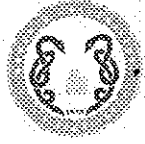


T1671



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**AKNE VULGARİSİN İZOTRETİNOİN İLE TEDAVİSİ
SIRASINDA GELİŞEN YAN ETKİLERİN AZALTIKMASINDA
E VİTAMİNİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Işıl KÜÇÜKYILMAZ

T1671 /1-1

Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şahin YAZAR**

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2 1 Akne Vulgaris	3
2 1 1 Tanım	3
2 1 2 Epidemiyoloji	3
2 1 3 Etiyopatogenez	3
2 1 4 Klinik	6
2 1 5 Ayırıcı Tanı	7
2 1 6 Tedavi	7
2 2 Oral Retinoidler	10
2 2 1 Tanım	10
2 2 2 Kimyasal Yapı	11
2 2 3 Etki Mekanizması	12
2 2 4 Kullanım Alanları ve Dozu	12
2 2 5 Yan Etkiler	14
2 3 E Vitamini	19
2 3 1 E Vitamini Formları	19
2 3 2 Etkileri	19
2 3 3 Yan Etkiler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3 1 Hasta Gruplarının Seçimi	21
3 2 Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi	21
3 3 Tedavi Süresince Gelişebilecek Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	21
3 4 İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	24
4 1 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	24
4 2 Hematolojik Yan Etkilerin Değerlendirmesi	26
4 3 Yan Etkilerin Hekim Tarafından Değerlendirilmesi	26
4 4 Görsel Analog Derecelendirme Kullanılarak Yapılan Değerlendirme	30
5. TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	41
ÖZET	43
KAYNAKLAR	44

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AV	Akne Vulgaris
IU	İnternasyonel Unite
A Ü.T.F.	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
P. acnes	Propionibacterium acnes
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	Dihidrotestesteron
IL-1 α	İnterlökin 1 alfa
SYA	Serbest Yağ Asidi
CD4	T Helper Lenfositler
GnRH	Gonadotropin Salıcı Hormon
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
LH	Luteinizan Hormon
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
CRABP	Hücrel Retinoik Asit Bağlayan Protein
CRBP	Hücrel Retinol Bağlayan Protein
RARs	Nükleer Reseptörler-Retinoik Asit Reseptörleri
RXR _s	Retinoid X Reseptörleri
PRAR	Peroxisom Proliferatör-Aktive Eden Reseptörler
S. aureus	Stafilococcus aureus
IL-2	İnterlökin 2
M L S.	Modifiye Leeds Skoru
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
DNA	Deoksiribonükleik asid
UVB	Ultraviyole B
UV	Ultraviyole
T S.	Total Skor
SD	Standart Sapma
VAS	Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
BUN	Kan Üre Azotu
SGOT	Serum Glutamik Oksalasetik Transaminaz
SGPT	Serum Glutamik Pirüvik Transaminaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz

GGT
ALP
HDL
LDL
VLDL
SPSS
ANOVA

Gama Glutamil Transferaz
Alkalen Fosfataz
Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Düşük Dansiteli Lipoprotein
Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
Statistical Packages for Social Sciences
Varyans Analizi

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 3.1. Düzeltilmiş akne derecelendirme sistemi ve total skora göre AV şiddetinin derecelendirilmesi.	23
Tablo 4.1. İzotretinoin ile izotretinoin ve E vitamini tedavileri alan hastalarının demografik bulguları	24
Tablo 4.2. Gruplarda tedavi öncesi ve tedavi ile ortaya çıkan M L S değişimleri	25
Tablo 4.3. Gruplarda tedavi öncesi ve tedavi ile ortaya çıkan T S değişimleri	25
Tablo 4.4. Yan etkilerin hekim tarafından değerlendirilmesi	29
Tablo 4.5. Yan etkilerin VAS kullanılarak yapılan değerlendirmesi	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV) komedon, eritemli papül, püstül ve nodüllerle karakterize bir pilosebase ünite hastalığıdır ¹⁻³ Genellikle pubertede başlayan hastalık, özellikle 13-19 yaş arasında en yüksek sıklığa ulaşmakta ve daha sonra görülme sıklığı giderek düşmektedir ⁴ Hastalığın klinik seyri oldukça değişkendir. Hastalığın özellikle şiddetli formu (nodüler AV) atrofik ya da hipertrofik skatris dokusu ve bazen de keloidle sonlanabilir. Yine nodüler AV ağrı ve kanama gibi ek yakınımara da neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalarda kozmetik problemlerin yanında ciddi psikososyal sorunlara da yol açabilir ^{5,6} Hastalığın tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmakta, ancak çoğu kez kombine tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın hafif-orta şiddetli kliniklerinde güncel tedaviler çoğu kez yüz güldürücüdür. Bununla birlikte hastalığın şiddetli formlarında izotretinoin tedavi alanına girmeden önce çoğu olguda kozmetik bir iyileşme gözlenmemekteydi. İzotretinoinin tedavide alanına girmesiyle günümüzde skatris ve keloid gelişimi gibi önemli kozmetik problemler daha az oranda görülür hale gelmiştir. Ancak ilacın bilinen yan etkileri birçok olguda kullanımını sınırlamakta ve AV'li hastaların bir kısmı bu yan etkilerden dolayı ilacı kullanamamaktadır. İzotretinoinin yan etkilerini azaltmaya yönelik literatürde çeşitli çalışmalar vardır. Standart izotretinoin tedavisine ek olarak hastaların bir bölümünde E vitamini (alfa-tokoferol) kullanılmıştır. Bu konuda yapılmış 2 çalışma vardır. Yine literatürde anektodal şekilde E vitamini kullanılması ile mukokutanöz yan etkilerin azalabileceği bildirilmiştir. ⁷ Besa et al ⁸ yaptığı çalışmada 800 internasyonal ünite (IU)/gün dozunda kullanılan E vitamininin yan etkileri azalttığını bildirmiştir. Bununla birlikte Strauss et al ⁹'nın çalışmasında tedaviye eklenen E vitamini ile yan etkiler üzerinde belirgin düzelme sağlanamadığı rapor edilmiştir. Yukarıda sözü edilen 2 çalışmada E vitamininin izotretinoin tedavisine eklenmesi ile gelişen yan etkilerin sıklık ve şiddeti ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle konu ile ilgili soru işaretleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu alışma, AV nedeniyle izotretinoin tedavisi alan hastalarda gelişen yan etkilerin azaltılmasında E vitamininin etkili olup olmadığını araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmada izotretinoin ve E vitamini tedavisi alan hastalar ile sadece izotretinoin tedavisi alan hastalarda gelişebilecek yan etkiler ve bunların şiddetleri karşılaştırılmış, arada anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca gruplar tedavinin etkinliği yönünden de karşılaştırılmışlardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım

AV; komedon, eritemli papül, püstül, nodül ve skatris gibi çok sayıda elementer lezyonla seyir gösteren, pilosebace ünitenin kronik seyirli inflamatuvar hastalığıdır.¹⁻³ Hastalık 11-30 yaş grubunun yaklaşık %80'ini etkiler.¹⁰ AV sıklıkla yüzde (%99), daha az oranda sırt (%60) ve göğüste (%15) yerleşir.^{2,11}

2.1.2. Epidemiyoloji

AV adolesan dönemde, özellikle 13-19 yaş arası en sık görülmekte ve daha sonra görülme sıklığı giderek düşmektedir.^{2,4} Hastalık sıklıkla puberte döneminde başlar. Ancak hastaların yaklaşık %8'inde 25 yaş sonrası ortaya çıkar.² Tüm ırklarda görülebilen hastalıkta ailesel yatkınlıktan söz edilmektedir.¹⁻³ AV'li erkek okul çocuklarında pozitif aile hikayesi %45 iken, aknesi olmayanlarda bu oran sadece %8'dir. Monozigotik ikizlerde AV şiddeti ve sebum salgınım oranı neredeyse eşit (%97,9) olarak saptanmıştır.^{12,13} Yine AV'in kliniği XYY genotipinde daha şiddetlidir.¹² Hastalık erkeklerde daha sık görülmekte ve daha şiddetli bir seyir göstermektedir.^{12,13} Kızlarda puberte dönemi erkeklere göre daha erken görüldüğünden akne daha erken başlar. AV sıklık ve şiddetinde artış sıklıkla kızlarda 14-17 (%40), erkeklerde ise 16-19 (%35) yaşlarında görülür.²

2.1.3. Etiyopatogenez

AV'nin etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, sebace folikülü içerisine alan birçok faktörün etkilediği bir hastalık olduğu düşünülmektedir.² AV etiyopatogenezinden sorumlu mekanizmalar 4 ana başlık altında incelenebilir.^{2,10,11}

- a- Sebum üretiminde artış
- b- Folliküler gelişim ve diferansiyasyonda değişiklikler
- c- Folliküllerde *Propionibacterium acnes* (P. acnes) kolonizasyonu

d- İnflamasyon ve immün cevap oluşumu

a-Sebum üretiminde artış

Hastalığın şiddeti ile artmış sebum salınımı arasındaki paralellik uzun yıllardan beri bilinmektedir¹⁰ AV'li hastalarda sebace folliküllerin çapı ve bezlerin lobül sayısı artar^{1,11} AV özellikle de komedonal AV puberte döneminin başlangıcından önce gelişmektedir Sebace bezin sekretuar aktivitesini androjenik hormonlar kontrol etmektedir¹⁰ AV'li kızlarda temel adrenal androjen olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyesi önemli oranda yüksek bulunmuştur Bu DHEAS'ın derideki androjen sentezinde rol oynayan önemli bir öncü madde olduğuna işaret etmektedir Sebum üretimi DHEAS seviyelerinin plazmada artmasına paralel olarak gelişmektedir¹⁴ Testesteron dokuda daha androjenik olan dihidro testesterona (DHT) 5 α redüktaz enzimi ile çevrilir AV'li hastaların lezyonlarında DHT'un yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç sebace bez içerisindeki lokal androjen metabolizmasının AV gelişimi ile doğrudan bağlantılı olduğunu göstermektedir¹⁸

Patogeneizde önemli rol oynayan sebum komedojenik olup deriye enjekte edildiğinde inflamasyona neden olur²¹ Antiandrojenler, östrojen ve oral retinoidler sebum yapımını azaltarak tedavide etkili olurlar²²

b-Foliküler gelişim ve diferansiyasyonda değişiklikler

Folikül gelişim ve diferansiyasyonunda değişiklik ve sebace hiperplazi, AV'in primer lezyonları olan mikrokomedonların oluşumunda çok önemli rol oynar¹¹ Artmış sebum yapımını takiben foliküler epitelin hiperkeratozu ile anormal keratinize, sert tıkaçlar foliküler kanalda tıkanıklığa neden olur Sebum ve keratinöz dokuların birikmesi ile oluşan yoğun bir materyal; tüm akne lezyonlarının öncüsü olan mikrokomedonları şekillendirir. Sonuçta, kapalı ve açık komedonlar meydana gelir¹⁰

AV'li hastalarda oluşan normal olmayan deskuamasyonu açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür İmmünohistokimyasal çalışmalarda, bazal keratinositlerin proliferasyon oranında artma ile komedon ve mikrokomedonların follikül duvarında yer alan foliküler keratinositlerin anormal diferansiyasyonu saptanmıştır.^{23 24} Bu anormalliklerin sebace linoleik asit miktarında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.²⁴ Androjen kontrolünde bir defekt

infundibulumdaki 5 α -redüktaz (tip 1) enzimi yolu ile proliferasyona katkıda bulunabilir²⁵ Sebace follikül lümeninden lipidlerin pasif difüzyonu veya bozulmuş hücrel differansiyasyon sonucu lipid birikimi ile folliküler hiperproliferasyon oluşabilir. Sonuçta retinoidler lokal sitokinleri modüle eder ve duktal bakterileri de etkileyebilir²¹¹

Komedon gelişiminde çeşitli mediatörlerin de rol oynayabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda komedonlarda biyolojik aktif olan interlökin 1 alfa (IL-1 α) seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. IL-1 α folliküler keratinositler tarafından eksprese edilir.²⁶ Guy et al 'un yaptığı çalışma, IL-1 α 'nın anormal deskuamasyonu uyardığı ve in vitro organ kültüründe folliküler duvar bütünlüğünün bozulmasına yol açabildiğini göstermiştir.²⁷ Bu çalışmada sebum bileşimindeki veya sekresyondaki değişikliklerin infundibular keratinositleri irrite ettiği ve böylece komedon oluşumu ve IL-1 α salınımı ile sonuçlandığı ileri sürülmüştür. Buna ek olarak folliküler bariyerin bozulmasından sonra, komedonlardaki IL-1 α , inflamasyonu indükleyebilmektedir.²⁷

c-Foliküllerde Propionibacterium acnes kolonizasyonu

Mikrokomedonların içerisindeki aşırı sebum, P. acnes için uygun bir anaerobik ortam sağlar.¹⁰ Bu bakteriler follikül duktusunda kolonize olur ve inflamasyonun oluşmasına neden olur. Deri yüzeyindeki P. acnes sayısı ve şiddeti sıklıkla AV ile ilişkili değildir.¹¹ P. acnes'in duktuslarda nasıl kolonize olduğu henüz şüphelidir.¹¹ Bakteri lipazı sebum içerisindeki trigliseritleri serbest yağ asitlerine (SYA) parçalar. SYA'leri hem komedojenik hem de proinflamatuvardır. P. acnes ayrıca kemotaktik faktörler de salarak nötrofil göçüne yol açar. Nötrofillerden salgılanan lizozomal enzimler, folikül duvarının yıkımına ve proinflamatuvar mediatörlerin dermise geçmesine neden olur. Böylece, inflamatuvar papül ve püstüller meydana gelir.¹⁰ Aknenin klinik olarak düzelmesi ve P. acnes'in azalması arasında paralellik vardır. P. acnes'deki azalma proinflamatuvar mediatörlerin azalması ile ilişkilidir. İnflamasyona konağın verdiği cevap çoğunlukla inflamasyonun yoğunluğundaki değişiklikleri açıklar.¹¹

d-İnflamasyon ve immün cevap oluşumu

Papüler yapıların erken dönemlerinde lezyonların %80'inde bir mikrokomedon vardır. T helper lenfositler (CD4) lenfositleri folliküler duvara

gelir ve genellikle duvar bütünlüğünde bozulmaya yol açar²⁸ Daha sonra bölgeye nötrofiller göç eder.^{28,29} Duktuslarda bozulma papüllerin gelişiminde esas olay olmayıp, rüptür sonucu bakteri, epitel hücreleri ve lipidler dermise ekstravaze olur.³⁰ Bazı sitokinler inflamasyonu tetikleyebilir ve nöroinflamatuvar mediatörler ek rol oynar. Son yapılan çalışmalarda sebace foliküllerde özellikle 'substans-P' adlı nöropeptidin salındığı gösterilmiştir. Bu peptidin sebum vakuollerinin sayı ve çapı üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır.³¹

