



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
TIRNAK DEĞİŞİKLİKLERİ**

Dr. Dilek YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
TIRNAK DEĞİŞİKLİKLERİ

Dr. Dilek YİĞİT

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Nermin KARAOSMANOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her konuda yardımcı olan, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nermin Karaosmanoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgilerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. H. Meral Ekşioğlu'na çok teşekkür ederim. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim. Klinikte her daim gülmemi sağlayan, asistanlığın bana kazandırdığı iki dost Fadime Ünal ve Mert Aydoğan'a, hayat motivasyonu ve neşesiyle büyük destekçim Büşra Eke'ye, her zaman yanımda olan, daimi ve can dostum Damla Yalçinkaya Öner'e çok teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her daim bana destek olan büyük emekçiler canım anneme, babama ve kardeşim Didem'e sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | iv |
| TABLO LİSTESİ..... | v |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | vi |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT..... | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. AKNE VULGARİS..... | 3 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.2. Etyoloji ve Patogenez..... | 3 |
| 2.1.3. Klinik Özellikleri | 4 |
| 2.1.4. Tedavi..... | 5 |
| 2.1.4.1. Topikal tedaviler | 5 |
| 2.1.4.2. Sistemik tedaviler..... | 5 |
| 2.2. İZOTRETİNOİN | 6 |
| 2.2.1. Farmakokinetiği | 7 |
| 2.2.2. Etki Mekanizması..... | 7 |
| 2.2.3. Endikasyonları..... | 8 |
| 2.2.4. Kontrendikasyonları ve İlaç Etkileşimleri | 8 |
| 2.2.5. Uygulama Dozu | 8 |
| 2.2.6. Yan Etkiler | 9 |
| 2.2.7. İzlem..... | 10 |
| 2.3. İZOTRETİNOİN VE TIRNAK DEĞİŞİKLİKLERİ | 11 |
| 2.3.1. Tırnak Anatomisi | 11 |
| 2.3.2. Tırnak Değişiklikleri | 11 |
| 2.3.2.1. Kırılğan tırnak..... | 12 |
| 2.3.2.2. Paronişi ve granülasyon dokusu..... | 12 |
| 2.3.2.3. Beau çizgileri | 13 |

| | |
|---|----|
| 2.3.2.4. Onikomadezis | 13 |
| 2.3.2.5. Elkoniksis..... | 13 |
| 2.3.2.6. Lökonişi | 14 |
| 2.3.2.7. Median tırnak distrofisi..... | 15 |
| 2.3.2.8. Onikoliz..... | 15 |
| 2.3.2.9. Piyojenik granülom..... | 15 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 17 |
| 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... | 18 |
| 4. BULGULAR..... | 19 |
| 5. TARTIŞMA | 32 |
| 6. SONUÇ | 45 |
| 7. KAYNAKLAR | 46 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 54 |
| 9. EKLER..... | 55 |
| EK 1: ETİK KURUL ONAYI..... | 55 |
| EK 2: HASTA TAKİP FORMU | 59 |
| EK 3: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3) | 60 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------------|--|
| AAD | : American Academy of Dermatology (Amerikan Dermatoloji Akademisi) |
| ALT | : Alanin aminotransferaz |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| at-RA | : All-trans-retinoik asit |
| BPO | : Benzoil peroksit |
| <i>C. acnes</i> | : <i>Cutibacterium acnes</i> |
| CK | : Kreatin kinaz |
| CRABP | : Sitosolik retinoik asit bağlayıcı protein |
| CRBP | : Hücresel retinol bağlayıcı protein |
| EAGG | : European ADHD Guideline Group (Avrupa ADHA Kılavuz Grubu) |
| EGFR | : Epidermal growth factor receptor (Epidermal büyüme faktörü reseptörü) |
| FDA | : U.S. Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) |
| LDL | : Low-density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein) |
| MMP | : Matriks metalloproteinaz |
| PG | : Piyojenik granülom |
| RAR | : Retinoik asit reseptörü |
| RBP | : Retinol bağlayıcı protein |
| RXR | : Retinoid X reseptörü |
| TLR | : Toll-like receptor (Toll benzeri reseptör) |
| TNF | : Tümör nekroz faktörü |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Hasta grubuna ilişkin genel bilgiler..... | 20 |
| Tablo 2. Hasta grubunun 3. ve 6. ay bilgileri | 21 |
| Tablo 3. Kontrol grubuna ilişkin genel bilgiler | 22 |
| Tablo 4. Kontrol grubunun 3. ve 6. ay bilgileri | 23 |
| Tablo 5. Hasta grupta tırnak değişikliği görülme durumuna göre tedavi süresi ve total kümülatif doz değerlendirilmesi..... | 25 |
| Tablo 6. Hasta grubunda toplam ilaç dozu ile tırnak bulgusunun başlangıç ayı ve tırnak değişikliğinin toplam süresi ilişkisi..... | 27 |
| Tablo 7. Hasta grubunda tırnakların iyileşme durumu | 27 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Şekil 1. | Hasta grubunda tırnak bulgusu görülme oranı | 19 |
| Şekil 2. | Hasta grubunda görülen tırnak bulguları | 20 |
| Şekil 3. | Kontrol grubunda tırnak bulgusu görülme oranı | 22 |
| Şekil 4. | Kontrol grubunda görülen tırnak bulguları..... | 22 |
| Şekil 5. | Gruplara göre tırnak bulgusu görülme oranları | 24 |
| Şekil 6. | Gruplara göre 3.ve 6.ayda tırnak bulgusu görülme oranları..... | 25 |
| Şekil 7. | Hasta grubunda tırnak bulgusunun başlangıç ayı-toplam kümülatif doz korelasyon grafiği..... | 26 |
| Şekil 8. | Hasta grubunda toplam süre ile total kümülatif doz korelasyon grafiği.... | 26 |
| Şekil 9. | (A) Sağ el 2.ve 3.parmak tırnaklarında onikoşizi, (B) Hastanın onikoskopik görüntüsü | 28 |
| Şekil 10. | Bilateral el başparmak tırnaklarında median tırnak distrofisi | 29 |
| Şekil 11. | Sol el 2.- 3. ve sağ el 2.-3.-4. parmak tırnaklarında onikoliz | 30 |
| Şekil 12. | Sağ el 2-4-5. parmak tırnaklarında lökonişi ve onikoskopik görüntüleri.. | 30 |
| Şekil 13. | Sağ el 4.parmak tırnağında piyojenik granülom ve eşlik eden paronişi.... | 31 |
| Şekil 14. | (A) Sağ ayak 1.ve 2. parmak ve sol ayak 1.parmak tırnağında kronik paronişi ve granülasyon dokusu, (B) Sağ ayak 2.parmak tırnağındaki granülasyon dokusunun onikoskopisi..... | 31 |

