176,59	37,76	0,523
	<b>3. Ay</b>	178,18	34,98	176,60	34,00	0,646
	<b>4. Ay</b>	176,61	35,91	175,46	34,70	0,937
	<b>5. Ay</b>	176,76	33,39	180,09	37,15	0,639
	<b>6. Ay</b>	176,57	28,93	173,97	34,76	0,572
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,749		0,171		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

5000 mg total dozun üstünde ve altında izotretinoin kullanan hastalarda LDL değerlerine 6 ay süresince bakıldığında başlangıca göre her iki grupta da anlamlı bir değişiklik izlenememiştir. Bununla birlikte 5000 mg total dozun üstünde ilaç kullananlarda 1 ve 3. aylarda LDL değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (1. ay; 104,01 ± 30,08 < 5000 mg ve 94,02 ± 24,99 > 5000 mg) (3.ay; 105,87 ± 28,25 < 5000 mg ve 98,50 ± 206,00 > 5000 mg) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22. Total doza göre LDL değerleri**

		< 5000 mg		> 5000 mg		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
LDL (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	88,41	26,89	81,37	25,49	<b>0,001</b>
	<b>1. Ay</b>	104,01	30,08	94,02	24,99	<b>0,005</b>
	<b>2. Ay</b>	103,91	35,71	99,41	28,47	0,504
	<b>3. Ay</b>	105,87	28,25	98,50	26,00	<b>0,022</b>
	<b>4. Ay</b>	93,87	31,56	96,66	27,16	0,515
	<b>5. Ay</b>	96,49	29,41	104,21	32,27	0,467
	<b>6. Ay</b>	83,95	26,64	101,08	31,84	0,055
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,165		0,086		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

5000 mg total dozun üstünde ve altında izotretinoin kullanan hastalarda HDL değerlerine 6 ay süresince bakıldığında 5000 mg total dozun altında izotretinoin kullananlarda değişiklik gözlenmemiştir. 5000 mg total dozun üstünde ilaç kullananlarda ise HDL değerinde ancak 6.ayda başlangıca göre anlamlı bir düşme belirlenebilmiştir ( $56,07 \pm 10,18 < 5000$  mg ve  $50,05 \pm 11,63 > 5000$  mg) (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23. Total doza göre HDL değerleri**

		< 5000 mg		> 5000 mg		p <sup>1</sup>
		Ort	SS	Ort	SS	
HDL (mg/dL)	<b>Başlangıç</b>	56,10	13,83	56,07	13,20	0,955
	<b>1. Ay</b>	51,32	13,88	53,50	16,00	0,084
	<b>2. Ay</b>	53,95	13,39	52,84	11,44	0,505
	<b>3. Ay</b>	54,10	15,82	50,34	11,53	0,262
	<b>4. Ay</b>	50,19	15,58	51,22	13,76	0,529
	<b>5. Ay</b>	55,30	13,22	49,79	11,90	0,060
	<b>6. Ay</b>	57,72	10,18	50,05	11,63	<b>0,020</b>
	<b>p<sup>2</sup></b>	0,447		0,677		

<sup>1</sup>Mann Whitney U testi, <sup>2</sup>FriedmanTest, <sup>3</sup>All Pairwise test

## 5. TARTIŞMA

Retinoidler günümüzde akne tedavisinin en çok kullanılan ilaçlarıdır. Bununla birlikte bu retinoidlerden biri olarak izotretinoine bağlı toplam yan etki sıklığının yüksek olduğu da bilinmektedir. Bu araştırmada özellikle kan lipit profilinin bozulması ve ilaca bağlı hepatotoksisitenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Zaten tedavi boyunca akılcı bir yaklaşımın gereği olarak hastanın total kolesterol, trigliserit, LDL ve karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi gerekmektedir. Bu testlerin sonucuna göre tedaviye devam edilebilmekte, yeni bir doz ayarlaması yapılmakta ve bazen de duruma göre tedaviye son verilmektedir. Ancak literatürde hastaların serum lipit düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olan değişkenlere ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle planladığımız bu araştırmada izotretinoine bağlı yan etkilerin cinsiyet, yaş, doz ve süre gibi değişkenlerden nasıl etkilendiğini araştırmayı planladık. Bu amaca uygun olarak izotretinoin kullanan hastaların serum lipit profilleri ve karaciğer fonksiyon testi bulgularını değerlendirdik. Bu değerlendirme tedavi başlangıcından başlayarak 6 aylık bir süreci kapsayan laboratuvar bulgularını içeriyordu. Böylece değerlendirdiğimiz parametreler açısından sürece bağlı olarak da bir farklılık olup olmadığını gözlemlemek mümkün olmuştur. Araştırmamız boyunca geriye dönük olarak bakıldığında bulguları “dâhil edilme” kriterleri dışında kaldığı için değerlendirmeye alınmayan ancak ilaca bağlı yan etki nedeniyle tedavisi kesilen 7 hasta olduğu anlaşılmıştır. Bu hastalardan biri trigliserit düzeyi fazla yükseldiği için, ikisi karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğu için, biri blefarit nedeniyle, biri halüsinasyon ve birinde de piyojenik granulom geliştiği için ilaç kullanımını bırakmışlardır.