Komedon duvarından dermise lipid sızması, dermiste hücrel bir reaksiyona neden olur. Komedon duvarı yırtıldığında, içerik dermise boşalır. Oluşan reaksiyon çok şiddetlidir. Reaksiyonun yeri ve şiddetine göre püstül, nodül veya püstül ile çevrili nodül meydana gelir. Epidermis ve deri eklerinden gelen hücreler inflamatuvar reaksiyonu enkapsüle eder. Bu sıklıkla tam bir kapsülasyon olmaz ve tekrar rüptür gelişir. Böylece çok kanallı traktuslar ortaya çıkar.^{10,29}

2.1.4. Klinik

Pubertenin erken belirtilerinden olan AV'in bu dönemdeki hakim lezyonu komedondur. Kızlarda menarşın ilk belirtilerinden olabilir ve genellikle de menarşdan 1 yıl veya daha önce başlar.³ Papül, püstül ve büyük fluktuan nodüller diğer elemanter lezyonlardır. Ayrıca aktif lezyonları takiben atrofik yada hipertrofik skarlar gelişebilir. Temel yerleşim alanları; yüz daha az oranda sırt, göğüs ve omuzlardır.^{1,2,11,32}

Birçok hastada AV hiçbir iz bırakmaksızın iyileşir. Oysa bir kısım hastada lezyonlar uzun süre devam eder ve kalıcı izlerle (skar, keloid vb) sonlanır. Özellikle gövdedeki skarlar hipertrofik olma eğilimindedir. Spontan remisyon görülebilmekle birlikte, akne sıklıkla sonbahar ve kış aylarında kötüleşme eğilimindedir.^{1,2,11,32} Hastaların bir kısmı ciddi, nodüler akneye sahiptir ve bu hastalarda ağrı, kanama gibi yakınımalar gözlenebilir. Hastaların çoğu hafif-orta derecede akne lezyonlarına sahiptir. Bu nedenle en önemli yakınım, özellikle 13-19 yaş grubunda gözlenen psikososyal etkilerdir.⁵ AV'de bugüne kadar pek çok evreleme yöntemi kullanılmıştır. Günümüzde en çok Leeds ve düzeltilmiş Leeds evreleme yöntemi kullanılmaktadır.³³⁻³⁶ Birçok klinisyen AV'i hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3'e ayırmaktadır. Hafif hastalık açık-kapalı komedonlar ile

bazı papül ve püstüllerden oluşurken orta şiddette AV'de ise papül ve püstüller daha sık olarak saptanır Zaman zaman hafif skar oluşumu eşlik edebilir Şiddetli AV'de ise papül, püstül ve komedonlara ek olarak nodüller gözlenir Bir çok olguda yaygın skatris ya da keloid gelişimi izlenir ³⁷

2.1.5. Ayırıcı Tanı

AV'in ayırıcı tanısı; akne rozase, folikülitler, lupus miliaris disseminatus faciei, akneiform ilaç erüpsiyonları, akne nekrotika, akne sifilitika ve Behçet hastalığının papülopüstüler lezyonları ile yapılmalıdır. ^{1,2,32}

2.1.6. Tedavi

AV puberte ile başlayıp bazı hastalarda menapoz ve andropoza kadar devam edebilen bir hastalık olduğundan, tedavisi için aylar ve hatta yıllarla ifade edilen bir zaman sürecine gerek duyar Tedavide lezyon tipine bağlı olarak ve genellikle de kombinasyon tedavileri uygulanır Topikal tedaviler komedolitik ajanları, antibiyotikleri ve değişik anti-inflamatuvar ajanları içerir Topikal tedavilere yanıt alınmadığında sistemik ilaçlar tedaviye eklenir Oral antibiyotikler, izotretionin (13-cis retinoik asit) ve hormonal tedavi bu amaçla kullanılır Sistemik hormonal tedavi, androjenlerin sebese bez üzerindeki etkisine bağlı olarak gelişen sebum yapımını azaltır Hormonal tedavi, bugün için akneli bayan hastalarda uygulanabilecek bir yaklaşımdır ^{22,38}

a-Topikal Tedavi

En sık kullanılan topikal tedaviler benzoil peroksit, antibiyotikler, azeleik asit ve retinoidler olup, tek başına veya kombine şekilde kullanılabilirler. ^{2,22,38}

Benzoil peroksit: Benzoil peroksit güçlü bakterisid etkisi olan bir ajandır ²² P. acnes'i baskılayıcı etkisi, topikal antibiyotikler ile karşılaştırıldığında hem daha fazla hem de daha hızlıdır ^{1,2,11} SYA'de azalmaya neden olarak mikrokomedon oluşumunu engeller ²² Antibiyotiklerden farklı olarak benzoil peroksite karşı mikroorganizmalarda direnç gelişimi izlenmez ^{11,38} Benzoil peroksitin eritromisin veya klindamisin ile kombinasyonunun benzoil peroksitin tek başına kullanılmasına göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. ³⁹⁻⁴²

Topikal antibiyotikler: Klindamisin ve eritromisin AV tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotiklerdir.³⁹ Topikal tetrasiklinlerin AV tedavisinde etkinliği ise sınırlıdır. Klindamisin ve eritromisinin topikal formları özellikle inflamatuvar AV'de etkili seçeneklerdir. Yan etkileri oldukça azdır. Hastaların bir bölümünde, yanma, kaşıntı ve kuruluk hissinin yanında eritem ve deskuamasyon görülebilir.^{1,2,38,39}

Topikal retinoidler: Komedonal akneye ek olarak hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar lezyonu olan tüm AV'li hastalarda, tek başına veya kombine olarak, ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Topikal retinoidler aynı zamanda idame tedavide de seçilen ajan olmalıdır. Amaç AV'li hastalarda antibiyotik kullanımını en aza indirmek olmalıdır.¹¹ Topikal retinoidler hücre gelişimi ve folliküler epitel turn-over'ını etkileyerek bozulmuş keratinizasyonu düzenler. Buna ek olarak bazı topikal retinoidler inflamatuvar cevabı düzenleyerek antiinflamatuvar etki gösterir.⁴³ Sonuçta mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek hem komedon hem de inflamatuvar lezyonların gelişimini aynı oranda azaltırlar. Retinoidler benzoil peroksit ve topikal antibiyotik gibi diğer ilaçların penetrasyonunu artırır.^{11,22,38,43}

Diğer Topikal Ajanlar: Azeleik asit hafif komedonal ve hafif papülopüstüler aknesi olan hastalarda diğer bir alternatiftir. Kontrollü çalışmalarda hafif derecede komedolitik ve antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca postinflamatuvar hiperpigmentasyonun azalmasına yardımcı olur.^{1,2,11,38}

Salisilik asit, diğer tedavilere ek olarak kullanılan keratolitik bir ajandır. Folliküler tıkaçları etkileyerek komedon oluşumunu engeller.^{22,38}

Alfahidroksiasit, keratolitik etkilidir. Hafif AV'de diğer tedavilere ek olarak kullanılabilir.^{22,38}

Kombine Tedavi: İnflamatuvar AV'i olan hastalara ilk yaklaşım hem topikal hem de sistemik geniş spektrumlu antibiyotik kullanımınıdır. Tedavi tipik olarak topikal tedavide 3-6 hafta ve oral tedavide 3-6 aydır. Sıklıkla kullanılan ajanlar değiştirilir ve AV'li hastalar birçok antibiyotiğe maruz kalır. En sık kullanılan antibiyotikler tetrasiklinler ve makrolidlerdir. Antibiyotikler AV'li hastaların tedavisinde sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.^{10,41} Komedonal ve inflamatuvar lezyonlu hastalarda en iyi sonuçlar topikal

retinoidlerin antimikrobiyaller ile kombinasyonundan elde edilir Topikal retinoidlerin oral veya topikal antimikrobiyaller ile kombinasyonu, tek başına antimikrobiyal tedaviden daha fazla AV lezyonlarında azalma sağlar. Bu hem komedonal hem de inflamatuvar AV için geçerlidir. Kombine tedavi ile mikrobiyal direnç azalır ve antimikrobiyal tedavinin kullanım süresi kısalmır^{11 42 43}

b-Sistemik Tedavi

Antibiyotikler, hormon preparatları, izotretinoin ve nadiren steroidler akne tedavisinde kullanılan oral tedavilerdir. Dapson, çinko sülfat, klofazimin ve vitamin A asidi (10-20 mg/gün) gibi seçenekler artık günümüzde nadiren kullanılır^{2 11 22 33}

Antibakteriyel Tedavi: Sistemik antibiyotiklerin primer endikasyonu orta ve şiddetli derecede inflamatuvar AV'dir. Tercih edilen ajanlar tetrasiklin ve türevleridir (oksitetrasiklin, doksisiklin ve minosiklin). Makrolid grubu antibiyotikler (eritromisin) ile kotrimaksazol ve trimetoprim diğer alternatiflerdir.^{1 2 11 42} Oral antibiyotikler P. acnes sayısını azaltır. P. acnes direnci antibiyotik alanların %25'inde oluşurken, tedavi sürdürüldüğünde direnç oranında artışlar gözlenir. Bu durum antibiyotiklerin kısa dönemde kullanımını sınırlandırabilir. İdame tedavide uzun süreli antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, AV'li hastalarda alevlenme dönemlerinde periyodik antibiyotik kullanımı gerekebilir.^{2 11 42}

Hormonal Tedavi: Hormonal tedavide kullanılan temel ajanlar östrojenler, antiandrojenler ve adrenal ve overlerden androjen salınımını azaltan ajanlardır.^{11 44}

Östrojenler; özellikle hiperandrojenizmi olan kadın hastalarda yararlıdır. Herhangi bir östrojenin verilmesi sebüm üretimini azaltır. Östrojenler gonadotropin salınımını inhibe ederek overlerden androjen üretimini azaltır, bu da aynı zamanda hepatik seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezini uyarır.¹¹

Antiandrojenler veya androjen reseptör blokerleri; siproteron asetat, spiranolakton ve flutamiddir. Antiandrojenler, sebüm yapımını azaltarak AV tedavisinde etkili olurlar.²² Tüm antiandrojenlerin gebelik esnasında kullanımından kaçınılmalıdır.^{11 44}

Adrenal ve overlerden androjen salınımını azaltan ajanlar; oral kontraseptifler, glukokortikoidler ve gonadotropin salıcı hormon agonistleridir.

Tüm kombine oral kontraseptif preparatları serbest testosteronu azaltır ve AV'de olumlu etkiye yol açarlar. Oral kontraseptiflerle tedavinin başlangıcında inflamatuvar lezyonlarda alevlenmeler olabilir¹¹. Düşük doz glukokortikoidler adrenal androjen üretimini baskılayabilir. Bu ajanlar 11 veya 21 hidroksilaz eksikliği ile ilişkili DHEAS yüksekliği ile seyreden kadın ve erkek hastalarda endikedir¹⁰. Glukokortikoidler aynı zamanda akut alevlenmelerde veya şiddetli AV'de bir kaç hafta süreyle kullanılabilir. Düşük doz prednizolon (2.5-5 mg) veya deksametazon (0.25-0.75 mg), adrenal androjen üretimini baskılamak amacıyla her gün veya gün aşırı, oral olarak yatmadan önce verilebilir⁴⁴.

Gonadotropin Salıcı Hormon Agonistleri: Nafarelin, leuprolid ve buserelin gibi GnRH agonistleri hipofizden luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) siklik salınımını baskılayarak, overlerden androjen üretimini baskılar^{11,44}.

Kortikosteroidler: Güçlü topikal steroidlerin atrofi, papülopüstüler alevlenme, perioral dermatit ve ribaund gibi gecikmiş yan etkilerinin olması nedeniyle kullanımı sınırlanır. Buna rağmen şiddetli inflamatuvar akne (özellikle akne konglobata, akne fulminans) başlangıçta kısa süre (7-10 gün) kullanılabilir^{11,45}. Topikal kortikosteroidler, oral izotretinoim tedavisinden sonra, pyojenik granülom benzeri lokalize lezyonların tedavisinde de kullanılabilir¹¹. İnflamasyon, kist ve nodüllerde intralezyonel steroid injeksiyonu ile lezyon boyutlarında küçülme ile hassasiyet gibi semptomlarda azalma sağlanabilmektedir²². Bununla birlikte bu tedavi sonucunda atrofik skar gelişebilmektedir¹¹.