ÖZET

YİĞİT, D. Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Tırnak Değişiklikleri. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Amaç: Bu çalışmada sistemik izotretinoin kullanımına sekonder gelişebilecek tırnak değişikliklerinin tanımlanması ve oluşabilecek tırnak bulgularının yönetimini sağlayarak tedaviye uyumun artırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01/01/2020- 01/12/2022 tarihleri arasında akne vulgaris tanısıyla sistemik izotretinoin tedavisi başlanan 100 hasta ve akne vulgaris tanısıyla topikal retinoid içeren preparatlar hariç topikal akne tedavisi alan 100 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve toplam tedavi süresi, her ay kullanılan toplam doz, tırnak değişikliğinin varlığı, tipi, başlangıç ayı ve devam etme süresi, tedavi bitiminde tırnak bulgusu iyileşmeyenlerin tedavi sonrası 3.ay ve 6.ayda durumu kaydedilip karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 34 kişide tırnak değişikliği görüldü. Tırnak değişikliklerinin %55.9'u onikoşizi, %11.8'i lökonişi, %8.8'i onikoreksis, %5.9'u median tırnak distrofisi, %5.9'u piyojenik granülom, %5.9'unda kronik paronişi ve granülasyon dokusu ve birer olguda (%2.9) onikoliz ve Beau çizgisi olarak belirlendi. Hasta grubunda saptanan tırnak değişikliği oranı (%34), kontrol grubundaki orandan (%11) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.001). Hasta grubunda en yüksek oranda saptanan tırnak değişikliği olan onikoşizi görülme oranı (%55.9) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.001). Hasta grubunda 3.ayda ve 6.ayda saptanan tırnak değişikliği oranı (%20 ve %31), kontrol grubundaki orandan (%7 ve %7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.013 ve p:0.001). Hasta grubunda tırnak değişikliği görülen ve görülmeyen olgular arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Tırnak değişikliği görülenlerin total kümülatif dozu, değişiklik görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.043). Total kümülatif dozu yüksek olan

hastalarda saptanan tırnak değişikliklerinin gerileme süresi de daha fazlaydı (p:0.049).

Sonuç: İzotretinoin en sık onikoşizi olmak üzere tırnak değişikliği oluşumunu anlamlı düzeyde artırmaktadır. Oluşan tırnak değişiklikleri tedavi süresinden bağımsız, ancak kümülatif dozla direkt ilişkilidir. İzotretinoinin neden olduğu tırnak bulguları tamamen geriye dönüşlüdür.

Anahtar kelimeler: İzotretinoin, kümülatif doz, onikoşizi, tırnak



ABSTRACT

**YIGIT, D. Nail Changes in Patients Receiving Systemic Isotretinoin Therapy.
The Republic of Turkey, Health Sciences University Ankara Health Training
and Research Center, Department of Dermatology and Venerology,
Specialization Thesis, Ankara, 2023**

Aim: In this study, we aimed to identify nail changes that may develop secondary to systemic isotretinoin and to increase compliance with treatment by providing management of nail abnormalities.

Materials and Methods: A total of 200 patients diagnosed with acne vulgaris were included in the study between 01/01/2020 - 01/12/2022, including 100 patients who started systemic isotretinoin treatment and 100 control patients who received topical acne treatment, excluding preparations containing topical retinoids. The patients age, gender, treatment duration, total doses per month, nail changes and the month of treatment were recorded. Patients with persistent nail changes were followed and compared at 3rd and 6th month after treatment.

Results: A total of 34 patients had nail changes in the patient group. These changes included onychoschizia (55.9%), leukonychia (11.8%), onychorexis (8.8%), median nail dystrophy (5.9%), pyogenic granulomas (5.9%), chronic paronychia and granulation tissue (5.9%), onycholysis (2.9%) and Beau's line (2.9%). The rate of nail changes in the patient group was significantly higher than the control group (34% vs 11%, $p:0.001$). The incidence of onychoschizia, which is the most common nail change in the patient group (55.9%), was significantly higher than the control group ($p:0.001$). The rate of nail changes detected at the 3rd and 6th months in the patient group (20% and 31%) were significantly higher than the control group (7% and 7%) ($p:0.013$ and $p:0.001$, respectively). There was no statistically significant difference in terms of treatment duration between the patients with and without nail changes. The total cumulative dose was significantly higher in patients with nail changes ($p:0.043$). Also, the regression of nail changes was slower in patients receiving higher cumulative doses ($p:0.049$).

Conclusion: Isotretinoin increases the risk of nail changes, the most common being onychoschizia. The risk of developing nail changes has no association with treatment duration; however, it is associated with the total cumulative dose. Nail findings induced-by isotretinoin are completely reversible.

Keywords: Isotretinoin, cumulative dose, onychoschizia, nail



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris; komedon, papül, püstül, nodül ve/veya kistler şeklinde prezente olan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle ergenleri ve genç erişkinleri etkileyen akne, hastalarda ciddi psikososyal problemlere neden olabilir (1). Akne etyopatogenezi multifaktöriyel süreçlere bağlı olarak gelişir. Androjenler, sebum üretiminde artış, foliküler epitelde anormal dökülme, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) kolonizasyonunda anormallikler, bunlara sekonder ortaya çıkan enflamatuvar süreçler ve yolaklar etyopatogenezin yapıtaşlarını oluşturur.

Aknede lezyonun komedonel ve/veya enflamatuvar komponentine, şiddetine ve lokalizasyonuna göre uygun tedavi seçilmelidir (2, 3). Genel anlamda komedojenik aknede topikal retinoidler birinci basamakta önerilirken; enflamatuvar aknede hafiften şiddetliye doğru birinci basamak tedavi, topikal tedavilerle başlayıp, sistemik antibiyotikler, izotretinoin ve gereği halinde hormonal tedaviler olarak sıralanabilir. İzotretinoin konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen akne vulgaris, şiddetli papülopüstüler ve nodülökistik akne ile skarlaşma eğilimi olan akne lezyonlarında sıklıkla kullanılan bir A vitamini (retinol) analogudur (4). 1982 yılından beri kullanımda olan ve aknenin yanı sıra rozasea, seboreik dermatit, dissekan selülit gibi birçok akne dışı endikasyonda da yeri olan izotretinoinin yararları kadar yan etkileri de uzun yıllar tartışılmıştır. En sık mukokutanöz yan etkiler olmak üzere oftalmolojik, teratojenik, laboratuvar, nöromuskuler, psikiyatrik ve gastrointestinal birçok advers etkisi bulunmaktadır (5).