İzotretinoin alan hastalarda hepatotoksisite, çok nadir görülmesine rağmen, endişe verici bir konudur. Bu nedenle tedavi süresince karaciğer enzimlerinin düzenli aralıklarla kontrol edilmesi önerilmektedir. Diğer taraftan son yıllarda karaciğer fonksiyon testlerinin başlangıçta ve iki aylık izotretinoin tedavisinden sonra yapılması eğilimi artmıştır. Daha sık kontrol yapmanın sağlık harcamalarını gereksiz yere artıracığı düşünülmektedir (116, 117).

Araştırmamıza dâhil ettiğimiz 796 hastanın geriye dönük olarak, başlangıçtan itibaren 6 ay boyunca laboratuvar bulgularını değerlendirdiğimizde karaciğer



fonksiyon testlerine bakıldığında cinsiyet farkı dikkat çekmektedir. AST, ALT ve GGT değerleri kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görülmektedir. Bununla birlikte bu fark, bu değerler açısından belirlenen sınırlar içindedir ve klinik olarak da bir anlam taşımamaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri açısından ilaca bağlı olarak hem kadın ve hem de erkek hastalarda hafif bir yükselme görülmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde izotretinoin alanlarda cinsiyet farkının karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisini değerlendiren bir bulguya rastlanmamıştır. Ancak cinsiyet farkı gözetmeksizin yapılan bir çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinin iki farklı dozda (5 mg/kg/gün ve 1.0 mg/kg/gün) izotretinoin alan hastalarda bozulmadığı gösterilmiştir (118). Daha yüksek dozda (1,6 mg/kg/gün) izotretinoin kullanımının da bu açıdan ve diğer yan etkiler açısından güvenli olduğunu bildirilmiştir (119). Bizim araştırmamızda da kullanılan total doza göre karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmiş ve hastaların sonuçları aldıkları kümülatif doza göre iki gruba ayrılmıştır. Sonuçta total doz olarak 5000 mg altında ve üstünde izotretinoin kullananlar arasında karaciğer fonksiyon testleri açısından daha önceki çalışmalara benzer şekilde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda tedavinin yaşa bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerini etkileyip etkilemediğine de bakılmıştır. Bu değerlendirmede 18 yaş altı ve üstündeki hastaların laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar bize AST, ALT ve GGT değerlerinde rakamsal olarak hafif bir yükseliş göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Bu konuda literatürde karşılaştırma yapılabilecek bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarına baktığımızda incelediğimiz değişkenler açısından izotretinoinin tedaviyi etkileyecek bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Bu konuda genel olarak önerilen izotretinoin tedavisi sürdürülürken AST ve ALT'den çok GGT değerlerinin izlenmesinin yararlı olacaktır (120). Laboratuvar testlerinin yanı sıra 6 ay boyunca izotretinoin kullananların karaciğer ultrasonografik bulguları incelendiğinde de hepatotoksisite konusunda endişeye gerek olmadığı anlaşılmıştır (121).

Bu çalışmada izotretinoin alan hastaların 6 aylık tedavi sürecinde kan lipit profilleri de değerlendirmeye alınmıştır. İzotretinoinin trigliserit, total kolesterol ve LDL değerlerini artırdığı öteden beri bilinmektedir (106, 122, 123). Bu değişikliklerin tedavinin dozuna ve süresine bağlı olduğu ve genellikle tedavinin ilk 6 haftasında

başladığı bilinmektedir (122). Biz de araştırmamızda tedavi süresince bu artışın doz ve sürenin yanı sıra cinsiyete ve yaşa bağlı olarak değişip değişmediğini değerlendirdik.