2.2. Oral Retinoidler

2.2.1. Tanım

A vitamini sentetik analogları olarak bilinen retinoidler, epitelyal hücrelerin büyüme ve farklılaşması, inflamasyon, malignite, hücrelerarası iletişim gibi pek çok olayda etkin rol oynayan moleküllerdir⁴⁶.

2.2.2. Kimyasal Yapı

1931'de Karrer et al⁴⁷ retinolün yapısını keşfetmeleriyle Nobel ödülünü kazanmışlardır. Oniki yıl sonra, retinol başarıyla sentezlenmiş ve ticari olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Günümüzde 2500 yeni ürün bulunmaktadır. Başlangıçta, retinoid, yapı ve aktivite olarak vitamin A'ya çok benzeyen bileşikler olarak tanımlanmaktaydı. Kimyagerler doğal yolla oluşan molekülde çeşitli değişiklikler yaparak, üç kuşak retinoid geliştirmişlerdir:

1. Kuşak (Non-aromatik retinoidler);

Izotretinoin, tretinoin, retinil palmitat, 9-cis-retinoik asit, fenretinide

2. Kuşak (Mono-aromatik retinoidler);

Etretinat, asitretin, motretinat

3. Kuşak (Poli-aromatik retinoidler);

Temaroten, arotinoik asit, arotinoik etil ester, arotinoik etil sülfon, arotinoik metil sülfon, adapalen, tazaroten⁴⁷

Üçüncü kuşak retinoidler retinoik asitte bulunan çift bağların yerine aromatik halkaların ilavesi ile retinoik asit iskeletinin düzenlenmesi sonucu oluşmuşlardır. Böylece üçüncü kuşak retinoidler, birinci ve ikinci kuşak retinoidlerle kıyaslandığında, daha az iritan ve ışığa karşı daha dayanıklı özelliktedirler.⁴⁸

Retinoik asit, vitamin A'nın doğal olarak oluşan derivesi olup, yağda çözünen bir moleküldür; hücre büyümesi, ayrışması, apoptoz, hemostaz ve embriyonik gelişme üzerine etkisi bulunmaktadır. Aslında retinoidler gen transkripsiyonunu düzenleme, hücrel ayrışma ve proliferasyon gibi aktivitelerle moleküler seviyede de etkilerini gösterirler. Retinoidler, doğrudan transkripsiyon genlerini etkileyerek aktivite gösterirler.⁴⁸

Retinoid bağlayan proteinler ilk olarak 1970'lerde keşfedilmiştir. Sonraki çalışmalar bu proteinlerin ve reseptörlerin gerçek rollerinin saptanması üzerine yoğunlaşacaktır. Retinoik asitlerin bilinen biyolojik etkileri, hücrel retinoik asit bağlayan protein I ve III (Cellular retinoic acid binding protein-CRABP I and III), hücrel retinol bağlayan protein (Cellular retinol binding protein-CRBP) ve iki kategoriye ayrılan nükleer reseptörler-retinoik asit reseptörleri (Retinoic acid receptors-RARs) ve retinoid X reseptörleri (Retinoid X receptors-RXRs) olarak

bilinen reseptörlerce yönetilir. Retinoik asit reseptör ailesi, 2 tip reseptörden oluşmaktadır; RAR ve RXR RAR' lar ve RXR' ler de α , β ve γ alt tiplere ayrılmaktadır. RAR α , RAR β ve RAR γ genleri, sırasıyla 17q21, 3p24 ve 12q13 kromozomlarına lokalize olmuşlardır ve RXR α , RXR β ve RXR γ genleri de sırasıyla 9q34.3, 6p21.3 ve 1q22-23 kromozomlarında dırlar⁴⁸⁻⁵³

2.2.3. Etki Mekanizması

Retinoidler, AV patogenezinde yer alan tüm faktörleri etkileyen son derece önemli tedavi ajanlarıdır. Oral izotretinoin (13-cis retinoik asit) sebace bezlerin sekresyonunu ve çapını azaltır. Foliküler keratinizasyonu normale döndürür ve yeni komedon oluşumunu önler. Foliküler tıkanıklığı engelleyerek dolaylı olarak P. acnes gelişimini inhibe eder ve antinflamatuar etki gösterir. Oral izotretinoin tedavisi ile sebum üretimi %90 veya daha fazla oranda baskılanır ve P. acnes miktarı azalır. Tedavi kesildikten sonra hem sebum hem de P. acnes artar.^{1,2,11,22,32,46}

2.2.4. Kullanım Alanları ve Dozu

Şiddetli nodüler AV, topikal tedaviye dirençli orta veya şiddetli AV, psikolojik ve fizyolojik skarlı olan orta veya şiddetli AV, klasik tedavilere (topikal retinoid, benzoil peroksit, ve topikal veya sistemik antibiyotik ve hormonal tedavi) dirençli inflamatuvar AV ve nüks eden kronik AV izotretinoinin kullanım endikasyonlarıdır. Ayrıca akne rozacea, gram negatif follikülit ve pyoderma fasiale gibi çok sayıda hastalıkta da kullanılmaktadır.^{1,2,11,32,46,54-60}

AV retinoid tedavisine yanıt veren hastalıkların başında gelir. Gövde yerleşimli ciddi AV'i olan hastalarda, yüz yerleşimli olanlara göre daha yüksek doz (2,0 mg/kg/gün'e kadar) ve uzun süre tedavi uygulanması gerekebilir. Bugüne kadar AV'de izotretinoin tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Tedavi etkinliğinin başlaması için 1-3 aylık bir dönemin geçmesi gerekebilir. Genellikle püstüller, papül ve nodüllerden çok daha hızlı temizlenir. Yüz, üst kol ve bacadaki lezyonlar gövdedekilerden daha çabuk cevap verir. Tedavi bitiminden sonraki dönemde de düzelme devam edebilir; bundan dolayı lezyonlarda tamamen düzelme olana kadar tedavinin devamı gerekmeyebilir. AV lezyonları tamamen

gerileyen birçok hastada kistik lezyonlar olmaksızın uzun süreli remisyon dönemi olabilir. Takipte bazı hastalarda ara ara kistler ile birkaç papül oluşabilir.⁵⁴⁻⁶⁰

Geçmişte, izotretinoin ile tedavi gören hastaların büyük çoğunluğunda şiddetli AV bulunurken, bugün çoğunluğu standart tedavilere yanıt vermeyen orta dereceli AV hastaları oluşturmaktadır. Bu hastalarda görülebilen fiziksel ve psikolojik yan etkilerden ve günümüzde AV'e bağlı skarların tedavisinde basit bir yöntem bulunmamasından dolayı retinoid tedavisi düşünülmelidir. İzotretinoin konusundaki uzun süreli deneyim, ilacın yalnızca AV'deki etkinliğini göstermekle kalmamış, aynı zamanda kalıcı yararlar sağlayabildiğini de kanıtlamıştır. Bunun nedeni, diğer tedavilerin tersine, izotretinoinin AV'de tüm etyolojik faktörlere etkili olmasıdır. Sebum üretiminde, komedon oluşumunda, tedavinin başlamasından sonraki 4-8 hafta içinde P acnes'in duktal ve yüzey konsantrasyonunda belirgin azalmalar söz konusudur. İzotretinoinin inflamatuvar süreçler üzerinde de, özellikle kemotaksisin azalmasında, doğrudan etkileri vardır.⁵⁴⁻⁶⁰

Oral izotretinoinin doz aralığı 0.1 ile 2 mg/kg/gün arasında değişmekle birlikte, 1 mg/kg/gün üzeri dozlarda nadiren kullanılır. AV'li hastalarda 4-6 ay süreyle 0.5-1 mg/kg/gün olarak standart dozda kullanılır. Genellikle tedavi toplam doz 120-150 mg/kg oluncaya kadar sürdürülür. İlacın oluşabilecek yan etkilerini azaltmak için bazı araştırmacılar tedavinin ilk ayında 0.5 mg/kg/gün'lük dozları önerirler. Eğer hasta ilacı iyi tolere ederse 1 mg/kg/gün dozda 16-20 hafta tedaviye devam edilir. Düşük dozlarla tedaviye cevap alınması için daha uzun süre gerekir ve nüks oranı daha yüksektir. Derin nodüler lezyonu olan şiddetli akneli bazı hastalarda daha uzun süreli bir tedavi (24-32 hafta) gerekebilir. Oral izotretinoin diğer akne ilaçları ile kombine olarak genellikle kullanılmaz. Bununla birlikte bazı otörler oral eritromisin gibi antibiyotikleri, oral izotretinoin tedavisinin ilk birkaç haftası birlikte kullanmaktadır. Şiddetli inflamatuvar AV, akne fulminans veya pyoderma fasialesi bulunan hastalarda izotretinoin başlanmasından önce, 2-6 hafta süre ile 0.5-1 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisi gerekebilir.⁵⁴⁻⁶²

Tedaviye yavaş yanıt, hastaların bir bölümünde gözlenen önemli bir sorundur. Tedaviye yavaş yanıtı olanların %70'inde çok sayıda

makrokomedonlar, %15'inde nodüler akne bulunmaktadır. Fakat hastaların yaklaşık %5'inde yanıtın yavaş olmasının sebebi bilinmemektedir. Makrokomedonlara eşlik eden inflamatuvar lezyonlar izotretinoin tedavisine yanıt verseler de genellikle çabuk bir nüks ve inflamatuvar lezyonlarda daha da ilerleme görülür.⁵⁴⁻⁶²

Oral izotretinoin tedavisinden sonra AV'de nüks nadir değildir. Bazı hastalarda geleneksel tedaviler ile başarılı tedavi yapılabilir fakat önemli kısmında izotretinoinle tekrar tedavi gerekir. Nükslerin çoğu (%78) izotretinoin tedavisinin bitiminden sonraki 18 ay içinde gerçekleşir, 3 yıldan sonra relatif olarak nadirdir. Genel olarak hastaların yaklaşık %39'unda görülen nükste hastalar, oral antibiyotiklere (%23) ya da ek izotretinoin tedavisine (%16) gerek duyarlar. İzotretinoin kürünün tekrarlanması genellikle yeterli sonuç verse de bazı hastalarda daha çok küre gerek duyulabilir. Yan etkiler diğer izotretinoin tedavilerinde görülenlerden farklı değildir.⁵⁴⁻⁶² Nüks oluşumuna katkıda bulunan faktörler arasında düşük doz izotretinoin kullanımı (0.1-0.5 mg/kg/gün), şiddetli AV kliniği ve uzun süreli AV hikayesi sayılabilir. Yine tedavinin başlangıcında 25 yaşından büyük kadın hastalarda, genç yaşta tedaviye alanlarda ve gövde yerleşimli AV'de nüks daha sık görülmektedir.⁵⁴⁻⁶⁰

2.2.5. Yan Etkiler

Retinoidlere bağlı yan etkiler başlıca deri ve mukozalarda izlenen yan etkiler ve sistemik yan etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Retinoidlerin akut toksisitesinde A vitamini hipervitaminozuna benzer bulgular ortaya çıkar. Yan etkiler genelde kabul edilebilir düzeyde olup yaşamı tehdit etmez, tedavi edilebilir ve doz azaltılması veya kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.^{46,61-63,66}

A- Deri ve Mukozalarda İzlenen Yan Etkiler

Oral izotretinoinin en yaygın yan etkileri; dudaklarda kuruma, çatlama ve deri ve gözlerde kurumadır. Ayrıca izotretinoin kullanan hastalarda %7,5 oranında görülen *S. aureus* kolonizasyonu ve impetiginizasyon, AV'in püstüller lezyonlarıyla karışabilmektedir. Bu durumda topikal veya sistemik antibiyotikler tedaviye eklenir. Burun kanaması ve deride kolay zedelenme oluşabilir. İzotretinoin kullanan hastalarda paronişi de ortaya çıkabilmektedir.⁵⁶⁻⁶¹⁻⁶⁵

İzotretinoinin granülasyon dokusunu uyarıcı etkisine bağlı olarak tedavinin ilk haftalarında AV lezyonlarında alevlenme ile birlikte travma alanlarında pyojenik granülom benzeri lezyonlar ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar tipik olarak gövdede ve nodüler lezyonların üzerinde bulunur. İzotretinoin dozunun geçici bir süre için azaltılması veya kuvvetli topikal steroidli preparatların kullanılması önerilmektedir. Lezyonlar koterize edilebilir.^{46 61.63 66 67}

Akne fulminans, izotretinoin kullanımı sırasında nadiren karşılaşılan, lokal doku harabiyetine neden olan hemorajik lezyonlar, lökositoz, poliartralji ve ateş ile karakterize bir tablodur. Bu durumda tedavi kesilmeli ve sistemik steroid verilmelidir. Daha sonra tedaviye tekrar başlandığında 0,1 mg/kg/gün gibi düşük doz başlanmalı ve yavaş yavaş 0,5 mg/kg/gün'e çıkılmalıdır. Clark et al izotretinoin ile tedavi edilen 1000 hastanın %3'ünde AV'de alevlenme bildirilmiştir.^{61 63 68 69}

Retinoid kullanan hastalarda stratum korneumun incelmeye bağlı olarak fotosensitivite oluşabilir. Fototoksik veya fotoallerjik reaksiyonlarda artış olmaz ancak kolayca güneş yanığı oluşabilir. Yapay ışık kaynakları ve güneşten korunmanın yanısıra güneşten koruyucu preparatlar önerilmektedir.^{61 63.66}

B- Sistemik Yan Etkiler

Tüm sistemik retinoidler ve izotretinoinin kuvvetli teratojenik etkilere sahiptir. Retinoid aside maruz kalan fetusların %25'inde retinoid asit embriyopatisi olarak adlandırılan anomaliler ortaya çıkar. Bu etki doza bağımlı değildir ve gebeliğin 3. haftasında risk en yüksek düzeydedir. Göz (mikrooftalmi), kulak (anotiya, dış odituar kanalın yokluğu veya küçük oluşu), kardiyovasküler sistem (septal duvar ve aort defektleri), santral sinir sistemi (hidrosefali, mikrosefali) ve iskelet sistemini etkileyen anomaliler, kraniofasiyal bozukluk ve timus anomalisi görülebilmektedir. Ayrıca erken doğum, parathormon eksikliği ve zeka geriliği de gelişebilmektedir. Spontan abortus oranı %15 olarak bildirilmektedir. Teratojenite nedeniyle ilaç kullanımı sırasında ve eliminasyon süresine bağlı olarak tedaviden sonra da güvenli bir süre, etkin bir yöntemle kontrasepsiyon zorunludur. İzotretinoinin plazmada yarı ömrü 10-20 saat olup, tedavi kesilmesinden sonra 10 gün-1 ay süreyle dolaşımda saptanabilir düzeylerde bulunabilir, bu nedenle tedaviden önce ve sonra 1 ay süreyle korunma şarttır.