Sistemik izotretinoin kullanımına sekonder gelişen mukokutanöz yan etkilerle ilgili birçok çalışma olmasına karşın tırnak değişiklikleri ile ilgili sadece vaka raporlarından oluşan yayınlar mevcuttur. Bildirilen vaka raporlarında oral izotretinoin tedavisinin neden olduğu tırnak değişiklikleri arasında kırılğan tırnak, median tırnak distrofisi, elkoniksis, onikoliz, paronişi, piyojenik granülom (PG), aşırı granülasyon dokusu ve transvers lökonişi yer almaktadır. İzotretinoin tırnaklarda çeşitli bulgular yaratmakla birlikte ilacın tırnak plağını ve yatağını etkileme mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (6, 7).

Tırnaklarda oluşan değişiklikler hastalarda fonksiyonel, kozmetik ve psikolojik sorunlara yol açarak tedavi sürecine uyumu zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada sistemik izotretinoin tedavisi alan hastalarda oluşan tırnak değişikliklerini tanımlamak, gereken durumlarda uygun müdahalelerde bulunmak ve hastaları tedavi başlangıcında bu riskler açısından bilgilendirerek tedaviye uyumu artırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

2.1.1. Epidemiyoloji

Akne vulgaris dünya nüfusunun yaklaşık %9.4'ünü etkileyerek ciddi bir hastalık yükü oluşturur (8). Kadınlarda ve erkeklerde cinsiyet dağılımı olarak benzer sıklıkta görülmektedir. Akne neonatal dönemden erişkinliğe kadar her dönemde karşımıza çıkabilmekle beraber sıklıkla ergenlik çağındaki bireylerde görülür (9). Akne vulgarisin prevalansı ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir. Türkiye'den yayınlanan bir çalışmada prevalans %60,7 olarak raporlanmıştır (10).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Akne pilosebace üniteyi hedef alan birçok farklı faktörün bir bileşimi olarak ortaya çıkar. Temel olarak anormal artmış foliküler keratinizasyon, sebum üretimi ve bileşiminde değişiklikler, *C. acnes* kolonizasyonunda artış ve enflamasyon üzerinde durulmaktadır (11).

Tüm akne formlarının başlangıç lezyonu olan mikrokomedon foliküler hiperkeratinizasyon sonucu ortaya çıkar. Mikrokomedonlar komedonal ve enflamatuvar akne lezyonlarının öncülüdür. Komedogenez; androjenler, bakteriyel kolonizasyon, kimyasallar, ısı gibi çeşitli nedenlere bağlı oluşan duktal keratinositlerin farklılaşma bozuklukları, artmış kohezyonları ve hiperproliferasyonu sonucu hiperkeratotik tıkaç oluşumuyla ortaya çıkar (2).

Yağ bezlerinde yer alan sebositler trigliserit, skualen, kolesterol, linoleik asit gibi lipit ürünleri içeren sebum üretiminden sorumlu başlıca hücrelerdir. Sebumun içeriği kişiden kişiye farklılık göstermez ancak akneli kişilerde sebum daha fazla üretilmektedir. Dolayısıyla sebum miktarındaki artış akne oluşumuna neden olan patogenezde önemlidir (11).

C. acnes sebace foliküllerde baskın olarak bulunan gram pozitif, hareketsiz ve basil yapıda fırsatçı bir patojendir. Sağlıklı kişilerde cildi patojenlere karşı savunma mekanizmalarından biridir. *C. acnes* miktarıyla akne şiddeti arasında ilişki

saptanmamış; akneyle ilişkili farklı *C. acnes* alt kümeleri tanımlanmış, bunun yanı sıra *C. acnes*'lerin birbirinden farklı enflamatuvar yanıtlar ve virülans faktörler aracılığıyla akneye neden olabileceği gösterilmiştir (12).

Komedonal folikül duvarının sebum, keratin ve bakteri birikimi sonucu rüptürü enflamatuvar süreci başlatan ana olaydır. Rüptür sonrası ilk gün enflamasyona lenfositler hakimken, sonraki 48 saat içinde nötrofiller baskın hücre olarak karşımıza çıkar (13). Akneli hastalarda perifoliküler alanda artan interlökin-1'in akne oluşumu için temel sitokin olduğu düşünülmektedir (14). *C. acnes* de çeşitli enzimlerle, sitokinlerle ve kompleman aracılığıyla enflamatuvar yolağa katkı sağlar (15).

2.1.3. Klinik Özellikleri

Akne vulgaris sıklıkla yüz, sırt, göğüs, omuz ve kolların proksimal bölgeleri gibi pilosebace bez yoğunluğunun fazla olduğu alanlarda görülür (16). Lezyonları genel olarak komedonal ve enflamatuvar (non-komedonal) olmak üzere iki ana başlık altında toplanır. Akne vulgarisin hem komedonal hem de non-komedonal tüm lezyonları mikrokomedonlardan köken alır (2). Lezyonlar tek tip olarak bulunabileceği gibi bir arada da görülebilirler.

Komedonal tipte lezyonlar açık ve kapalı komedonları içerir. Kapalı komedonlar beyazımsı-sarımsı, eritemli veya deri renginde olabilen 1 mm çapından küçük papüllerdir. Açık komedonlar ise lipid oksidasyonu ve melanin birikimi nedeniyle kahverengi-siyah renkli, foliküler açıklığı olan papüller şeklinde görülür. Enflamatuvar lezyonlar papül, püstül, nodül ve/veya kistlerle karakterizedir. Papüller 5 mm çapından küçük deriden hafif kabarık lezyonlardır. Püstüller steril pü içerir, 5 mm'den küçüktür ve sarımsı-beyaz renklidir. Nodüller çapı 5 mm'den büyük, papül ve püstüllere göre daha enflame olan, eritemli veya beyazımsı-sarı renkli görünen lezyonlardır. Kistler ise nodüllere göre daha derin yerleşime sahiptir, çok ağırlı ve endüredir (16).