Trigliserit düzeylerine bakıldığında kadınlarda 6 aylık izotretinoin tedavisi sürecinde 2, 3, 4 ve 5. aylarda trigliserit düzeylerinin arttığını saptadık. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Bununla birlikte erkeklerde aynı aylarda bir yükseliş gözlenmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Benzer bir sonucu kolesterol düzeylerini değerlendirdiğimizde de gördük. LDL bulgularına bakıldığında ise kadınlarda tedavinin 4 ve 5. aylarında erkekte ise sadece 2. ayda anlamlı bir yükselme belirlendi. Bu sonuçlar bize izotretinoin tedavisinin kadınlarda lipit profilini erkeklere göre anlamlı şekilde değiştirdiğini gösterdi. Buna benzer bir sonuç daha önce Schmitt (3) tarafından da gösterilmiştir ve kadınların erkeklere göre hiperlipidemi açısından daha riskli grupta buldukları ifade edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar 17 yaşın üzerindeki hastalarla sınırlı kalması durumunda sonuçlarının daha ikna edici olduğunu belirtmektedirler. Bizim araştırmamızda ise aynı laboratuvar değerlerini hastaların yaşına göre 18 yaş altı ve üstü şeklinde değerlendirdiğimizde trigliserit değerlerinin 18 yaş üzerinde dört ve beşinci aylarda yükseldiğini gözlemledik. Kolesterol, LDL ve HDL değerleri açısından ise yaşa bağlı bir fark gözlemedik. Literatürde bu bulgularımızı karşılaştıracığımız bir veriye ise rastlamadık. İlaça bağlı lipit profilinin bozulmasında etkili olabilecek bir başka parametre de hastaların kilosudur. Bu çalışmada bu açıdan bir değerlendirme yapılmamıştır. Ancak fazla kilolu olmanın (erkek hastalar için > 89 kg ve > 73 kg kadın hastalar için) izotretinoin tedavisi alırken trigliserit düzeylerinin yükselme riskini arttırdığı kabul edilmektedir (124).

HDL değerlerine bakıldığında ise kadınlarda da erkeklerde de başlangıca göre düşme rakamsal olarak gözlemlense de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer taraftan izotretinoinin HDL düzeyleri üzerine etkisinde cinsiyete bağlı bir fark da görülmemektedir. Benzer bulguların elde edildiği bir başka araştırmada da, izotretinoin tedavisi altında HDL düzeyleri azalma eğilimi gösterse de, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (105). Ana HDL apolipoprotein ve aynı zamanda HDL seviyelerinin bir göstergesi olan apo Al konsantrasyonunun tedavi ile değişmemiş olduğuna ilişkin literatürde başka verilere de ulaşılabilir (125, 126). Bununla birlikte

HDL’de de izotretinoin kullanımına bağlı olarak azalma eğilimi olduğunu gösteren araştırma da vardır (127).

Kullanılan izotretinoin total dozunun, hastaların lipit profili üzerindeki etkilerine baktığımızda ise kümülatif doz olarak yalnızca 5000 mg üstünde ilaç kullanmış olanlarda trigliserit düzeylerinde 3, 4 ve 5. aylarda artış belirledik. 6.ayda ise düzelme söz konusu idi. Kolesterol, LDL ve HDL değerlerinde doza bağlı olarak 6 ay süresince anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yüksek (>1.3 mg/kg/gün) ve düşük (0,5-1 mg/kg/gün) dozların bizim de incelediğimiz laboratuvar bulguları üzerine etkisinin araştırıldığı bir araştırmada anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Hatta yüksek doz tedavi rejimini tamamlayan tüm hastalarda nüks oranının daha az olduğu ve yan etkiler açısından da daha fazla bir risk almadıkları vurgulanmaktadır (128).

Sonuç olarak hastanemize başvuran ve akne tanısı alıp izotretinoin tedavisi alan hastalardan 7’si tedaviyi yan etkiler nedeniyle bırakmıştır. Bu hastalardan 2’sinin ilacı bırakma nedeni karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasıdır. Bununla birlikte kayıtlarımıza göre karaciğer fonksiyon testleri bozulan 5 hasta değerleri normale dönünce tedavilerine devam etmiştir. Araştırmamızda 6 aylık tedavi sürecini tamamlayan 796 hastanın ise karaciğer fonksiyon testlerinin aldıkları izotretinoin dozuna, yaşa ve cinsiyetlerine bağlı olarak değişmediği görülmüştür. Hastaların lipit profillerine bakıldığında ise daha farklı bir tablo ortaya çıkmaktadır. Sonuçlarımız izotretinoinin kadınlarda trigliserit ve total kolesterol değerlerini yükselttiğini göstermiştir. Bu yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan 1 hasta olmuştur. Sonuçlarımız trigliserit değerlerinde yükselmenin yaşla ve dozla da ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu değerler tedavinin kesilmesi gerektirmeyecek düzeydedir. Tedavinin kesilmesinden sonra eski değerlere dönülmektedir. Nitekim bulgularına ulaştığımız hastalardan 2’si değerleri normale döndükten sonra tedavilerine devam etmiştir. Bu noktada tedavi açısından önemli olan bulgulara göre tedaviyi bir süre kesmek, dozu yeniden ayarlamak ve diyeti düzenlemektir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırmamızda izotretinoinin tedavi sürecini tamamlayan 796 hastanın ise karaciğer fonksiyon testleri ve serum lipit profili aldıkları izotretinoin dozuna, yaşa ve cinsiyetlerine bağlı olarak değişip değişmediği araştırılmıştır. Sonuçta;