Tedaviden önce menstruasyon beklenmeli, ve gebelik testi yapıldıktan sonra ilaç kullanımına başlanmalıdır. Bu sırada güvenilir iki kontraseptif yöntemin birarada kullanılması önerilmektedir. Oral kontraseptiflerle retinoidler arasında etkileşim yoktur, ancak mikrodozlu progestin hapları istisna olabilir. Retinoid tedavisi alan erkeklerde spermatogenez, sperm hareketi ve morfolojisinde bozukluk gözlenmemiştir. Hipotalamo-hipofizer aks etkilenmemiş gözükmektedir. Fakat ilk bakışta göze çarpmayan bazı etkiler oluşabileceği düşüncesiyle baba adaylarında genellikle retinoid tedavisinden kaçınılmaktadır ^{61 63.66.67 70}

İzotretinoin kullanan bir hastada baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğu ortaya çıkmışsa, hasta pseudotümör serebri açısından değerlendirilmelidir. Tetrasiklin, minosiklin gibi ilaçların izotretinoin ile birlikte kullanılması pseudotümör serebri gelişmesine zemin hazırlayabilir. Bu ilaçların kombine kullanımından kaçınılmalıdır ^{46.71 72}

İzotretinoine bağlı gastrointestinal yan etkiler de görülmektedir. Hepatotoksisite başlıca 2 şekilde ortaya çıkmaktadır: Bunlardan ilki farmakolojik hepatotoksisite olarak adlandırılır ve tüm retinoidler yüksek birikmiş dozlarda hepatit oluşturabilir. Ancak bu tablo siroza dönüşmez. İkinci tablo idiyosenkrazik bir reaksiyondur ve sadece asitretine bağlı olgular bildirilmiştir. Akut ve kronik toksik hepatit, kolestatik hepatit, fibroz hatta siroz da dahil olmak üzere farklı formlarda karaciğer hasarı ile bazı olgularda ölüm bildirilmiştir. Alkoliklerde, diabetiklerde ve obez hastalarda hepatotoksisite riski artmıştır. Ayrıca alkol, diğer ilaçlar, iş veya hobi nedeniyle maruz kalınan çözücüler hepatotoksiktir ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk riskini arttırmaktır, bu nedenle de kaçınılması önerilmelidir. Şiddetli hepatotoksik reaksiyonlar hastaların %1'inden daha azında oluşmaktadır. Oysa hastaların %15'inde transaminazlarda hafif bir yükselme görülür ve tedaviye devam edilmesine rağmen 2-4 hafta içinde normale döner. İzotretinoin tedavisi sırasında inflamatuvar bağırsak hastalığında alevlenme olabileceği nadir de olsa bildirilmiştir. Bu nedenle tedavinin hastalığın sessiz olduğu dönemde verilmesi ve dikkatle takibi önerilir ^{46 61 63 66 67}

Retinoidler, serum lipidlerinde değişikliklere neden olur, izotretinoin kullanan hastaların yaklaşık %25'inde trigliseridlerde artma bildirilmiştir. Obez hastalarda risk artmaktadır. Kolesterol ve trigliseridlerdeki yükselmenin 2-4

haftada normale dönmesi beklenir, ancak kontrolsüz ve ani yükselme bazı hastalarda pankreatite yol açabilir. Bu nedenle serum lipidleri yükselme eğilimi gösteren hastalarda yağdan fakir diyet uygulaması gerekebilmektedir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ateroskleroz gelişiminde ilave risk faktörleridir. İzotretinoin kullanan hastaların %30'unda görülen yüksek LDL/HDL oranı ise iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür. Lipid metabolizmasında hafif de olsa uzun süre devam eden bozukluklar, intrensek ateroskleroz sürecini hızlandıracaktır. İzotretinoinin hiperlipidemik potansiyeli daha yüksek olmasına rağmen daha genç hasta grubunda daha kısa süreyle kullanıldığından büyük bir sorun oluşturmaz. Serum trigliserid düzeyleri retinoid tedavisine başlamadan önce ve tedavinin ilk 2 ayında ayda bir kez ölçülmeli, değerler normale takip eden dönemde 2-3 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Serum trigliserid düzeyleri 500 mg/dl'nin üzerindeyse hasta yakın takibe alınmalı, 800 mg/dl seviyesine ulaşırsa tedavi kesilmeli veya gemfibrozil gibi lipid düşürücü ajanlar başlanmalıdır.^{46,63-65}

Psikiyatrik durum ile dermatolojik hastalık arasındaki ilişki karmaşıktır. AV'in depresif ruh durumunu kötüleştirilmesi olasıdır. Retinoid kullanımı sırasında iritabilite, agresif davranışlar, depresyon, intihar saplantısı ve girişimi ve psikoz oluşabileceğine dair bildirimler vardır. Ancak retinoidlerle psikiyatrik belirtiler arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığının aydınlatılabilmesi için ayıntılı araştırmalar gereklidir. Gene de izotretinoin ile depresyon arasında nedensel bağlantı kurulmasını destekleyecek kanıtlar yoktur. İzotretinoinin kontrollü klinik çalışmalarında depresyon bildirilmemiştir, kontrolsüz çalışmalarda ise depresyon insidansı %1-1,5 olarak bulunmuştur ki bu oran genel popülasyonda saptanan %10'un çok altındadır. Gene de dermatologların intihar için risk faktörlerinden haberdar olmaları ve depresif belirtiler gösteren hastaları izlem altında tutmaları gereklidir.^{73,74}

Retinoidlerin hem fizyolojik hem de farmakolojik şartlarda kemik yapımı üzerine etkileri vardır. Kısa veya uzun süreli retinoid kullanımını takiben iskelet sistemi ile ilgili yan etkiler ortaya çıkabilir ve genellikle bu etkiler tedavi bırakıldıktan sonra devam eder. İzotretinoin ve etretinat ile tedavi edilen çocuklarda epifizlerin erken kapanması en korkulan yan etkidir. Bu durum sadece

keratinizasyon bozukluğu nedeniyle yüksek dozda ve 1 yıl gibi uzun süreyle tedavi verilen hastalarda gözlenmiştir. Diğer bir yan etki ise interosseöz ligamen kalsifikasyonu ve sinostozların oluşmasıdır. Vertebralar tutulduğunda ankilozan spondilite benzer şekilde omurga hareketleri kaybolur. Posterior longitudinal ligamen kalsifikasyonu vertebral kanalın daralarak nöral dokulara bası ile parestezi, anestezi, ağrı ve hatta paralizilerin oluşmasına neden olur. Fibrodisplazia ossifikans progresiva, kas ve diğer dokularda ektojik kemik oluşumudur. Retinoid demineralizasyonu yaşa bağımlı, nadir görülen bir yan etkidir. Uzun süreli etretinat tedavisinden sonra izlenmiştir. Oral retinoidlerin omurgada diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu oluşturma riskleri de vardır. Hiperostozis kemik materyalinin artması anlamına gelmektedir ve dört veya daha çok sayıda vertebral düzeyde osteofit bulunmasıyla tanı konur. İlaça başlanmadan önce de hiperostozisi olan hastalarda bu durumun kötüleşmesi olasıdır. Akne nedeniyle tedavi edilen hastaların %10'unda saptanan minimal spinal hiperostozisin önemi bilinmemektedir. Retinoidlerden bağımsız olarak artan yaşla bu hiperostozis ilerleme gösterebilir. 10 mg/gün gibi düşük dozlarda bile 3 yıllık tedaviden sonra iskelet değişiklikleri bildirilmiştir. Bu bulgular genellikle retrospektif çalışmalara dayanmaktadır ve kemiklerde saptanan tüm değişikliklerin retinoidlere bağlı olmayabileceği de unutulmamalıdır. Prospektif çalışmalarda ise bunun ancak minör bir yan etki olabileceği görülmektedir. 508 hastalık bir seride yeni kemik değişiklikleri olguların %1'inden azında ortaya çıkmıştır. Ne olursa olsun, uzun süreli tedavi verilecek olan hastalarda iskelet sistemi toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu amaçla tedavi süresi kısa ve dozu mümkün olan en az düzeyde olmalı, 10 yaşın altındaki çocuklarda epifizyal kapanma olmadan tedaviye başlanmamalı, iskelet sistemindeki değişiklikler 6-12 aylık aralarla düzenli olarak radyografilerle takip edilmelidir. İleri yaşlarda, genetik olarak HLA B 27 pozitif bireylerde, daha önce A vitamini tedavisi görenlerde, osteoartrit, ankilozan spondilit vb eşlik eden hastalığı bulunanlarda hiperostozis hızla ve daha geniş kapsamlı şekilde ortaya çıkabilir. Daha önce kortikosteroid tedavisi alanlarda ve menapozdan sonra kadınlarda osteoporoz riski artmıştır. ^{46 61 75}

2.3. E Vitamini

Bitkiler, yağlar, yağlı tohumlar, mısır, fındık, soya, tüm buğday kaynaklı ürünler, margarin, bazı et ve sütü ürünlerde bulunan E vitamini veya tokoferol, tokol ve tokotrienol derivelerinin bileşkesinden oluşan, genellikle dört çift rasemik izomeri olan bir grubu ifade eder. E vitamininin deride hücreleri oksidatif stresten koruyan temel antioksidan olduğunun anlaşılması üzerine, pek çok deri lezyonunun tedavisi için kullanılmıştır⁷⁶. E vitamini deri kanseri, distrofik epidermolizis bülloza, diskoid lupus eritematozus, sarı tırnak sendromu, granüloma annulare, atopik dermatit, pemfigus ve liken sklerozis et atrofikus gibi pek çok dermatolojik tabloda tedavi ve koruyucu amaçla değişik başarı oranlarıyla kullanım alanı bulmuştur⁷⁷.

2.3.1. E Vitamini Formları

E vitamini, alfa, beta, gamma ve delta tokoferollerini içeren tokoferoller diye adlandırılan bir bileşikler ailesidir. Alfa tokoferol, en aktif ve günlük alımına izin verilen formdur. Yiyecekler alfa, beta ve gamma tokoferol gibi çeşitli tokoferoller içerirken, sentetik vitamin E preparatları sadece alfa tokoferol içerir^{76,77}.

2.3.2. Etkileri

Daha önce yapılan çalışmalarda E vitamini eksikliği ile oksidatif stresin ve hücre hasarının artışı arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. Tanaka et al., insan dermal fibroblast kültüründe, reaktif oksijen türevlerinin kollajen ve glikozaminoglikan biyosentezindeki değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklik, fibroblastlara alfa-tokoferol eklenmesi ile önlenmiştir^{78,79}. Ek olarak vitamin E, prostoglandin E₂ üretimini azaltır ve interlökin 2 (IL-2) üretimini artırır; bu da antiinflamatuvar ve immunostimülatuar aktivitesini oluşturur. Bu stabilizasyon etkisinin kollajen biyosentezinde bir rol oynadığına inanılmaktadır⁷⁹.