Akne vulgarisin tanısı için detaylı anamnez ve muayene genellikle yeterlidir. Rutinde laboratuvar testlere ve histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmaz ancak

şüphelenilen durumlarda ayırıcı tanıları dışlamak için bu tetkiklerden faydalanılabilir.

Aknenin şiddeti, süresi, genetik faktörler gibi durumlara bağlı olarak genellikle non-komedonal lezyonlar sonrası sıklıkla yüzde olmak üzere skar dokusu gelişebilir. Akne skarları ice pick, boxcar, hipertrofik ve rolling olarak sınıflandırılabilir. Skarların yanı sıra akne sonrası kalıcı eritem, hipopigmentasyon ve anetoderma gelişebilir (17, 18).

Akne şiddeti ve tedavisi için standart bir sınıflandırma sistemi yoktur. European ADHD Guideline Group (EAGG) akneyi komedonal akne, hafif-orta papülopüstüler akne, şiddetli papülopüstüler-orta derecede nodüler akne ve şiddetli nodüler akne-akne konglobata olarak dört gruba ayırır ve bu gruplara göre tedavi seçenekleri önerir (19).

2.1.4. Tedavi

Patogeneze yönelik hiperkeratinizasyonu, enflamasyonu, *C. acnes* kolonizasyonunu ve sebum miktarını azaltan çeşitli topikal, sistemik ve yardımcı tedaviler mevcuttur.

2.1.4.1. Topikal tedaviler

Monoterapi olarak komedonal ve hafif-orta papülopüstüler akne de tercih edilen topikal tedaviler ayrıca kombinasyon tedavisi olarak şiddetli papülopüstüler akne, nodüler akne ve konglobat akne de kullanılabilir (19). Topikal retinoidler, benzoil peroksit (BPO), topikal antibiyotikler (eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve nadifloksasin), azelaik asit, dapson ve sodyum sülfasetamid akne tedavisinde tercih edilebilecek topikal ajanlardır (3, 20, 21).

2.1.4.2. Sistemik tedaviler

Oral antibiyotikler tüm enflamatuvar akne tiplerinde ve şiddetinde kullanılabilirken komedonal akne de tercih edilmez (19). Sıklıkla kullanılanlar tetrasiklinler, makrolidler, trimetoprim-sulfometoksazol ve florokinolonlardır (4, 22). Bu ajanlar antibakteriyel özelliğe sahiptir, ayrıca tetrasiklinler ve makrolidlerin

antiinflamatuar etkileri de vardır (22). Şiddetli papülopüstüler ve nodülokistik aknede, skarlaşma eğilimi olan lezyonlarda izotretinoin sıklıkla tercih edilen sistemik bir retinoiddir (4, 23, 24). Kadınlarda akne tedavisinde alternatif bir yöntem hormonal tedavilerdir. Oral kontraseptifler, spironolakton, flutamid, siproteron asetat, finasterid seçilmiş hastalarda akne tedavisinde kullanılacak hormonal terapilere örnek olarak verilebilir (25, 26).

2.2. İZOTRETİNOİN

Retinoidler doğal ve sentetik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Diyetle alınan A vitamini vücutta retinol, retinal ve retinoik asit olmak üzere birbirine dönüşebilen üç ana doğal retinoid formunda bulunur. A vitamini veya retinol türevi olan sentetik retinoidler ise dört kuşağa ayrılır (27). Retinol, retinal, tretinoin (all-trans-retinoik asit: at-RA), izotretinoin (13-cis-retinoik asit) ve alitretinoin birinci kuşak aromatik olmayan retinoidler grubunda yer alır. İkinci kuşak (monoaromatik) retinoidler etretinat ve asitretin, üçüncü kuşak (poliaromatik) retinoidler tazaroten, adapalen, oral ve topikal beksaroten, dördüncü kuşak retinoidler ise trifaroteni içerir (27-29).

Retinoid bağlayıcı proteinler ve retinoid nükleer reseptörler olmak üzere retinoidlere bağlanan ve etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayan iki ana reseptör sınıfı mevcuttur (30). Retinoid bağlayıcı proteinler; plazma retinol bağlayıcı protein (RBP 4), interstisyel retinol bağlayıcı protein (RBP 3) ve hücrel retinol bağlayıcı proteinlerden (CRBP'ler) oluşur (29). İzotretinoin ve at-RA fizyolojik olarak birbirine dönüşen iki izomerdir. Vücutta baskın retinoik asit formu at-RA iken, izotretinoine izomerleşen kısım düşük miktardadır. Nükleer reseptörlere bağlanan biyolojik olarak aktif ligand at-RA'dır (31). Retinoik aside özgü bir CRBP olan sitozolik retinoik asit bağlayıcı protein (CRABP) at-RA'yı hücre çekirdeğine taşıyan bir hücre içi taşıyıcıdır. Retinoidler için çekirdekte her biri üç izoforma (α , β ve γ) sahip iki retinoid reseptör ailesi vardır: Retinoik asit reseptörü (RAR) ailesi ve retinoid X reseptörü (RXR) ailesi (29). Retinoidler nükleer reseptörleri aktive ederek ve gen transkripsiyonunu düzenleyerek etkilerini gösterir. Her retinoidin belli bir nükleer reseptöre afinitesi mevcutken izotretinoinin herhangi bir nükleer reseptör için afinitesi yoktur.

2.2.1. Farmakokinetiği

İzotretinoin oral A vitamini tüketiminden sonra üretilen ve insan serumunda doğal olarak bulunan bir retinoiddir (32). Oral izotretinoin kullanıldığında biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir (33). Lipofilik bir madde olduğu için gıdayla alındığında açken kullanımına göre biyoyararlanımı yaklaşık 2 kat artar (34). Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar, sonrasında enterohepatik sirkülasyona girer (31). İzotretinoinin %99'dan fazlası plazmada özellikle albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşır (31). Plazmaya göre daha düşük konsantrasyonlarda olmak üzere epidermise ve dermise hızla dağılır (35).