1. İzotretinoin tedavisinin karaciğer fonksiyon testlerini yaşa, doza ve cinsiyete bağlı olarak etkilemediği ortaya çıkmıştır.
2. Hastaların lipit profillerine bakıldığında ise izotretinoinin kadınlarda trigliserit ve total kolesterol değerlerini yükselttiğini göstermiştir. 18 yaş üstündeki grupta tedavinin 3, 4 ve 5. aylarında ve total 5000 mg'ın üzerine doz alanlarda tedavinin 4. ve 5. ayında trigliserit düzeylerinde yükselme saptanmıştır.

Sonuçlarımız izotretinoin tedavisinin başlangıçta bilinen bir risk yoksa karaciğer fonksiyonları açısından güvenli olduğunu göstermektedir. Kan lipit profiline bakıldığında ise kadın hastalarda, yüksek doz kullananlarda ve 18 yaş üstüdekindelerde özellikle trigliserit değerleri açısından hastaların takibinde yarar görülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Simonart T.** Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*, **2012**; 13(6): 357-64.
2. **Vallerand IA et al.** Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*, **2018**; 178(1): 76-85.
3. **Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB.** Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *An Bras Dermatol*, **2011**; 86(4): 807-10.
4. **Demirçay Z, Şenol A, Seçkin D, Demir F.** Akne Vulgarisli Hastalarda Akne Yaşam Kalite Ölçeğinin Türkçe Güvenilirlik Çalışılması. *Türkderm*, **2006**; 40: 94-7.
5. **Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Fallon-Friedlander S, Rodriguez DA.** Emerging Issues in Adult Female Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, **2017**; 10(1): 37-46.
6. **Knutson DD.** Ultrastructural Observations in Acne Vulgaris: the Normal Sebaceous Follicle and Acne Lesions. *In Journal of Investigative Dermatology*, **1974**; 62(3): 288-307.
7. **Thiboutot D et al.** Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*, **2009**; 60(5): 1-50.
8. **WHO** **2019.** World Health Organization [https://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods\\_2000\\_2011.pdf](https://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalDALYmethods_2000_2011.pdf) (12.05.2019).
9. **Picardo M, Eichenfield LF, Tan J.** Acne and Rosacea. *Dermatol Ther*, **2017**; 7(1): 43-52.
10. **Suh DH, Kwon HH.** What's new in the physiopathology of acne?. *Br J Dermatol*, **2015**; 172(1): 13-9.
11. **Kelhälä HL et al.** IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One*, **2014**; 9(8):e105238.
12. **Kucharska A, Szmurlo A, Sińska B.** Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol*, **2016**; 33(2): 81-6.
13. **Saraydm SÜ.** Pilosebace Ünitenin Histolojisi. *Güncel Dermatoloji Dergisi*, **2017**; 2(1): 1-6.
14. **Erkin G, Boztepe G.** Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **2004**; 35: 207-211.
15. **Tanghetti EA.** The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, **2013**; 6(9): 27-35.
16. **Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M.** Treatment Modalities for Acne. *Molecules*, **2016**; 21(8).