E vitamininin oral ve topikal uygulanmasının, hayvanlarda ultraviyole (UV) ile tetiklenen eritem ve ödemi engellediği gösterilse de aynı etki insanlarda net olarak ortaya konmamıştır^{77,80}. Werninghaus et al.'un çalışmasında, insanlarda UV ile oluşan epidermal hasara karşı oral 400 IU/gün dozda alınan E vitamininin anlamlı bir fotokoruyuculuk sağlamadığı bildirilmiştir.⁸⁰

E vitamininin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Oksijen radikalleri yaralanmaya yanıt olarak oluşurlar ve devamında deoksiribonükleik asid (DNA), hücre membranı, protein ve lipitlere saldırarak iyileşmeyi önlerler. Antioksidanların iyileşme olayının inflamatuvar fazında nötrofillerce salınan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasarı azaltarak yarayı iyileştirdiğine inanılmaktadır.^{81 82} İnsanlarda ileriye dönük, çift kör, randomize bir çalışmada, Jenkins et al., yanık hastalarında topikal E vitamini vererek rekonstrüktif cerrahi sonrası skar oluşumunu azaltmayı amaçlamışlardır. Araştırmacılar kontrol ve tedavi grubu arasında fark görmemekle birlikte, hastaların yaklaşık %20'sinde topikal E vitamini kullanımı ile kontakt dermatit bildirilmiştir.⁸³

2.3.3. Yan Etkiler

1988'de Bendich ve Machlin tarafından yapılan araştırmada, 3000 mg/gün'e kadar yüksek doz E vitamininin oral alınmasının güvenli olduğu bulunmuştur.⁷⁹ Kappus ve Diplock tarafından yapılan diğer bir çalışmada 400 IU/gün'e kadar dozların güvenli olduğu, 400 IU ile 2000 IU arasındaki dozların bazı istenmeyen reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir.⁸⁰

Jandak et al.'un çalışmasında 2 hafta süresince 200 ile 400 IU/gün E vitamini alan sağlıklı bireylerde trombosit agregasyonunda azalma saptanmıştır. Buna rağmen yapılan birçok çalışmada ise 2 ile 5 hafta boyunca 800 ile 1500 IU/gün E vitamini alımı ile trombosit agregasyonunda bozukluk gelişmediği bildirilmiştir.⁷⁷

E vitamini insan ve hayvanlarda normalde pıhtılaşma üzerine belirgin bir etkiye neden olmamakla beraber, K vitamini yetmezliğine sahip bireylerde pıhtılaşma bozukluklarına neden olabilir.^{77 81 82}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma açık, rastgele ve kontrollü olarak planlandı ve 01.11.2002 ile 01.03.2004 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.U.T.F.) Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü

3.1. Hasta Gruplarının Seçimi

Çalışmaya A.U.T.F. Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Leeds düzeltilmiş akne derecelendirme sistemine³⁵ (M.L.S.) göre akne şiddet skoru 4'ün üzerinde olan ya da FDA total skor³⁶ (T.S.)'a göre II (orta) ve III-IV (şiddetli) olan, yaşları 16 ile 33 arasında değişen AV tanılı 55 hasta (32 bayan, 23 erkek; ortalama yaş±SD, 20.8±3.6) alındı (Tablo 3.1). Hastalar rastgele 2 gruba ayrılarak, 1 gruba (n: 27, 17 bayan, 10 erkek; ortalama yaş±SD, 20.8±3.8) izotretinoin ile birlikte, 800 IU/gün E vitamini verildi. 2. grup (n: 28, 15 bayan, 13 erkek; ortalama yaş±SD, 20.9±3.3) ise sadece izotretinoin kullanıldı. Her iki grup için de izotretinoin dozu 0,5-1 mg/kg/gün olarak planlanarak, tedaviye 20 hafta boyunca devam edildi.

3.2. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan her hastanın yüz bölgesindeki nodül, papül, püstül ve komedon gibi elemanter lezyonları tedavi öncesi ve tedavi süresince her ay aynı hekim tarafından sayıldı. Her grubun kendi içinde ve gruplar arası değişimleri saptandı.

3.3. Tedavi Süresince Gelişebilecek Yan Etkilerin Değerlendirmesi

Tedavi süresince ortaya gelişebilecek yan etkiler 2 ayrı yöntemle değerlendirildi. Hastalardaki yan etkiler aynı hekim tarafından aylık olarak 0-3 arasında skorlandırıldı:

- 0: belirgin bir yakınım yok
- 1: hafif derecede
- 2: orta derecede

3: şiddetli derecede yakınım var

Ayrıca yan etkiler hasta tarafından aylık olarak görsel analog derecelendirme (visual analogue scale, VAS) kullanılarak 0-10 arası derecelendirildi:

0: yan etki yok

10: çok şiddetli yan etki var

Çalışmaya alınacak bayan hastalara tedavi öncesi ve sonrası 1 aylık dönemi kapsayacak şekilde etkili bir doğum kontrolü yöntemi ile korunma önerildi ve insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri aylık olarak kontrol edildi. Tedavi başlangıcında tam kan sayımı (hemoglobin, hemotokrit, eritrosit, lökosit, trombosit), 12 saatlik açlık kan biyokimya paneli [kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT), laktat dehidrogenaz (LDH), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL), total kolesterol (t kol), trigliserid] istendi. Tedavi boyunca aylık kontrollerle (tedavinin 1, 2, 3, 4, 5. aylarında) tam kan sayımı ve kan biyokimya paneli (kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, GGT, ALP, total bilirubin, HDL, LDL, VLDL, t kol, trigliserid) tekrarlandı. Bu değerlerde belirgin bir değişiklik durumunda ya da trigliserid değerlerinde 2 katın üstünde yükselme durumunda tedavinin sonlandırılması planlandı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Packages For Social Sciences) version 11.0 for MS Windows" programıyla yapıldı.

Gruplar arasında fark olup olmadığını saptamak amacıyla, izotretinoin tedavisine E vitamini eklenen AV'li hastalar ile sadece izotretinoin tedavisi alan hasta grubu; cinsiyet, yaş, hastalığın süresi ve klinik şiddeti, tedavi süresince ortaya çıkan yan etkiler ve tedavinin etkinliği bakımından karşılaştırıldı.

Tedavi ile gruplar içerisinde ortaya çıkan değişimler; paired-t testi (iki eş arasındaki farkın önemlilik testi) ile, gruplar arasındaki fark; student-t testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) ile değerlendirildi. Gruplar arasında

cinsiyet ve hematolojik yan etki farkları; ki-kare testi ile değerlendirildi Hastaların yaşı ve hastalık süresi açısından gruplar arası fark student-t testi ile değerlendirildi İzotretinoin tedavisine bağlı gelişen deri-mukoza ve sistemik yan etkiler açısından E vitamini alan ve almayan gruplar arası fark tekrar eden ölçümler için varyans analizi (repeated measure of ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Değerler; ortalama±SD olarak belirtildi. İstatistiksel olarak; $p \leq 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi

Tablo 3.1. Düzeltilmiş akne derecelendirme sistemi ve total skora göre AV şiddetinin derecelendirilmesi

Leeds Düzeltilmiş Akne Derecelendirmesi (M.L.S.)	FDA Total Skoru (T.S.)	FDA Tanımı	Basitleştirilmiş Sınıflama
Evre 1 (A) Evre 2 (B) Evre 3 (C)	I	Komedonlar ana lezyondur Papül ve püstül olabilir, küçük ve sayıları azdır (genelde<10)	Hafif
Evre 4 (D) Evre 5 (E) Evre 6 (F) Evre 7 (G)	II	Orta derecede (10-40) papül ve püstüller ve orta derecede (10-40) komedonlar mevcut Bazen gövdede hafif hastalık saptanır	Orta
Evre 8 (H) Evre 9 (I) Evre10 (J)	III	Çok sayıda papül ve püstül (40-100) ile çok sayıda (40-100) komedon vardır. 5 taneye kadar nodül gözlenir. Yüz, göğüs ve sırtta yaygın tutulum izlenir	Orta Derecede Şiddetli
Evre 11 (K) Evre 12 (L) Nodüler (M)	IV	Nodüler AV ve akne konglobata. Birçok büyük, ağrılı nodüler/püstüler lezyonlar ile birçok küçük papül, püstül ve komedonlar.	Çok Şiddetli

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 55 hastanın 44'ü (28 bayan, 16 erkek; ortalama yaş±SD, 20.8±3.6) çalışmayı tamamlayarak değerlendirildi. Çalışma dışı bırakılan toplam 11 hastanın 2'si tedavi sürecinde gelişen yan etkileri tolere edemedi. Kalan 9 hasta ise kontrollere gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma gruplarının demografik bulguları Tablo 4.1'de özetlenmiştir. E vitamini alan grup ile sadece izotretinoin verilen grup arasında yaş (p=0.57), cinsiyet (p=0.53), hastalık süreleri (p=0.19) ve tedavi öncesi hastalığın şiddeti (MLS için p=0.14 ve TS için p=0.4) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 4.1. İzotretinoin ile İzotretinoin ve E Vitamini tedavileri alan hastalarının demografik bulguları

	Toplam (n: 44)	İzotretinoin (n: 22)	İzotretinoin ve E Vitamini (n: 22)
Yaş (Ortalama ± SD)	20.8±3.7	20.5±3.0	21.1±4.2
Cinsiyet			
Erkek	16 (%36.4)	9 (%41)	7 (%32)
Kadın	28 (%63.6)	13 (%59)	15 (%68)
Hastalık süresi (Ortalama±SD)	4.7±2.2	4.2±2.2	5.1±2.0

4.1. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

E vitamini verilen grupta, tedavi öncesi MLS değeri (ortalama±SD, 8.4±1.7) iken, tedavi süresince azalma göstererek tedavi sonunda 1.4±0.7 olarak saptandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ortalama MLS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.001).

E vitamini verilmeyen grupta, tedavi öncesi MLS değeri (ortalama±SD, 9.2±1.8) iken, tedavi süresince azalma göstererek tedavi sonunda 1.1±0.5 olarak

saptandı. Tedavi öncesi-tedavi sonrası ortalama M.L.S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.001$). Her iki grupta zamanla ortaya çıkan M.L.S değişimi Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplarda tedavi öncesi ve tedavi ile ortaya çıkan M.L.S değişimleri

M.L.S.	Tedavi Öncesi	Tedavi					P
		1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	
Grup 1	8.4±1.7	7.8±1.6	6.1±1.8	4.7±1.6	3.0±1.2	1.4±0.7	0.001
Grup 2	9.2±1.8	8.4±1.7	6.6±1.8	4.7±1.4	3.2±0.9	1.1±0.5	0.001

M.L.S : Modifiye Leeds Skoru (Leeds Revised Acne Grading System)

E vitamini verilen grupta, tedavi öncesi T.S. değeri (ortalama±SD) 2.6±0.6 iken, tedavi sonunda 1.0±0.0 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama T.S. değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı ($p<0.001$).

E vitamini verilmeyen grupta, tedavi öncesi T.S. değeri (ortalama±SD) 2.8±0.7 iken, tedavi sonunda 1.0±0.0 olarak saptandı. Tedavi öncesi-tedavi sonrası ortalama T.S. değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı ($p<0.001$). Her iki grubun T.S. değerlerinde zamanla ortaya çıkan değişim Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplarda tedavi öncesi ve tedavi ile ortaya çıkan T.S. değişimleri

T.S.	Tedavi Öncesi	Tedavi					P
		1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	
Grup 1	2.6±0.6	2.6±0.6	2.1±0.5	1.2±0.4	1.2±0.4	1.0±0.0	0.001
Grup 2	2.8±0.7	2.8±0.7	2.2±0.4	1.6±0.4	1.3±0.4	1.0±0.0	0.001

T.S.: Total Skor (FDA Global Grade)

Çalışma grupları tedavi öncesi dönemdeki lezyonları yönünden karşılaştırıldığında, püstül ve komedon sayısı sadece izotretinoin tedavisi alan AV'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olarak saptandı ($p<0.05$). Diğer lezyonlarda gruplar arasında belirgin bir fark gözlenmedi.

Tedavi ile birlikte elemanter lezyonlarda gözlenen değişiklikler her iki grup için değerlendirildiğinde, 1 ve 2 aylardaki papül ve püstül sayısı, sadece izotretinoin tedavisi alan AV'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p \leq 0.05$) Tedavinin 5 ayındaki komedon sayısı sadece izotretinoin tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$).

4.2. Hematolojik Yan Etkilerin Değerlendirmesi

Kombine tedavi alan grupta 1 ayda; t kol, LDL, VLDL'de 1 hastada, VLDL, trigliserid'te 1 hastada, ALP'da 1 hastada; 2. ayda; t kol, LDL, VLDL'de 1 hastada, ALT'da 1 hastada; 3 ayda; trigliserid, t kol' de 1 hastada, ALT, AST'de 2 hastada; 4 ayda; t kol, LDL'de 2 hastada; 5. ayda; t kol, LDL, VLDL, trigliserid'de 2 hastada artma oldu. Tekrarlayan tetkiklerde hematolojik değerlerin normale dönmesi nedeniyle bu hastalar çalışma dışı bırakılmadı

Sadece izotretinoin tedavisi alan grupta ise; 1. ayda; t.kol ve LDL'de 1 hastada, trigliserid ve VLDL'de 1 hastada, 2 ayda; trigliserid ve VLDL'de 1 hastada, t kol, LDL ve VLDL'de 1 hastada, ALT'de 1 hastada, 3 ayda; trigliserid, t kol ve LDL'de 2 hastada, ALT ve AST'de 1 hastada, 4 ayda; t kol, LDL ve VLDL'de 2 hastada, 5 ayda; t kol, LDL ve VLDL'de 1 hastada geçici artışlar oldu. Bu artış tedaviyi kesmeyi gerektirecek seviyeye ulaşmadı ve takip eden kontrollerde normale döndü.

E vitamini alan grup ile sadece izotretinoin verilen grup arasında hematolojik yan etkiler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

4.3. Yan Etkilerin Hekim Tarafından Değerlendirilmesi

4.3.1. Ağız Kuruluğu: Kombine tedavi ile sadece izotretinoin verilen gruplarda zamanla paralel olarak ağız kuruluğunda bir artış gözlemlendi. Ancak her iki grup arasında ağız kuruluğu açısından belirgin derecede bir fark gözlemlenmedi ($p = 0.884$).

4.3.2. Aşırı Susama: Kombine tedavi ile sadece izotretinoin verilen gruplarda susamada zamanla ortaya çıkan ve anlamlılık derecesine ulaşmayan bir artış gözlemlendi Her iki grup arasında aşırı susama yönünden belirgin derecede bir fark gözlemlenmedi ($p=0.934$).

4.3.3. Burun Kanaması: Kombine tedavi ile sadece izotretinoin verilen gruplarda zamanla burun kanamasında anlamlı derecede azalma ortaya çıktı ($p=0.001$). Kombine tedavi alan grupla sadece izotretinoin alan grup karşılaştırıldığında burun kanaması kombine tedavi alan grupta belirgin derecede düşük saptandı ($p=0.048$).