İzotretinoinin ana metaboliti 13-cis-4-okso-retinoik asittir (32). İzotretinoinin eliminasyon yarı ömrü 19 saat iken ana metaboliti 13-cis-4-okso-retinoik asitin eliminasyon yarı ömrü 29 saattir. İzotretinoin ve metabolitlerinin atılımı hem idrar hem de dışkı yoluyla benzer oranda olur. Tedavi kesildikten sonra izotretinoin ve metabolitlerinin fizyolojik düzeye dönmesi 2 haftayı bulur (35). Tedavi sonrası teratojenite riskinden korunmak için 1 ay daha ikili kontrasepsiyon önerilmesinin nedeni ilacın ve metabolitlerinin tamamen temizlenmesi için güvenli bir aralık yaratmaktır.

2.2.2. Etki Mekanizması

İzotretinoin sebace bezlerin boyutunu küçültür, sebum üretimini azaltır, anormal foliküler keratinizasyonu düzeltir, *C. acnes*'in büyümesini engeller ve enflamasyonu azaltır (36). Böylece akne etyopatogenezinin tüm basamaklarına etki etmiş olur. Sebositlerde apoptozu ve hücre döngüsünün durmasını indükleyerek sebum supresyonu sağlar (37). Keratinositlerin proliferasyonunu baskılar, ayrıca farklılaşmalarını ve apoptozunu artırır (38). Hiperkeratinizasyonu azaltarak komedon formasyonu oluşumunu azaltır (39). *C. acnes*'leri doğrudan öldürmez ancak sebum kanallarının boyutunu azaltarak ve mikroçevreyi elverişsiz hale getirerek sayılarını azaltır (39). Monosit TLR (Toll-like receptor)-2 ekspresyonunda azalma, nötrofil ve monosit kemotaksis inhibisyonu, sebumdaki promatriks MMP (Matriks metalloproteinaz) -9 ve MMP-13'te azalma ve *C. acnes* miktarında azalma antienflamatuvar etkisini sağlar (40, 41).

2.2.3. Endikasyonları

İzotretinoinin FDA (Food and Drug Administration) onaylı tek endikasyonu akne tedavisidir. 12 yaşından büyük olan ve gebe olmayan kişide, çapı 5 mm'den büyük olan ve geleneksel tedaviye yanıt vermeyen şiddetli nodülokistik akne ve skarlaşma eğilimi gösteren inatçı akne FDA tarafından tanımlanan endikasyondur (4, 23, 24). Bunun yanı sıra hafif nodüler akne, şiddetli papülopüstüler akne, geleneksel tedaviye yanıtız orta şiddette akne, skar bırakan hafif-orta şiddetli akne, rozasea, dissekan selülit, folikülitis dekalvans, kutanöz lupus eritematozus, darier hastalığı, hidraadenitis süpurativa, viral siğiller, seboreik dermatit, sebase hiperplazi ve daha pek çok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır (42, 43).

2.2.4. Kontrendikasyonları ve İlaç Etkileşimleri

Gebelerde, gebe kalma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kişilerde, laktasyon döneminde, hipervitaminöz A tanısı veya bulguları olanlarda, içindeki A vitamini veya diğer bileşenlerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda mutlak kontrendikedir (23, 44). Özellikle standart dozlarla tetrasiklin grubu antibiyotiklerle birlikte kullanımı psödötümör serebri riskinde artışa neden olacağı için beraber kullanılmamalıdır (45). A vitamini veya türevleri hipervitaminöz A riskini artıracığı için hastalar özellikle fazladan A vitamini takviyesi almamaları konusunda uyarılmalıdır (44).

2.2.5. Uygulama Dozu

Aknede izotretinoin kullanım dozuyla ilgili standart bir öneri bulunmamaktadır. Avrupa kılavuzu şiddetli aknede 0,3–0,5 mg/kg ve akne konglobatada >0,5 mg/kg dozla en az 6 ay tedavi süresi belirtir ve total kümülatif doz önerisi yoktur (24). AAD (American Academy of Dermatology) kılavuzu şiddetli aknede izotretinoinin 0,5 mg/kg/gün olarak başlanmasını, kontrolde günde 1 mg/kg'a yükseltilmesini ve 120-150 mg/kg total kümülatif doza tamamlanmasını önerir (4). Son kılavuzlar lezyon çıkışı tamamen durana kadar tedaviyi sürdürüp sonrasında 2 ay daha son dozdan ilacı devam ettirerek relapsları azaltıp remisyonu uzatmayı amaçlar. Belirli bir tedavi süresi veya total kümülatif doz hedefi yoktur (44, 46).

Mukokutanöz yan etkileri azaltmak için günlük total doz ikiye bölünerek kullanılabilir.

2.2.6. Yan Etkiler

İzotretinoin bir A vitamini türevi olduğu için yan etki profili hipervitaminöz A'ya benzerdir. En sık izlenen yan etkiler sebum üretiminin azalması nedeniyle mukokutanöz olanlardır. Bunun yanı sıra birçok yan etkiyle ilişkilendirilmiştir (5). Sıklıkla görülmesine rağmen mukokutanöz yan etkiler genellikle tolere edilebilir düzeydedir, doz bağımlıdır ve geri dönüşlüdür. Keilitis hemen hemen tüm hastalarda ortaya çıkan en sık mukokutanöz yan etkidir. Dudaklarda ve ağızda kuruluğa sebep olur; bu durum hastalarda keilit ve aşırı susamayla sonuçlanır. Ciltte eritematöz değişiklikler ve fotosensitivite yapabilir. Pruritusa neden olabilecek yaygın kserozis izlenebilir. Burun mukozasında kuruma ve buna bağlı epistaksis gözlenebilir. Nazofarengeal mukozada kuruluğa bağlı öksürük, nazofarenjit veya üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilir (47-49). Ciltte atrofi ve frajilite, özellikle travma bölgelerinde olmak üzere PG izlenebilir (5, 50). Saçlarda diffüz incelmeye, alopesiye ve telogen effluviyuma neden olarak kozmetik problemlere yol açabilir. Tırnaklarda kırılabilirlik artışı yaparak günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilir (5, 27, 51). Ayrıca paronişiye ve tırnak kenarlarında aşırı granülasyon dokusuna yol açabilir (52).

İzotretinoin sebace gland salgısını azaltmanın yanı sıra meibom bez salgısını da azaltarak kseroftalmiye ve kuru göz sendromuna yol açar. Kseroftalmi şiddetli olduğunda konjonktivit, keratit ve hatta korneal ülserasyona varacak komplikasyonlar görülebilir (48). Hastalar görme değişiklikleri, gece görüşünde azalma veya subjektif göz ağrısı tarifleyebilir (49).