17. **Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G.** Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* **2007**; 5(4): 316-23.
18. **Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L.** Dermatological problems of the puberty. *Postepy Dermatol Alergol*, **2013**; 30(3): 78-87.
19. **Romańska-Gocka K, Woźniak M, Kaczmarek-Skamira E, Zegarska B.** The possible role of diet in the pathogenesis of adult female acne. *Postepy Dermatol Alergol*, **2016**; 33(6): 416-420.
20. **Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Żaczek M, et al.** Prospects of Phage Application in the Treatment of Acne Caused by *Propionibacterium acnes*. *Front Microbiol*, **2017**; 8: 164.
21. **Mohebbipour A, Sadeghi-Bazargani H, Mansouri M.** Sunflower Seed and Acne Vulgaris. *Iran Red Crescent Med J*, **2015**; 17(9): e16544.
22. **Grossi E et al.** The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2016**; 30(1): 96-100.
23. **Aksu AE et al.** Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2012**; 26(12): 1503-9.
24. **Abulnaja KO.** Oxidant/antioxidant status in obese adolescent females with acne vulgaris. *Indian J Dermatol*, **2009**; 54(1): 36-40.
25. **Yang YS et al.** Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol*, **2014**; 26(1): 11-6.
26. **Nast A et al.** European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2012**; 26(1): 1-29.
27. **Williams HC, Dellavalle RP, Garner S.** Acne vulgaris. *Lancet*, **2012**; 379(9813): 361-72.
28. **Becker M, Wild T, Zouboulis CC.** Objective assessment of acne. *Clin Dermatol*, **2017**; 35(2): 147-155.
29. **Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S.** Acne in women. *Br J Dermatol*, **2015**; 172(1): 20-6.
30. **Strauss JS et al.** Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*, **2007**; 56(4): 651-63.
31. **Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S.** Dermatolojide Hastalık Şiddeti Skorslama Sistemleri. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology*, **2016**; 50: 42-53.
32. **Ünal E, Balta İ.** Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, **2016**; 9(2).
33. **Que SK, Whitaker-Worth DL, Chang MW.** Acne: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*, **2016**; 34(6): 710-716.

34. **Yiu ZZ, Madan V, Griffiths CE.** Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*, **2015**; 40(4): 383-6.
35. **Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W.** Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2011**; 25(5): 501-7.
36. **Martinez-Rios C et al.** Imaging findings of sterile pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne (PAPA) syndrome: differential diagnosis and review of the literature. *Pediatr Radiol*, 2019 Jan;49(1):23-36.
37. **Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Liossis SN.** Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, **2019**; 48(4): 618-625.
38. **Ballard K, Shuman VL.** Hidradenitis Suppurativa. *StatPearls [Internet]*, **2018**. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/> (16.02.19)
39. **Das S, Munshi A.** Research advances in Apert syndrome. *J Oral Biol Craniofac Res*. **2018**; 8(3): 194-199.
40. **Gollnick HP.** From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2015**; 29(5): 1-7.
41. **Zaenglein AL et al.** Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, **2016**; 74(5): 945-73.
42. **Al-Hammadi A et al.** Topical, Biological and Clinical Challenges in the Management of Patients with Acne Vulgaris. *Sultan Qaboos Univ Med J*, **2016**; 16(2): e152-60.
43. **Kosmadaki M, Katsambas A.** Topical treatments for acne. *Clin Dermatol*, **2017**; 35(2): 173-178.
44. **Taylor GA, Shalita AR.** Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol*, **2004**; 5(4): 261-5.
45. **Bergler-Czop B, Bilewicz-Stebel M, Stańkowska A, Bilewicz-Wyrozumska T.** Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. *Acta Pharm*, **2016**; 66(4): 471-478.
46. **Gold MH, Baldwin H, Lin T.** Management of comedonal acne vulgaris with fixed-combination topical therapy. *J Cosmet Dermatol*, **2018**; 17(2): 227-231.
47. **Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ.** Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*, **2017**; 18(4): 469-490.
48. **Bettoli V, Zauli S, Virgili A.** Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*, **2015**; 172(1): 37-46.
49. **Husein-ElAhmed H.** Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. *Dermatol Ther*, **2015**; 28(3): 166-72.

50. **Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ.** Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, **2017**; 18(2): 169-191.
51. **Costa IMC, Damasceno PS, Costa MC, Gomes KGP.** Review in peeling complications. *J Cosmet Dermatol*, **2017**; 16(3): 319-326.
52. **Al-Talib H, Al-Khateeb A, Hameed A, Murugaiah C.** Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris. *An Bras Dermatol*, **2017**; 92(2): 212-216.
53. **Chen X, Wang S, Yang M, Li L.** Chemical peels for acne vulgaris: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*, **2018**; 8(4): e019607.
54. **Lee SJ, Hyun MY, Park KY, Kim BJ.** A tip for performing intralesional triamcinolone acetonide injections in acne patients. *J Am Acad Dermatol*, **2014**; 71(4): e127-8.
55. **Barbaric J et al.** Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*, **2018**; 178(1): 61-75.
56. **Bagherani N, Smoller BR.** Role of tea tree oil in treatment of acne. *Dermatol Ther*, **2015**; 28(6): 404.
57. **Yang JH, Yoon JY, Kwon HH, Min S, Moon J, Suh DH.** Seeking new acne treatment from natural products, devices and synthetic drug discovery. *Dermatoendocrinol*, **2017**; 9(1): e1356520.
58. **Saric S, Notay M, Sivamani RK.** Green Tea and Other Tea Polyphenols: Effects on Sebum Production and Acne Vulgaris. *Antioxidants (Basel)*, **2016**; 6(1).
59. **Lee CJ, Chen LG, Liang WL, Wang CC.** Multiple Activities of Punica granatum Linne against Acne Vulgaris. *Int J Mol Sci*, **2017**; 18(1).
60. **Khalil S et al.** Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*, **2017**; 28(8): 684-696.
61. **Wiegand UW, Chou RC.** Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, **1998**; 39(2 Pt 3): S8-12.
62. **Larsen FG, Nielsen-Kudsk F, Jakobsen P, Weismann K, Kragballe K.** Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skin diseases. *Clin Pharmacokinet*, **1992**; 23(1): 42-61.
63. **Marson JW, Baldwin HE.** New Concepts, Concerns, and Creations in Acne. *Dermatol Clin*, **2019**; 37(1): 1-9.
64. **Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM.** Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol*, **2015**; 25(5): 384-91.
65. **Thoreau E et al.** Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR $\gamma$  agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*, **2018**; 28(10): 1736-1741.