4.3.4. Deri Kuruluğu: Her iki çalışma grubunda da zamanla deri kuruluğunda belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p=0.001$) Gruplar arasında kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlemlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.543$).

4.3.5. Genital Bölge Mukozasında Kuruluk: Her iki çalışma grubunda da zamanla genital bölge mukozasında kurulukta azalma gözlemlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.61$) Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.31$).

4.3.6. Dudakta Kuruma ve Çatlama: Her iki çalışma grubunda da zamanla dudakta kuruma ve çatlama yakınımında belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p<0.001$) Gruplar arasında kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlemlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.47$).

4.3.7. Eklem Ağrısı: Her iki çalışma grubunda da zamanla belirgin derecede eklem ağrısında azalma gözlemlendi ($p<0.001$). Gruplar arası karşılaştırmada, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlemlendi Ancak istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark saptanmadı ($p=0.39$).

4.3.8. El ve Ayakta Soyulma: Her iki çalışma grubunda da zamanla el-ayakta soyulma yakınımında belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p < 0.001$). Gruplar arası karşılaştırmada, kombine tedavi alan grupta anlamlılık derecesine yakın bir azalma gözlemlendi ($p = 0.09$)

4.3.9. Gözde Kuruluk: Her iki çalışma grubunda da zamanla gözde kuruluk yakınımında belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p < 0.001$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.69$)

4.3.10. Halsizlik: Her iki çalışma grubunda da zamanla belirgin derecede eklem ağrısında azalma gözlemlendi ($p = 0.048$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.66$)

4.3.11. Kas Ağrısı: Her iki çalışma grubunda da zamanla kas ağrısında belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p < 0.001$). Gruplar arası karşılaştırmada, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.61$).

4.3.12. Kaşıntı: Her iki çalışma grubunda da kaşıntı yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p = 0.022$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta sadece izotretinoin alan grup arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmedi ($p = 0.73$).

4.3.13. Saç Dökülmesi: Her iki çalışma grubunda da kaşıntı yakınımında zamanla paralel olarak gelişen bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.81$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.76$)

4.3.14. Yüzde Kızarıklık: Her iki çalışma grubunda da kaşıntı yakınımında zamanla olan etkileşim anlamlılık derecesine ulaşmadı ($p = 0.54$).

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.21).

Gruplarda tüm yan etkilerin hekim tarafından değerlendirilmesi Tablo 4'de sunulmaktadır

Tablo 4.4. Yan Etkilerin Hekim Tarafından Değerlendirilmesi

Yan Etkiler	İzotretinoin (n: 22)	İzotretinoin ve E vitamini (n: 22)
Ağız kuruluğu	0.67±0.39	0.69±0.44
Dudakta kuruma ve çatlama	1.56±0.26	1.51±0.24
Deri kuruluğu	0.75±0.37	0.83±0.42
Gözde kuruluk	1.11±0.37	0.91±0.23
Genital bölge mukozasında kuruluk	0.57±0.42	0.45±0.35
Kaşıntı	0.61±0.43	0.56±0.43
Yüzde kızarıklık	0.99±0.35	0.82±0.50
Burun kanaması	0.67±0.38	0.49±0.25*
El-ayakta soyulma	0.62±0.31	0.47±0.22
Saç dökülmesi	0.55±0.39	0.52±0.39
Kas ağrısı	0.49±0.32	0.45±0.25
Eklem ağrısı	0.54±0.43	0.45±0.25
Halsizlik	0.52±0.34	0.56±0.34
Aşırı susama	0.65±0.36	0.65±0.36

* = p≤0.05

4.4. Hasta Tarafından Görsel Analog Derecelendirme (VAS) Kullanılarak Yapılan Değerlendirme

4.4.1. Ağız Kuruluğu: Her iki çalışma grubunda da zaman ile olan etkileşim dikkate alındığında ağız kuruluğu yakınımında belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ($p < 0.001$) Ancak her iki grup arasındaki fark, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.17$)

4.4.2. Aşırı Susama: Kombine tedavi ile sadece izotretinoin verilen gruplarda zamanla aşırı susama yakınımında anlamlı derecede azalma ortaya çıktı ($p < 0.001$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta aşırı susama açısından belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ($p = 0.038$)

4.4.3. Burun Kanaması: Her iki çalışma grubunda da burun kanaması yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p < 0.001$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.24$)

4.4.4. Deri Kuruluğu: Her iki çalışma grubunda da zamanla deri kuruluğu yakınımında belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p < 0.001$) Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, kombine tedavi alan grupta deri kuruluğu açısından belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ($p = 0.004$)

4.4.5. Genital Bölge Mukozasında Kuruluk: Her iki çalışma grubunda da genital bölge mukozasında kuruluk yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p < 0.001$) Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.31$)

4.4.6. Dudakta Kuruma ve Çatlama: Her iki çalışma grubunda da dudakta kuruma ve çatlama yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede

azalma gözlemlendi ($p < 0.001$). Gruplar arasında kombine tedavi alan grupta bu yan etki açısından belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ($p = 0.047$).

4.4.7. Eklem Ağrısı: Her iki çalışma grubunda da eklem ağrısı yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p = 0.006$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta bu yan etki açısından belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ($p = 0.05$).

4.4.8. El ve Ayakta Soyulma: Her iki çalışma grubunda da el ve ayakta soyulma yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p = 0.005$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p = 0.49$).

4.4.9. Gözde Kuruluk: Her iki çalışma grubunda da gözde kuruluk yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p < 0.001$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta bu yan etki açısından belirgin derecede bir azalma gözlemlendi ($p = 0.03$).

4.4.10. Halsizlik: Her iki çalışma grubunda da halsizlik yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p < 0.001$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta bu yan etki belirgin derecede düşük bulundu ($p = 0.026$).

4.4.11. Kas Ağrısı: Her iki çalışma grubunda da zamanla kas ağrısı yakınımında belirgin derecede azalma ortaya çıktı ($p = 0.003$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta anlamlılık derecesine yakın bir azalma gözlemlendi ($p = 0.064$).

4.4.12. Kaşıntı: Her iki çalışma grubunda da kaşıntı yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlemlendi ($p = 0.002$). Gruplar birbiriyle

karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.13$)

4.4.13. Saç Dökülmesi: Her iki çalışma grubunda da saç dökülmesi yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlendi ($p<0.001$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.17$)

4.4.14. Yüzde Kızarıklık: Her iki çalışma grubunda da yüzde kızarıklık yakınımında zamanla paralel olarak belirgin derecede azalma gözlendi ($p<0.001$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan grupta bu yan etki açısından belirgin derecede bir azalma gözlendi ($p=0.031$). Gruplardaki tüm yan etkilerin VAS kullanılarak yapılan değerlendirmesi Tablo 4.5 'de sunulmaktadır

Tablo 4.5. Yan etkilerin VAS kullanılarak yapılan değerlendirmesi

Yan Etkiler	İzotretinoin (n: 22)	İzotretinoin ve E vitamini (n: 22)
Ağız kuruluğu	4.45±1.32	3.84±1.59
Dudakta kuruma ve çatlama	6.18±0.92	5.55±1.13*
Deri kuruluğu	4.87±0.74	4.15±0.84*
Gözde kuruluk	3.05±0.82	2.51±0.76*
Genital bölge mukozasında kuruluk	3.31±1.19	2.92±1.33
Kaşıntı	2.91±1.01	2.45±0.96
Yüzde kızarıklık	3.18±0.77	2.71±0.63*
Burun kanaması	3.37±1.00	2.96±1.27
El-ayakta soyulma	2.35±0.90	2.15±1.01
Saç dökülmesi	3.04±0.92	2.66±0.85
Kas ağrısı	2.96±1.02	2.32±1.22
Eklemler ağrısı	2.96±1.02	2.29±1.19*
Halsizlik	4.46±1.07	3.64±1.29*
Aşırı susama	4.44±1.08	3.7±1.22*

* = p≤0.05

5. TARTIŞMA

İzotretinoin 1980'li yılların başından beri ciddi nodüler AV'li hastalarda etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ilacın kullanım alanı genişlemiş ve tedaviye yanıtızsız orta şiddetli AV hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır. İzotretinoin ile hemen hemen tüm AV'li hastalar da tam veya tama yakın düzelme sağlanmakta ve uzun süreli remisyonlar elde edilmektedir. İzotretinoin, bu alanda kullanılmasının üzerinden 20 yıl geçmesine rağmen, AV tedavisinde en etkili ilaç olma özelliğini korumaktadır. Yapılan birçok çalışma ile izotretinoinin etkinliği kanıtlanmıştır.⁸⁵⁻⁹⁴ Bizim 44 hastadan oluşan çalışmamızda da izotretinoin tedavisi ile hastalarda belirgin derecede bir düzelme saptandı. Sadece izotretinoin alan grup ile izotretinoine ek olarak E vitamini verilen grupta tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmeler saptandı. Ancak her iki grup arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel bir fark saptanmadı. Daha önce benzer tedavi protokolünü 140 AV hastasında çalışan Strauss et al 'un⁹ çalışmalarında da sadece izotretinoin alan grup ile kombine tedavi alan grup arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Retinoidlerin yan etkileri birçok olguda kullanımını sınırlamakta ve AV'li hastaların bir kısmı bu yan etkilerden dolayı ilacı kullanamamaktadır. Yan etkilerden mukokütanöz belirtilere en sık rastlanmaktadır. Yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır. İzotretinoinin yarılanma ömrü 22 saat olup, biyoyararlanımı yaklaşık olarak %25 dolaylarındadır. Bu biyoyararlanım ilacın yemeklerle birlikte alınmasıyla 2 kata kadar artırılabilir. Sindirimden 1-4 saat sonra dolaşımında en yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu yüksek konsantrasyonun yan etkilerin gelişmesindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. İlacın gün içinde bölünmüş iki dozda kullanımı ile yan etkiler azaltılabilir.^{60,62,90-94} Ayrıca izotretinoinin yan etkilerini azaltmaya yönelik olarak hastalara E vitamini (alfa-tokoferol) verilmiştir. Bu konuda Besa et al 'un yaptığı çalışmada, myelodisplastik sendrom nedeniyle yüksek doz (100 mg/m²/gün) 13-cis-retinoik asit verilen hastalarda 800 IU/gün dozunda kullanılan E vitamininin mukokütanöz yan etkileri azalttığı bildirilmiştir.^{7,8} Strauss et al 'un⁹ yaptıkları AV' li 140 hastadan oluşan çalışmada 20 hafta boyunca hastalara 1 mg/kg/gün dozda izotretinoin verilmiştir. Hastalar iki

gruba ayrılmış, bir gruba 800 IU/gün dozda E vitamini, diğer gruba ise plasebo verilmiştir Çalışma sonucunda yan etkilerde belirgin bir azalma gözlenmemiştir

Dudakta kuruma ve çatlama (keylit), izotretinoin kullanan hastaların hemen hemen tümünde görülen, en sık rastlanan yan etkidir Retinoidlerin 0,5 mg/kg/gün ve üzeri dozda kullanımı ile keylitin görülmediği durumlarda, hasta uyumunda veya nadiren ilaç emiliminde problem olabileceği düşünülmelidir Bu yakınım tedavinin ilk 2 haftasında ortaya çıkar ve tedavi süresince devam eder Tedavide nemlendiriciler ile şiddetli vakalarda topikal %1 hidrokortizon kullanımı önerilir ^{61 63-67} Bizim çalışmamızda keylit yakınımında hekim değerlendirmesinde her iki grupta da bu yan etkide zamanla belirgin derecede bir azalma ortaya çıktı Kombine tedavi alan grupta bu yan etkideki azalma daha belirgin olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi Hull et al 'un 20 hafta boyunca 1 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi alan 124 hastadan oluşan çalışmasında, tedavi başında %93 oranında oluşan keylitin tedavi sürecinde zamanla azaldığı ve 4 ayda %76'ya gerilediği bildirilmiştir ⁹⁷ Hastaların tedavi süresince gelişen yan etkileri kendilerinin değerlendirdiği VAS'ta kombine tedavi alan grupta belirgin bir azalma vardı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı Besa et al 'un⁸ yaptığı çalışmada keylit sadece retinoid tedavisi alanların %100'ünde oluşurken, kombine tedavi alan hastalarda %31 oranında izlenmiştir Strauss et al 'un⁹ çalışmasında ise hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta her iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır

Ağız kuruluğu ve aşırı susama da izotretinoin tedavisi sırasında görülebilmektedir McElwee et al 'un çalışmasında %29 oranında bildirilmiştir ⁹⁸ Bizim çalışmamızda ağız kuruluğu ve aşırı susama yakınımalarında hekim değerlendirmesine göre her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi Hastanın VAS'a göre yaptığı değerlendirmede ise aşırı susama yakınımında kombine tedavi alan grupta anlamlı derecede azalma saptandı Strauss et al 'un⁹ çalışmasında ise ağız kuruluğu ve aşırı susama yakınımalarında tersine hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta her iki grup arasında kombine tedavi alan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artış bildirilmiştir

Deride kuruma ve kaşıntı, izotretinoin kullanan hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülür Tedavinin 4 haftasında en belirgin düzeydedir Klinik tablo

irritan kontakt dermatit veya nummuler dermatit şeklindedir. Atopi öyküsü olan hastalarda daha belirgindir. Tedavide nemlendiriciler, hafif veya orta kuvvette topikal kortikosteroidler kullanılır.^{63-67,99} Ayrıca bazı hastalarda çok rahatsızlık verici şekilde deride kolay yaralanma oluşabilir, ancak herhangi bir tedavi verilmeksizin kendiliğinden iyileşir. Cooper et al, deri ve yumuşak doku iyileşmesinde gecikmeye neden olabileceği için cerrahi tedaviden yaklaşık 4 hafta öncesinden izotretinin tedavisinin kesilmesini önermektedir.⁵⁴ Ayrıca izotretinoin tedavisi tamamlandıktan sonra en az 6 ay süreyle dermabrazyon yapılmamalıdır.¹⁰⁰ McElwee et al 'un çalışmasında deride kuruluk %87, kaşıntı ise %23 oranında saptanmıştır.⁹⁸ Bizim çalışmamızda deri kuruluğunda VAS'ta kombine tedavi alan grupta belirgin derecede bir azalma saptandı. VAS'ta kaşıntı yakınımında kombine tedavi alan grupta daha belirgin azalma olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hekim değerlendirmesinde kombine tedavi alan grupta azalma her iki yan etki için de daha belirgin olmasına rağmen aradaki fark anlamsızdı. Strauss et al 'un⁹ çalışmasında deri kuruluğu ve kaşıntı yakınımalarında hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta her iki grup arasında kombine tedavi alan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artış saptandığı rapor edilmiştir.