Tüm sistemik retinoidlerde olduğu gibi izotretinoin de teratojendir ve gebelik kategorisi X'tir. Gebelik sırasında izotretinoine maruz kalmış kişilerin fetüslerinde retinoik asit embriyopatisine yol açar. Ayrıca izotretinoin kullananlarda spontan abortus riski de artmıştır (53). Tedaviyi bıraktıktan 1 ay sonra kanda ilaç saptanamaz, bu nedenle kadın hastalar tedaviden 1 ay önce, ilacı kullanırken ve tedavi sonrası ilk 1 ay boyunca etkili iki ayı kontraseptif yöntem kullanmalıdır (27).

Hastaların %15'inde en sık alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) olmak üzere karaciğer enzimlerinde artış gözlemlenir. Genellikle hafif bir artış izlenir ve tedavi devam etse dahi 2-4 hafta içinde kendiliğinden değerler normale döner (5). Transaminazların yanı sıra trigliserit, total ve LDL (low-density lipoprotein) kolesterolde artış olabilir ama bu durum sağlıklı adölesanlarda nadirdir ve genellikle tedavinin başlangıcında gözlenir. CK (kreatin kinaz) seviyelerinde yükselme olabilir, özellikle kas ağrısı, yorgunluk, halsizlik gibi semptomlarla birlikte normalin beş katından fazla CK artışı rabdomiyoliz için uyarıcı olmalıdır (54).

İzotretinoin kullanımıyla depresyon, sinirlilik, insomnia, psikoz, intihar girişimi ve gerçek intihar bildirilmiştir. Bunların yanı sıra hastalarda aknenin iyileşmesiyle ilişkilendirilen duygu durum düzelmeleri raporlanmıştır. Henüz izotretinoinle depresyon arasında direkt ilişki kanıtlanmamıştır. Baş ağrısı, yorgunluk, letarji izotretinoinle beklenen nörolojik yan etkilerdir. İzotretinoine bağlı psödötümör serebri gözlenebileceği için baş ağrısı kalıcı olmaya başlar ve buna bulantı, kusma, bulanık görme eşlik ederse mutlaka akla gelmelidir. Psödötümör serebri riskini artıran ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Miyalji, artralji, artrit, tendinit, entezit, sırt ağrısı, kostokondrit, kemik yoğunluğunda azalma, osteoporoz, periostit, gut, hiperostoz, büyüme geriliği ve epifizde erken kapanma görülebilir ancak akne tedavisinde verilen izotretinoin dozu kas ve kemik homeostazını etkileyebilecek düzeyde olmadığı için kas-iskelet sisteminde ciddi yan etki riski yoktur (27, 49, 55).

2.2.7. İzlem

İzotretinoin tedavisine başlarken ve tedavi devamında istenecek laboratuvar tetkiklerin türü ve sıklığına ilişkin belirli bir yönerge yoktur (56, 57). Hastalar karaciğer enzimlerinde yükselme, lipit profilinde bozulma ile ilgili endişeler nedeniyle sıklıkla aylık olarak izlenir (4). Ancak artık akne tedavisinde standart dozlarda kullanılan izotretinoin tedavisi için aylık izlem önerilmemektedir (56, 57). 2016 yılında yayınlanan meta-analize göre rutinde önerilen tedavi başlangıcında ve 2 ay sonrasında yapılacak tüm lipit profili ve karaciğer enzim testleridir. Hastaların başlangıçtaki tıbbi öyküsüne ve laboratuvar anormalliklerine göre daha sık aralıklı

takip yapılabilir (56). Ayrıca hastalarda başlangıç CK düzeyi bakılması ve başlangıçta CK yüksekliği olanlarda ve/veya ağır fiziksel aktivite yapanlarda düzenli CK takibi yapılması önerilmektedir (58). Kadınlarda tedaviye başlamadan önce iki negatif gebelik testi görülmeli, sonrasında aylık gebelik testi takibi yapılmalı, hastalar ilacı kullanırken ve bıraktıktan bir ay sonrasına kadar ikili koruma yöntemi kullanılmalıdır (27).

2.3. İZOTRETİNOİN VE TIRNAK DEĞİŞİKLİKLERİ

Tırnak değişiklikleri spesifik dermatolojik bir hastalığa bağlı olabileceği gibi travmanın, çeşitli sistemik hastalıkların, enfeksiyonların, hatta malignitelerin habercisi olabilir (59). Kullanılan bazı ilaçlar tırnaklarda çeşitli değişikliklere neden olarak hem estetik kaygıya yol açar hem de kişinin günlük aktivitelerini etkileyebilir.

2.3.1. Tırnak Anatomisi

Tırnak plağı, tırnak matrisinin germinatif epiteli tarafından üretilir. Tırnak plağı proksimalde ve lateralde tırnak kıvrımlarıyla çevrilidir; proksimal tırnak kıvrımından çıkar, distale doğru büyür ve parmak ucunda hiponişyum adını alır. Proksimal tırnak kıvrımı dorsal tabaka ve ventral tabaka olmak üzere iki epitel tabakasından oluşur. Tırnak plağını proksimal tırnak kıvrımının altında yer alan tırnak matrisi üretir. Tırnak plağı; proksimal tırnak matrisinin ürettiği dorsal tırnak plağı, distal matriks tarafından üretilen intermediate tırnak plağı ve tırnak yatağı tarafından oluşturulan ventral tırnak plağı olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Tırnak plağı üretimi embriyonik yaşamın 15. haftasında başlar ve ölüme kadar devam eder. Tırnak matrisinin distal kısmında beyaz renkli, distale doğru dışbükey yarım ay şeklinde lunula görülebilir. Matriks genellikle melanin üretmeyen melanositler içerir. El tırnağının ortalama büyüme hızı ayda 3 mm, ayak tırnağının ise ayda 1 mm'dir (60).

2.3.2. Tırnak Değişiklikleri

Retinoidlerin tırnak üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve tırnak matris fonksiyonunu etkileyerek tırnak plağının keratinizasyon sürecini değiştirdiği düşünülmektedir. Sistemik retinoid kullanımıyla bugüne kadar

tanımlanan tırnak değişiklikleri arasında ince, mat ve kırılğan tırnak, kronik paronişi, aşırı granülasyon dokusu, Beau çizgileri, onikomadezis, elkoniksis, transvers lökonişi, median tırnak distrofisi, onikoliz ve PG bulunmaktadır (52, 59, 61-68).