66. **İzol B, Bülbül Başkan E, Başar Z, Tunali Ş, Sarıcaoğlu H.** Orta Şiddette Akne Vulgaris Tedavisinde Aralıklı Düşük Doz İzotretinoin Tedavisi. *Turk J Dermatol*, **2012**; 6: 7-12.
67. **Mammadova F.** Akne Vulgarisli Hastalarda İzotretinoin Tedavisinin Tiroid Fonksiyon Testleri Ve Otoantikör Düzeylerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı*, Ankara, **2015**: 125s.
68. **Marson JW, Baldwin HE.** An Overview of Acne Therapy, Part 2: Hormonal Therapy and Isotretinoin. *Dermatol Clin*, **2019**; 37(2): 195-203.
69. **Sarkar T, Sarkar S, Patra A.** Low-dose isotretinoin therapy and blood lipid abnormality: A case series with sixty patients. *J Family Med Prim Care*, **2018**; 7(1): 171-174.
70. **Erkan C.** Sistemik izotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalarda serum B12 ve folik asit düzeyleri, Uzmanlık Tezi, *Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği*, İzmir, **2015**: 94s.
71. **Yılmaz İ, Kaplan YC, Karadaş B, Kaya Temiz T, Karaca Ş.** Does topical isotretinoin exposure during pregnancy increase the risk of congenital malformations?. *Turkderm*, **2015**; 49(2): 92-94
72. **Blaner WS.** Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*, **2001**; 45(5): S129-35.
73. **Abo-Talib NF, Tammam MH, Hassan EE,** Determination of isotretinoin in human plasma: Application to pharmacokinetic study. *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, **2012**; 50(2): 127-132.
74. **Layton A.** The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*, **2009**; 1(3): 162-9.
75. **Kamal M.** Farklı dozlarda izotretinoin tedavisinin serum homosistein, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı*, Ankara, Eylül, **2014**: 99s.
76. **Zouboulis CC, Piquero-Martin J.** Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*, **2003**; 206(1): 37-53.
77. **Mwanthi M, Zaenglein AL.** Update in the management of acne in adolescence. *Curr Opin Pediatr*, **2018**; 30(4): 492-498.
78. **Maden A.** Adölesan dönem akne vulgaris olgularında 13-cis-retinoik asit (isotretinoin) tedavisinin duygudurum ve bilişsel işlevlere etkisi, Uzmanlık Tezi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı*, Ankara, **2017**: 118.
79. **Suuberg A.** Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp*, **2019**; 90: 27-31.
80. **Piskunov A, Al Tanoury Z, Rochette-Egly C.** Nuclear and extra-nuclear effects of retinoid acid receptors: how they are interconnected. *Subcell Biochem*, **2014**; 70: 103-27.