İzotretinoin kullanan hastaların yaklaşık olarak 2/3'ünde burun mukozasında kuruluk ve epistaksis görülür. Burun mukozasında küçük travmalar sonrasında yoğun kanama oluşabilir. Tedavinin 2. ayında bu yakınım daha belirgindir, sonra giderek azalır. Tedavide burun deliklerinin yağlanması önerilir.^{61,63-67} McElwee et al 'un 466 hastadan oluşan çalışmasında, epistaksis %33 oranında bildirilmiştir.⁹⁸ Hull et al ise ilk aylarda %38 oranında saptadıkları burun kanamasının 4 ayda %14'e gerilediğini rapor etmişlerdir.⁹⁶ Bizim çalışmamızda hekimin yaptığı değerlendirmede kombine tedavi alan grupta burun kanamasında anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Besa et al 'un⁸ çalışmasında burun kanaması sadece izotretinoin kullanan hastalarda %19 iken kombine tedavi alanlarda %7 oranında saptanmıştır. Strauss et al 'un⁹ çalışmasında ise hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta her iki grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. E vitamininin antioksidan özelliğinin yara iyileşmesi üzerine

olumlu etkisi ile burun mukozasındaki kuruma ve buna bağlı gelişebilecek kanamayı azaltmış olabilir

Retinoid kullanımında en sık rastlanan oftalmolojik yan etki, hastaların %30'unda izlenebilen konjonktival kuruluktur İzotretinoinin sistemik kullanımı ile meibomian bezlerinin yapı ve fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler gözlerde kuruluk, blefarit ve konjonktivite neden olabilir İzotretinoin kullanan hastalarda en sık ortaya çıkan göz komplikasyonları blefarokonjonktivit, gözlerin kurumasına bağlı subjektif yakınmalar, bulanık görme ve kontakt lens intoleransı olarak bildirilirken, papilödem, subepitelyal korneal opasiteler, katarakt, gece körlüğü gibi daha ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir Göz yakınmalarının ortaya çıkması durumunda kontakt lenslerin kullanımından vazgeçilir, suni gözyaşı ve topikal antibiyotiklerin kullanımı gerekebilir Gece körlüğü (niktalopi) temelde vitamin A eksikliğinde ortaya çıkan bir tablo olmasına rağmen izotretinoin kullanımı sırasında da retinol dehidrogenazın kompetitif inhibisyonuna bağlı rodopsin sentezinin engellenmesi nedeniyle görülebilir Bu durumda tedavi sonlandırılmalıdır^{61,63-67,101} McElwee et al 'un çalışmasında %40 oranında konjonktivit bildirilmiřtir⁹⁸ Bizim çalışmamızda kombine tedavi alan gruptaki hastalarda gözde kuruluk yakınımında belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatikselsel olarak anlamsızdı Hastaların VAS kullanarak yaptıkları değerlendirme de ise kombine tedavi alan grupta belirgin derecede bir azalma izlendi Strauss et al 'un⁹ çalışmasında ise hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta kombine tedavi alan grupta anlamlı derecede bir artma gözlenmiştir

Diğer mukozalarda kuruluk (üretirit ve vulvit), çok nadir yan etkilerdir.^{61,102} Bizim çalışmamızda bu yakınımında her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi Strauss et al 'un⁹ çalışmasında kombine tedavi alan grupta VAS'ta anlamlılık seviyesine ulaşmayan bir artma varken, ortalama yan etki şiddetinde ise kombine tedavi alan grupta anlamlılık seviyesine ulaşmayan bir azalma izlenmiştir

İzotretinoin kullanan hastaların %67'sinde yüzde kızarıklık görülür Bu yan etki AV'in inflamatuvar bulgularını maskeleyebilir.^{61,63} Bizim çalışmamızda kombine tedavi alan gruptaki hastalarda VAS'ta anlamlı derecede bir azalma olmakla beraber, hekim değerlendirmesinde kombine tedavi alan grupta

anlamlılık derecesine ulaşmayan bir azalma saptandı Strauss et al.'un⁹ çalışmasında kombine tedavi alan grupta ortalama yan etki şiddetinde kombine tedavi alan grupta anlamlılık seviyesine ulaşmayan bir azalma ile VAS'ta anlamlılık seviyesine ulaşmayan bir artma bildirilmiştir

İzotretinoin, el ve ayak parmak uçlarında soyulmaya neden olabilmektedir.^{61 63} McElwee et al. bu yan etkiyi %6 oranında bildirmiştir.⁹⁸ Bizim çalışmamızda hekim değerlendirmesinde kombine tedavi alan grupta azalma istatistiksel olarak anlamlılık derecesine yakın olmakla birlikte her iki grup arasındaki fark anlamsızdı VAS'ta ise kombine tedavi alan grupta anlamlı derecede azalma gözlemlendi. Strauss et al.'un⁹ çalışmasında ise bu yan etki tersine, ortalama yan etki şiddetinde kombine tedavi alanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur VAS'ta da kombine tedavi alanlarda yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı

Saçlarda incelme ve dökülme doza bağımlı bir yan etkidir. Özellikle tedavinin 3-8 haftalarında oluşur ve tedavinin kesilmesinden 6-8 hafta sonra geriler Kalıcı alopesi çok nadirdir Goulden et al. 720 hastanın 2'sinde kalıcı alopesi bildirmiştir^{61 63 103} Ne bizim ne de Strauss et al.'un⁹ çalışmasında bu yakınım için gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir

Halsizlik izotretinoin tedavisi alan hastaların %15'inde görülür⁶¹ Strauss et al.'un⁹ çalışmasında halsizlik yakınımında hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta kombine tedavi alan grupta anlamlılık seviyesine ulaşmayan bir azalma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hekim değerlendirmesinde benzer sonuçlar elde edildi Hastaların VAS kullanarak yaptıkları değerlendirmede ise kombine tedavi alan grupta belirgin bir azalma izlendi

Kemik ve eklem ağrıları hastaların %15'inde görülür. Hastaya ciddi rahatsızlık vermez. Yoğun egzersiz yapanlarda, ağır sporlarla uğraşanlarda veya dans edenlerde bu yan etkiye daha sık rastlanır Serumda kreatinin fosfokinaz düzeyi artabilir Analjezik veya antiinflamatuvar ilaçlarla belirtiler kaybolur.^{61 63} Besa et al.'un⁸ çalışmasında myalji ve artralji, sadece izotretinoin kullanan hastalarda %29 iken kombine tedavi alanlarda %7 oranında saptanmıştır Bizim çalışmamızda hekim değerlendirmesinde kombine tedavi alan grupta, kas ve eklem ağrısı yan etkilerinde belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark

istatistiksel olarak anlamsızdı VAS'ta kombine tedavi alan grupta eklem ağrısı yakınımında anlamlı, kas ağrısı yakınımında ise anlamlılığa yakın azalma saptandı Strauss et al 'un⁹ çalışmasında kas ağrısı yakınımında ortalama yan etki şiddetinde kombine tedavi alan grupta anlamlı derecede artma ile VAS'ta anlamlılığa ulaşmayan azalma bildirilmiştir Eklem ağrısı yakınımında ise Strauss et al⁹ hem ortalama yan etki şiddetinde hem de VAS'ta anlamlılığa ulaşmayan artma izlenmiştir

Retinoidler, serum lipidlerinde değişikliklere neden olur, izotretinoin kullanan hastaların yaklaşık %25'inde hiperkolesterolemi ile beraber trigliseridlerde (LDL'de artma, HDL'de azalma) değişiklik bildirilmiştir Obez hastalarda risk artmaktadır Kolesterol ve trigliseridlerdeki yükselmenin 2-4 haftada normale dönmesi beklenir, ancak kontrolsüz ve ani yükselme bazı hastalarda pankreatite yol açabilir İzotretinoin kullanan hastalarda görülen yüksek LDL/HDL oranı ise iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür İzotretinoinin hiperlipidemik potansiyeli diğer retinoidlere göre daha yüksektir. Ancak daha genç hasta grubunda ve görece daha kısa süreyle kullanıldığı için ciddi sorunlarla genellikle karşılaşmaz^{46.61.63.64}

İzotretinoin kullanımına bağlı hastaların %15'inde transaminazlarda hafif bir yükselme görülür ve tedaviye devam edilmesine rağmen 2-4 hafta içinde normale döner Şiddetli hepatotoksik reaksiyonlar %1'den az oranda oluşmaktadır⁶³⁻⁶⁷

Bizim çalışmamızda da karaciğer fonksiyon testlerinde ve trigliserid, kolesterol seviyelerinde geçici yükselmeler olmakla birlikte, bu değerler açısından her iki grup arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır Besa et al 'un⁸ çalışmasında karaciğer fonksiyon testleri ile serum kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artışın E vitamini alımı ile önlendiği bildirilmiştir Strauss et al 'un⁹ çalışmalarında ise sadece kolesterol düzeylerinde kombine tedavi alanlarda anlamlı azalma gözlenmiştir

Bizim çalışmamızla Strauss et al 'un⁹ çalışması arasında standart izotretinoin tedavisine ek olarak E vitamini alan grup ile sadece izotretinoin kullanan gruplarda ortaya çıkan yan etkiler açısından bazı farklılıklar

gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda kombine tedavi alan hasta grubunda burun kanamasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı. Deri kuruluğu, dudakta kuruma ve çatlama, el ve ayakta soyulma, gözde kuruluk, yüzde kızarıklık, kaşıntı, halsizlik, kas ve eklem ağrısı yan etkilerinde kombine tedavi alan gruptaki hastalarda belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Hastalar yan etkileri kendileri değerlendirdiğinde ise; kombine tedavi alan grupta aşırı susama, deri kuruluğu, dudakta kuruma ve çatlama, eklem ağrısı, gözde kuruluk, halsizlik ve yüzde kızarıklık yakınımalarında belirgin derecede bir azalma izlendi. Oysa Strauss et al 'un⁹ çalışmalarında tedaviye E vitamini eklenmesinin herhangi bir yan etkide azalmaya yol açmadığı bildirilmiştir. Buna karşın Besa et al 'un⁸ çalışmasında da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde yan etkilerde belirgin azalmalar bildirilmiştir. Yine literatürde anektodal şekilde E vitamini kullanılması ile mukokutanöz yan etkilerin azalabileceği bildirilmiştir⁷

SONUÇLAR

1-Çalışmaya alınan 55 hastanın 44'ü (28 bayan, 16 erkek; ortalama yaş±SD, 20.8±3.6) çalışmayı tamamlayarak değerlendirildi

2- Çalışma dışı bırakılan toplam 11 hastanın 2'si tedavi sürecinde gelişen yan etkileri tolere edemedi. Kalan 9 hasta ise kontrollere gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı

3-Hastalar rastgele 2 gruba ayrılarak, 1. gruba (n: 27, 17 bayan, 10 erkek; ortalama yaş±SD, 20.8±3.8) izotretinoin ile birlikte, 800 IU/gün E vitamini verildi. 2. grup (n: 28, 15 bayan, 13 erkek; ortalama yaş±SD, 20.9±3.3) ise sadece izotretinoin kullanıldı

4-E vitamini alan grup ile sadece izotretinoin verilen grup arasında yaş (p=0.57), cinsiyet (p=0.53), hastalık süreleri (p=0.19) ve tedavi öncesi hastalığın şiddeti (M.L.S için p=0.14 ve I.S için p=0.4) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu

5-E vitamini verilen grupta, tedavi öncesi M.L.S değeri (ortalama±SD, 8.4±1.7) iken, tedavi süresince azalma göstererek tedavi sonunda 1.4±0.7 olarak saptandı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası ortalama M.L.S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.001)

6-E vitamini verilmeyen grupta, tedavi öncesi M.L.S değeri (ortalama±SD, 9.2±1.8) iken, tedavi süresince azalma göstererek tedavi sonunda 1.1±0.5 olarak saptandı. Tedavi öncesi-tedavi sonrası ortalama M.L.S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p<0.001)

7-E vitamini verilen grupta, tedavi öncesi I.S değeri (ortalama±SD) 2.6±0.6 iken, tedavi sonunda 1.0±0.0 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama I.S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı (p<0.001)

8-E vitamini verilmeyen grupta, tedavi öncesi I.S değeri (ortalama±SD) 2.8±0.7 iken, tedavi sonunda 1.0±0.0 olarak saptandı. Tedavi öncesi-tedavi sonrası ortalama I.S değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma saptandı (p<0.001)

9-Çalışma grupları tedavi öncesi dönemdeki lezyonları yönünden karşılaştırıldığında, püstül ve komedon sayısı sadece izotretinoin tedavisi alan

AV'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olarak saptandı ($p<0,05$) Diğer lezyonlarda gruplar arasında belirgin bir fark gözlenmedi

10-Tedavi ile birlikte elemanter lezyonlarda gözlenen değişiklikler her iki grup için değerlendirildiğinde, 1. ve 2. aylardaki papül ve püstül sayısı, sadece izotretinoin tedavisi alan AV'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p\leq 0,05$) Tedavinin 5 ayındaki komedon sayısı sadece izotretinoin tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$)

11-E vitamini alan grup ile sadece izotretinoin verilen grup arasında hematolojik yan etkiler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$)

12-Hekim değerlendirmesinde kombine tedavi alan hasta grubunda burun kanamasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı Deri kuruluğu, dudakta kuruma ve çatlama, el ve ayakta soyulma, gözde kuruluk, yüzde kızarıklık, kaşıntı, halsizlik, kas ve eklem ağrısı yan etkilerinde kombine tedavi alan gruptaki hastalarda belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı

13-Hastalar yan etkileri kendileri değerlendirdiğinde ise; kombine tedavi alan grupta aşırı susama, deri kuruluğu, dudakta kuruma ve çatlama, eklem ağrısı, gözde kuruluk, halsizlik ve yüzde kızarıklık yakınımalarında belirgin derecede bir azalma izlendi.