2.3.2.1. Kırılğan tırnak

Yaygın görülen bir tırnak bozukluğudur ve sıklıkla kadınlarda görülür. Klinik olarak onikoşizi, onikoreksis ve keratinin yüzeyel granülasyonu olmak üzere üç tipi vardır. Tırnağın distal serbest kenarından çatlayıp soyulması onikoşizi, yüzeyel tırnak plağının longitudinal olarak fissürleşmesi onikoreksis, distal tırnak plağında sarımsı-beyaz renk değişikliği ve çizgilenmeler ise keratinin yüzeyel granülasyonu olarak gruplandırılır. Tırnak plağının dehidratasyonuna yol açacak durumlar kırılğan tırnakla sonuçlanır. Sıklıkla su veya kimyasallarla fazla temas, tekrarlayan travma gibi çevresel faktörlere bağlı oluşur. Ayrıca liken planus, psöriyazis, alopesi areata gibi dermatolojik hastalıklara; yetersiz beslenmeye; gebeliğe; periferik arter hastalığına; onikomikoz, hepatit B ve C gibi enfeksiyöz hastalıklara ve retinoidler, antiretroviraller, kemoterapötik ajanlar gibi ilaçlara sekonder görülebilir (59, 69, 70). Retinoidlerin keratinositler arasındaki bağları azalttığı ve tırnak yatağıyla bitişik doku arasında fragman penetrasyonuna izin vererek kırılğan tırnağa yol açtığı bilinmektedir (71).

2.3.2.2. Paronişi ve granülasyon dokusu

Proksimal veya lateral tırnak kıvrımının enflamasyonu veya enfeksiyonuna paronişi denir. Bir veya birden fazla tırnak çevresinde eritem, hassasiyet, ağrı ve ödem şeklinde başlayıp apse formasyonuna ilerleyebilir. 6 haftadan kısa sürerse akut paronişi olarak değerlendirilir ve genellikle tırnağa yönelik bir travmayı takiben enfeksiyöz ajanlar nedeniyle oluşur. Kronik paronişi ise 6 haftadan fazla devam eder ve sıklıkla çeşitli irritanlara uzun süre maruziyetle ortaya çıkar. Akut paronişi genellikle tek bir parmağı tutarken kronik paronişi birden fazla parmakta gözlenir. İlaçlara bağlı olarak hem akut hem de kronik paronişi görülebilir ve genellikle birden fazla tırnak tutulur. Metotreksat, antiretroviraller, kemoterapötikler ve retinoidler neden olabilir. İlacın kesilmesiyle paronişi düzelir ancak onikomadezis veya tırnak kaybı meydana gelebilir (59, 60, 72).

2.3.2.3. Beau çizgileri

Proksimal tırnak matriksindeki keratinositlerde mitozun geçici olarak duraksaması sonucu tırnak yüzeyinde oluşan transvers çöküntülerdir. Oluk tırnak orta hattında bulunur, tırnağın tüm genişliği boyunca uzanmaz ve tırnak uzadıkça bu çizgiler proksimalden distale doğru hareket eder ve kaybolur (59). Tırnaktaki oluğun derinliği proksimal matriksteki hasarın derecesine bağlı iken genişliği hasarın süresiyle orantılıdır (7). Etiyolojide birçok faktör rol almakla beraber en sık neden ilaçlardır (6). Özellikle kemoterapötikler başta olmak üzere retinoidler, itrakonazol, karbamazepin, dapson ve radyasyon tedavisi Beau çizgilerine yol açabilir (6, 60). İlaça bağlı ise genellikle tüm el ve ayak parmak tırnaklarında görülür ve çizgiler tüm tırnaklarda aynı seviyededir (7). Ortaya çıkması ise ilaca başladıktan sonra 2-3 haftayı bulur (7). Travmaya bağlı ise genellikle unilateral tutulum şeklindedir. Eğer tekrarlayan hasar varsa birden fazla Beau çizgisi görülür (59).

2.3.2.4. Onikomadezis

Tırnak matriks aktivitesinin durması sonucu tırnak plağının proksimal tırnak kıvrımından tamamen ayrılması ve sonrasında tırnağın düşmesi onikomadezis olarak tanımlanır. Beau çizgilerinin daha şiddetli bir prezantasyonunu ifade eder ve bu nedenle etiyojileri benzerdir. Çeşitli ilaçlar, travma, enfeksiyöz ve sistemik hastalıklar onikomadezise sebep olabilir. Kemoterapötikler, retinoidler ve anti epileptikler etiyojide en sık rol alan ilaçlardır (59). Pemfigus vulgaris, Stevens-Johnson sendromu ve Kawasaki hastalığı gibi dermatolojik hastalıklar ve el-ayak-ağız hastalığı gibi enfeksiyöz ajanlar da onikomadezise yol açabilir (73, 74).

2.3.2.5. Elkoniksis

Elkoniksis tırnağın lunulasında başlayan ve büyüdükçe aşamalı olarak distale doğru ilerleyen, tırnağın dışarıya doğru sıkıştırılmış görünümünü ifade eden alışılmadık bir tırnak distrofisidir. Klinik görünüm düzensiz pürüzlü bir yüzeyden perforasyona kadar değişebilir. Tırnak kırılabilirliğinin; plağın proksimal kısmının yüzeyini kapsamaması olarak da ifade edilir. Etiyopatogenezi net olmamakla birlikte enflamatuvar, travmatik veya ilaç kaynaklı olarak tırnak matrisi, proksimal tırnak kıvrımı ve kütikül içinde değişen keratinizasyondan kaynaklandığı ileri

sürülmektedir. Travmanın yanı sıra peritonit, psöriyazis, sifiliz veya reaktif artrit gibi hastalıklarla ortaya çıkabilir. Etreinat ve izotretinoin tedavisi ile ilişkili olarak da nadiren görüldüğü bildirilmiştir, idiyosenkratik ve muhtemelen doza bağlı bir tırnak distrofisi olduğu düşünülmektedir (61-63).