81. **Krežel W, Rühl R, de Lera AR.** Alternative retinoid X receptor (RXR) ligands. *Mol Cell Endocrinol*, **2019**; 491:110436.
82. **Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F.** Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat*, **2018**; 29(7): 698-705.
83. **Melnik BC.** Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol*, **2017**; 97(2): 173-181.
84. **Pile HD, Nicolas D.** Isotretinoin. *StatPearls [Internet]*, **2019**. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525949/> (18.03.2019).
85. **Keri J.** What's new in acne and rosacea? *Semin Cutan Med Surg*, **2016**; 35(2): 103-6.
86. **Malik M, Simpson RC, Varma S.** Isotretinoin as contraindication. *BMJ*, **2011**; 342: d3353.
87. **Pierret L, Grosber M, Gutermuth J.** Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2016**; 30(1): 140-1.
88. **Ardeshna KP, Rohatgi S, Jerajani HR.** Author's reply. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **2017**; 83(1): 69-70.
89. **Kaya İslamoğlu ZG.** İzotretinoin Kullanımının Saç Döngüsü Üzerine Etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı*, Konya, 2013: 96s.
90. **2019. Drugs.com.** <https://www.drugs.com/drug-interactions/isotretinoin-index.html?filter=3> (27.05.2019).
91. **Vieira AS, Beijamini V, Melchioris AC.** The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol*, **2012**; 87(3): 382-7.
92. **Amichai B, Shemer A, Grunwald MH.** Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, **2006**; 54(4): 644-6.
93. **Ertam I, Alper S, Unal I.** Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat*, **2006**; 17(4): 214-6.
94. **Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL.** Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*, **2016**; 75(2): 323-8.
95. **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.
96. **Ertugrul DT, Karadag AS, Tatal E, Akin KO.** Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne. *Clin Exp Dermatol*, **2011**; 36(2): 124-8.

97. **Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO.** Effect of isotretinoin treatment on plasma holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels: non-controlled study. *Int J Dermatol*, **2011**; 50(12): 1564-9.
98. **Saied NM, Hamza AA.** Selenium ameliorates isotretinoin-induced liver injury and dyslipidemia via antioxidant effect in rats. *Toxicol Mech Methods*, **2014**; 24(6): 433-7.
99. **Erturan İ, Naziroğlu M, Akkaya VB.** Isotretinoin treatment induces oxidative toxicity in blood of patients with acne vulgaris: a clinical pilot study. *Cell Biochem Funct*, **2012**; 30(7): 552-7.
100. **Sevimli K.** Alfatokoferol (e vitamini) ve retinol (a vitamini)'ün mitomisin-c genotoksitesisi üzerine olası antigenotoksik etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, **2014**: 135s.
101. **Briganti S, Picardo M.** Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2003**; 17(6): 663-9.
102. **Ahmad HM.** Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther*, **2015**; 28(3): 151-7.
103. **Alcalay J, Landau M, Zucker A.** Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *J Dermatolog Treat*, **2001**; 12(1): 9-12.
104. **Kumar A, Kumar VK.** Toxicity of Low-Dose Intermittent Isotretinoin in Recalcitrant Acne. *Med J Armed Forces India*, **2010**; 66(3): 208-12.
105. **De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI, Souza DR.** Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res*, **2006**; 297(9): 403-8.
106. **Baxter KF, Ling TC, Barth JH, Cunliffe WJ.** Retrospective survey of serum lipids in patients receiving more than three courses of isotretinoin. *J Dermatolog Treat*, **2003**; 14(4): 216-8.
107. **Krishna S, Okhovat JP, Kim J, Kim CN.** Influence of  $\omega$ -3 fatty acids on triglyceride levels in patients using isotretinoin. *JAMA Dermatol*, **2015**; 151(1): 101-2.
108. **Gencoglan G, Inanir I, Miskioglu M, Gunduz K.** Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the haematological parameters in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*, **2018**; 37(2): 139-142.
109. **Öktem A, Hayran Y, Arı E, Yalçın B.** Minimise the regular laboratory monitoring during the systemic isotretinoin treatment: data of 704 patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*, **2019**; 1-15.

110. **Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS.** Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, **2016**; 152(1): 35-44.
111. **Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N.** İzotretinoin Kullanan 150 Akne Vulgaris Hastasında Yan Etkilerin Değerlendirilmesi. *Türkderm*, **2011**; 45: 37-42.
112. **Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB.** Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol*, **2010**; 85(3): 331-7.
113. **Miziolek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A, Brzezińska-Wcisło L.** The safety of isotretinoin treatment in patients with bone fractures. *Postepy Dermatol Alergol*, **2019**; 36(1): 18-24.
114. **Çetin A, Özmen M.** Dermatolojik İlaçların Psikiyatrik Yan Etkileri. *Türkderm*, **2010**; 44 Özel Sayı 1: 52-4.
115. **Khiali S, Gharekhani A, Entezari-Maleki T.** Isotretinoin; A review on the Utilization Pattern in Pregnancy. *Adv Pharm Bull*, **2018**; 8(3): 377-382.
116. **Lake E.** JAAD Game Changers: Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*, **2019**; 80(4): 900.
117. **Cunningham F, Wylie G.** Comment on standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*, **2017**; 76(4): e133.
118. **Kamal M, Polat M.** Effect of different doses of isotretinoin treatment on the levels of serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid in patients with acne vulgaris: A prospective controlled study. *J Pak Med Assoc*, **2015**; 65(9): 950-3.
119. **Cyrułnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, Cohen SR.** High-dose isotretinoin in acne vulgaris: improved treatment outcomes and quality of life. *Int J Dermatol*, **2012**; 51(9): 1123-30.
120. **Webster GF, Webster TG, Grimes LR.** Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J*, **2017**; 23(5).
121. **Aktas H, Ertugrul G, Parlak M, Unal M.** Longterm isotretinone use does not cause parenchymal liver change: ultrasonographic study in 50 patients. *Dermatol Ther*, **2019**; e13012.
122. **Charakida A, Mouser PE, Chu AC.** Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf*, **2004**; 3(2): 119-29.
123. **Neal JM.** Retinoid-induced hypertriglyceridemia. *Endocr Pract*, **2003**;9(2): 168.