ÖZET

İzotretinoin şiddetli AV'de yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. İlacın bilinen yan etkileri birçok olguda kullanımını sınırlamaktadır. Bu çalışma, AV nedeniyle izotretinoin tedavisi alan hastalarda gelişen yan etkilerin azaltılmasında E vitamininin etkili olup olmadığını araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Çalışmaya; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Leeds düzeltilmiş akne derecelendirme sistemine göre akne şiddet skoru 4'ün üzerinde olan ya da FDA total skoru II (orta) ve III-IV (şiddetli) olan AV tanılı toplam 55 hasta (32 bayan, 23 erkek; ortalama yaş±SD, 20 8±3 6) alındı. Hastalar rastgele 2 gruba ayrılarak, 1. gruba izotretinoin ile birlikte, 800 IU/gün E vitamini verildi. 2. grup ise sadece izotretinoin kullanmıştır. Her iki grup için de izotretinoin dozu 0,5-1 mg/kg/gün olup, tedaviye 20 hafta boyunca devam edildi. Tedavi süresince ortaya çıkan yan etkiler aynı hekim tarafından aylık olarak 0-3 arasında skorlandırıldı (0: belirgin bir yakınım yok, 1: hafif derecede, 2: orta derecede ve 3: şiddetli derecede yakınım var). Ayrıca yan etkiler hasta tarafından görsel analog derecelendirme (VAS) kullanılarak 0-10 arası değerlendirildi (0: yan etki yok, 10: çok şiddetli yan etki var).

Çalışma sonucunda toplam 44 hasta (28 bayan, 16 erkek; ortalama yaş±SD, 20 8±3 7) değerlendirilmeye alınabildi. Çalışmamızda yan etkilerin hekim tarafından değerlendirilmesi sonucunda kombine tedavi alan hasta grubunda burun kanamasında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0.05$). Deri kuruluğu, dudakta kuruma ve çatlama, el ve ayakta soyulma, gözde kuruluk, yüzde kızarıklık, kaşıntı, halsizlik, kas ve eklem ağrısı yan etkilerinde kombine tedavi alan gruptaki hastalarda belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Hasta tarafından VAS kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda ise; kombine tedavi alan grupta aşırı susama, deri kuruluğu, dudakta kuruma ve çatlama, eklem ağrısı, gözde kuruluk, halsizlik ve yüzde kızarıklık yakınımalarında belirgin derecede bir azalma izlendi ($p<0.05$).

Sonuçlarımız; E vitamininin izotretinoin tedavisine eklenmesi ile deri ve mukozalarda ortaya çıkan yan etkilerin bir bölümünün azaldığına ve hastaların tedaviyi daha iyi tolere ettiğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of the sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw Hill,1999; p:769-84.
- 2-Cunliffe WJ, Simpson NB Disorders of the sebaceous glands In: Rook AJ, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed, Oxford: Blackwell Science, 1998;p:1927-84
- 3-Kaminer MS, Gilchrest BA The many faces of acne J Am Acad Dermatol 1995;32:S6-14.
- 4-Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Morrison JA, Elder N. Acne vulgaris in early adolescent boys: correlations with pubertal maturation and age. *Arch Dermatol* 1991;127:210-6.
- 5-Koo J. The psychosocial impact of acne: Patients' perceptions. *J Am Acad dermatol* 1995;32:S26-30
- 6-Layton AM, Seukeran D, Cunliffe WJ. Scarred for life? *Dermatology* 1997;195:15-21.
- 7-Salasche SJ, Lebwohl M Clinical pearl: vitamin E (alpha-tocopherol), 800 IU daily, may reduce retinoid toxicity J Am Acad Dermatol 1999;4:260
- 8-Besa EC, Abrahm JL, Bartholomew MJ, Hyzinski M, Nowell PC Treatment with 13-cis-retinoic acid in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and decreased toxicity with addition of alpha-tocopherol. *Am J Med* 1990;89:739-47.
- 9-Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, Koo JY, Leyden JJ, Lucky A, et al Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: a randomized trial J Am Acad Dermatol 2000;43:777-84.
- 10-Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S15-25.
- 11-Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S1-37
- 12-Voorhees JJ, Wilkins JW Jr, Hayes E Nodulocystic acne as a phenotypic feature of the XYY genotype: report of 5 cases, review of all known XYY.

- subjects with severe acne, and discussion of XYY cytodiagnosis. *Br J Dermatol* 1972;105:913-19
- 13-Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997;136:66-70.
- 14-Steward ME, Downing DT, Cook CS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol* 1992;128:1345-8
- 15-Thiboutot DM, Lookingbill DP. Acne: Acute or chronic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S2-5
- 16-Pye RJ, Meyrick G, Pye MJ, et al. Effect of oral contraceptives on sebum excretion rate. *Br Med J* 1977;2:1581-2.
- 17-Miller JA, Wojnarowska FT, Dowd PM, Ashton RE, O'Brien TJ, Griffiths WAD, et al. Antiandrogen treatment in women with acne: a controlled trial. *Br J Dermatol* 1986;114:705-16
- 18-Hay JB, Hodgins MB. Metabolism of androgens by human skin in acne. *Br J Dermatol* 1974;91:123-33
- 19-Lookingbill DP, Horton R, Demers LM, Egan N, Marks JG, Santen RJ. Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:481-7
- 20-Carmine E, Lobo RA. Evidence for increased androsteron metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1111-4
- 21-Strauss JS, Pochi PE. Intracutaneous injection of sebum and comedones: histological observations. *Arch Dermatol* 1965;92:443-56.
- 22-Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S31-41.
- 23-Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. *Br J Dermatol* 1996;134:247-56.
- 24-Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:221-5.

- 25-Thiboutot DM, Harris G, Iles V, Cimisi G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5-alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995;105:209-14
- 26-Ingham E, Eady EA, Goodwin CE. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992;98:895-901.
- 27-Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998;196:32-7
- 28-Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988;118:651-9
- 29-Gollnick HPM, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis-related treatment of acne. *J Dermatol* 1991;18:489-99
- 30-Cunliffe WJ. The sebaceous gland and acne—40 years on. *Dermatology* 1998;196:9-15
- 31-Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001;34:29-40
- 32-Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the sebaceous glands. *Dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000:1051-81.
- 33-Allen BS, Smith G. Various parametres for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982;118:23-5.
- 34-Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1984;111:83-92.
- 35-O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat* 1998;9: 215-20
- 36-Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George S A , Coutts I, Roseeuw DI et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:218-26
- 37-Healy E, Simpson N. Acne vulgaris. *Br Med J* 1994;308:831-42.

- 38-Leyden JJ. A review of the combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S200-10
- 39-Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:590-5.
- 40-Eady EA, Farmery MR, Ross II, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994;133:331-6
- 41-Packman AM, Brown RH, Dunlap FE, Kraus SJ, Webster GF. Treatment of acne vulgaris: combination of 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide in a gel compared to clindamycin phosphate lotion. *Int J Dermatol* 1996;35:209-14
- 42-Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:51-5.
- 43-Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:43-9.
- 44-Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:57-61
- 45-Faure M, Drapier-Faure E. Les traitements hormonaux. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:142-7.
- 46-Peck LG, DiGiovanna JJ. The Retinoids. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw Hill, 1999:2810-20
- 47-Kligman AM. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology. A retrospective and prospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S1-7.
- 48-Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: Fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol* 2003;30:355-80
- 49-Chandraratna RA. Tazarotene-first of a new generation of receptor-selective retinoids. *Br J Dermatol* 1996;135:18.
- 50-Bickers DR, Saurat JH. Isotretinoin: A state-of-the-art conference. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S125-8.

- 51-Blaner WS Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S129-35.
- 52-Petkovich MP. Retinoic acid metabolism *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S136-42.
- 53-Förmä H Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S143-9
- 54-Cooper AJ Treatment of acne with isotretinoin: Recommendations based on Australian experience *Australas J Dermatol* 2003;44:97-105.
- 55-Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: Personal observations *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S45-9
- 56-Layton AM. Long-term safety and efficacy of oral isotretinoin in less severe acne *Retinoids Today and Tomorrow* 1996;43:6-7.
- 57-Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris *Dermatology* 1995;190:284-7.
- 58-Layton AM. Acne scarring-reviewing the need for early treatment of acne *J Dermatol Treat* 2000;11:3-6.
- 59-Cunliffe WJ, van de Kerckhof PCM, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al Roaccutane treatment guidelines: Results of an international survey *Dermatology* 1997;194:351-7.
- 60-Cunliffe WJ, Layton AM. Oral isotretinoin: Patient selection and management. *J Dermatol Treat* 1993;4:S10-5
- 61-Ellis CN, Krach KJ Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S150-7.
- 62-Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S2-7
- 63-McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S188-4.
- 64-Meigel WN How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997;195:22-8.
- 65-Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis* 1984;33:484-6.
- 66-Saurat JH Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S23-8

- 67-Seukeran DC, Cunliffe WJ Oral isotretinoin is not associated with increased side-effects when prescribed to patients with less severe acne. *J Dermatol Treat* 1998;9:211-3.
- 68-Clark S, Cunliffe WJ. Acne flare and isotretinoin- incidence and treatment *Br J Dermatol* 1995;133:26
- 69-Jansen T, Plewig G Acne fulminans *Int J Dermatol* 1998;37:254-7. Silverman AK, Ellis CN, Voorhees JJ
- 70-Heinz N Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S183-7.
- 71-Brecher AR, Seth JO Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
- 72-Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 1995;55:165-8.
- 73-Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide *Arch Dermatol* 2000;136:1231-6.
- 74-Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: Is there a causal link? *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S168-75.
- 75-DiGiovanna JJ Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S176-82.
- 76-Bendich A, Machlin LJ Safety of oral intake of vitamin E *Am J Clin Nutr* 1988;48:612-9
- 77-Keller KL, Fenske NA Uses of vitamins A, C and E and related compounds in dermatology A review. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:611-25
- 78-Tanaka H, Okada T, Konishi H, Tsuji T The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human dermal fibroblasts *Arch Dermatol Res* 1993;285:352-5.
- 79-Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G Vitamin E added silicone gel sheets for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Int J Dermatol* 1995;34:506
- 80-Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, et al. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation *Arch Dermatol* 1994;130:1257-61

- 81-Martin A. The use of antioxidants in healing. *Dermatol Surg* 1996;22:156-60
- 82-Haliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet* 2000;355:1179-80.
- 83-Jenkins M, Alexander JW, MacMillan BG, et al. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative scar formation following reconstructive surgery. *J Burn Care Rehabil* 1986;7:309.
- 84-Kappus H, Diplock AT. Tolerance and safety of vitamin E. A toxicological position report. *Free Radic Biol Med* 1992;13:55-74
- 85-Cunliffe WJ. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:591-9
- 86-Cunliffe WJ, Norris JF. Isotretinoin--an explanation for its long-term benefit. *Dermatologica* 1987;175:133-7.
- 87-Jones DH, Cunliffe WJ. Remission rates in acne patients treated with various doses of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *Br J Dermatol* 1984;111:123-5
- 88-Leyden JJ. Retinoids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:164-8
- 89-Harms M. Isotretinoin: 10 years on. *Dermatology* 1993;186:81-2
- 90-Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: A safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6
- 91-Layton AM, Stainfort JM, Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat* 1993;4:S2-5.
- 92-Lehucher CD, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practise: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123-8.
- 93-James M. Isotretinoin for severe acne. *Lancet*. 1996;347:1749-50
- 94-Strauss JS. Update on acne. *Prim Care* 1987;14:167-76.
- 95-Wiegand UW, Ruby CC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:S8-12.
- 96-Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse effects. *J Cutan Med Surg* 2000;4:66-70
- 97-McElwee NE, Schumacher MC, Johnson SC, Welr TW, Greene SL, Scotvold MJ, et al. An observational study of isotretinoin recipients treated for acne in a health maintenance organization. *Arch Dermatol* 1991;127:341-6
- 98-Bettoli V, Tosti A, Varotti C. Nummular eczema during isotretinoin treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:617

99-Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment. *Br J Dermatol* 1988;118:703-6

100-Azurdia RM, Sharpe GR. Isotretinoin treatment for acne vulgaris and its cutaneous and ocular side-effects. *Br J Dermatol* 1999;141:947-52

101-Edwards S, Sommex C. Urethritis associated with isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol* 1997;77:330

102-Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;131:360-3