124. **McLane J.** Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, **2001**; 45(5): S188-9.
125. **Marsden JR, Tinnick TR, Laker MF, Schuster S.** Effect of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function. *Clin Chim Acta*, **1984**; 143: 243–251.
126. **Melnik B, Bros U, Plewig G.** Characterization of apolipoprotein metabolism and atherogenic lipoprotein during oral isotretinoin treatment. *Dermatologica*, 1987; 175(1): 158–168.
127. **Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH.** Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol*, **1997**; 36: 859–862.
128. **Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS.** High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*, **2013**; 149(12): 1392-8.

## 8. EKLER

### 8.1. EK 1

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI  
ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 169

16.05.2018

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	İzotirozinin tedavisi alan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipid profilinin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof.Dr.Özge UZUN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Hayriye SARIMSAKCI, Prof.Dr.Mualla POLAT, Dr.Tedden KARAPINAR
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2018/92	Tarih (Date): 26.04.2018
	Prof.Dr.Özge UZUN'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Nebil YILDIZ (Başkan)	Nöroloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Özge UZUN (Üye)	Farmakoloji AD	Tıp Fakültesi	Çalışmaya Dahil
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji AD	Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Bildirimlerden sorumlu üye)	Fizyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Biyoistatistik	AİBÜ	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	AİBÜ Diş Hekimliği	
Dr. Öğr. Üyesi Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizik Tedavi	AİBÜ	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	AİBÜ Bolu Sağlık Yüksek Okulu	
Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN (Üye)	Antrenörlük	AİBÜ BESYO	
Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Hayriye Sarımsakcı 02.06.1994 tarihinde Bolu'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Bolu'da tamamladı. 2012 yılında girdiği Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bolu Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü'nden Haziran 2016'da mezun oldu. 2016 yılında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı. 2019 yılında yüksek lisans öğrenimini tamamladı. 2017 yılında Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesinde hemşire olarak göreve başladı ve halen çalışma hayatına burada devam etmektedir.



T.C.  
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA / YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI  
ORJİNALLİK RAPORU

9 / 7 / 2019

AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Öğrencinin Adı Soyadı: Hayriye Sarımsakçı  
Numarası: 37192012252  
Anabilim Dalı: FARMAKOLOJİ Abd

Lisansüstü Eğitim Düzeyi: Yüksek Lisans   
Doktora

Tez Başlığı: **İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Karaciğer Fonksiyon Testleri Ve Kan Lipit Profiline Değerlendirilmesi**

Yukarıda başlığı yazılı olan tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan .....80.....sayfalık kısmına ilişkin 9/07./2019 tarihinde tarafımdan/tez danışmanımca **Turnitin** intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı "alıntılar hariç" yapıldığında % 7, "alıntılar dahil" yapıldığında ise % 7 olarak tespit edilmiştir.

*Uygulanan Filtrelemeler:*

- 1- Kaynakça Hariç,
- 2- Alıntılar Hariç / Dahil
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

"AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması Ve Kullanılması Uygulama Esasları" nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin tespit edileceği durumda her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Bilgilerinize arz ederim.

  
Hayriye Sarımsakçı

Öğrencinin Ad Soyad ve İmza

EK: 1 adet tezin tam başlığını öğrencinin ad soyad bilgisini ve tezin toplam sayfa sayısını gösterecek şekilde raporlama işlemi bittikten sonra alınmış ekran görüntüsü eklenecektir.

TEZ DANIŞMAN ONAYI

  
UYGUNDUR  
9/7/2019

Prof.Dr.Özge Uzun  
(Unvan, Ad Soyad, Tarih, İmza)