2.3.2.6. Lökonişi

Tırnaklarda asemptomatik beyaz renklenmeyi ifade eden lökonişi anatomik olarak 3 sınıfa ayrılır. Gerçek (true) lökonişi intrinsik matriks ve tırnak plağı anomalilerinden; aşikar (apparent) lökonişi subungal dokuları içeren tırnak yatağındaki patolojilerden; psödolökonişi ise dorsal veya ventral tırnak plağından kaynaklanır. Morfolojik olarak ise total, striat (transvers ve longitudinal), punktata ve parsiyel olmak üzere 4 grupta incelenir. Genellikle bu iki sınıflama beraber kullanılarak en olası neden belirlenir. Gerçek lökonişi ve psödolökonişide renk basmakla solmazken aşikar lökonişide basınç tırnak yatağı ödeminde geçici azalma sağladığından renk kaybolur. Ayrıca tırnak plağı büyümesi ile gerçek ve psödolökonişide beyaz renk distale doğru hareket ederken aşikar lökonişide renk orada kalır ve ilerlemez. Tırnak plağı kazındığında psödolökonişide beyazlık kaybolurken gerçek lökonişide herhangi bir değişiklik olmaz. Tüm formlar tek tırnağı veya birden fazla tırnağı tutabileceği gibi geçici veya kalıcı da olabilir. Birden fazla tırnak tutulumu genellikle sistemik bir nedeni düşündürür.

Punktata gerçek lökonişi travma, psöriyazis, alopesi areata, vitiligo, mikozis fungoides, çinko eksikliği; transvers gerçek lökonişi travma, siklosporin, retinoidler, sülfonamid gibi ilaçlar, sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar; longitudinal gerçek lökonişi Darier hastalığı, onikomatrikoma; parsiyel/total gerçek lökonişi kalıtsal, sistemik hastalıklar, ilaçlar veya idiyopatik nedenli olabilir. Transvers aşikar lökonişi Muehrcke çizgileri adını alır, tüm tırnakları tutar ve etyolojisinde hipoalbuminemi, sistemik hastalıklar, retinoidler ve vinkristin, siklofosfamid gibi ilaçlar yer alır. Parsiyel/total aşikar lökonişinin iki formu vardır. Terry tırnağında lökonişi 1-2 mm distal bant dışında tüm tırnağı tutarken yarı yarıya (half-and-half) tırnakta lökonişi, tırnağın proksimal yarısını etkiler; idiyopatik olabilecekleri gibi anemiye, böbrek yetmezliğine ve karaciğer hastalığına sekonder de gelişebilirler (60, 64, 75).

2.3.2.7. Median tırnak distrofisi

Tırnak orta hattında ters köknar ağacı veya ringa kemiği benzeri görünümüne yol açan transvers oluklanmalarla beraber olan longitudinal deformeitedir. Genellikle başparmak tırnaklarında ve bilateral görülür. Proksimal tırnak kıvrımının orta hattına tekrarlayan hasara bağlı oluşabilir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak tırnak matriksinin lokal diskeratinizasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çoğunlukla idiopattiktir ve aylar-yıllar içinde kendiliğinden düzelme eğilimindedir. İzotretinoin kullanımına bağlı median tırnak distrofisi oluşumu nadiren de olsa bildirilmiştir (62, 66).

2.3.2.8. Onikoliz

Distal tırnak plağının tırnak yatağından ayrılıp beyaz renkli görünmesi onikoliz olarak adlandırılır ve tırnak plağı/tırnak yatağı adezyonunun kaybıyla tırnak yatağı epiteline yönelik akut toksisiteden kaynaklanır. Yaygın olarak travmaya, psöriyazise ve onikomikoza bağlı oluşurken iritanlara, viral siğillere, çeşitli ilaçlara, subungal ekzositoza ve hatta maligniteye sekonder gelişebilir. İlaça bağlı onikolizde genellikle birkaç tırnak birden tutulur. İlaça bağlı fotoonikolizde başparmaklar korunur ve subungal hemorajiler olabilir. Neden olabilecek ajanlar arasında tetrasiklinler, florokinolonlar, taksanlar, psöralen, metotreksat ve daha az sıklıkla mikofenalat, kinin, retinoidler, tiyazidler, griseofulvin ve sodyum valproat yer alır (60). İzotretinoine sekonder onikoliz nadiren bildirilmiştir (65). Onikoliz sıklıkla ilaç kesilmeden kendiliğinden geriler ancak bazen ilaç kesildikten sonra da devam edebilir.

2.3.2.9. Piyojenik granülom

PG fazla granülasyon dokusuna sahip genellikle kanayan yumuşak kırmızı papülonodül şeklinde prezente olan benign vasküler tümördür. Genellikle travma veya enfeksiyon zemininde, parmaklarda veya önceki akne lokalizasyonlarında karşımıza çıkar. Ayrıca tırnak batması; periferik sinir hasarı ve indinavir, TNF (tümör nekroz faktörü) alfa inhibitörleri, kapesitabin, mitoksantron, EGFR (epidermal growth factor receptor) inhibitörleri, rituksimab ve retinodiler gibi ilaçlar da PG oluşumunda rol alabilir. Sistemik retinoidlerin PG'lere neden olduğu bilinmesine

rağmen nadiren izotretinoin ile raporlanmıştır. Retinoidlere bağılı oluşan PG'lerin mekanizması henüz anlaşılamamıştır (67, 68). Proksimal tırnak plağının altında skuamların tutulması ve bunun sonucunda lokalize yabancı cisim reaksiyonu ile keratinositler arasındaki azalmış bağlantı en yaygın kabul goren ağıklamadır (76). PG oluşumu doza bağlıdır ve tedavinin başlamasından yaklaşık 3 ay sonra ortaya çıkar (7). Subungual ve periungual PG'nin klasik PG'den ayrı mekanizmalarla meydana geldiği dűřünölmektedir ve bu sebeple klasik PG'den farklı olarak nedenlerinin ilađ yan etkisi, mekanik travma, sistemik enflamatuvar hastalık veya periferik sinir yaralanması olmak üzere dört grupta incelenmesi önerilmiştir (76).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne 01/01/2020- 01/12/2022 tarihleri arasında başvuran akne vulgaris ile sistemik izotretinoin tedavisi almış 100 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 100 kontrol hastasının kayıtları incelenerek retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir. Etik kurul onay tarihi 26.01.2023 ve etik kurul numarası:1165'tir (Bkz. EK 1). Araştırma süresince, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kurallarına uyulmuştur.

Çalışmaya polikliniğimize başvuran 18-65 yaş arası olan akne vulgaris tanısıyla sistemik izotretinoin tedavisi başlanan 100 hasta ve kontrol grubu olarak polikliniğimize başvuran 18-65 yaş arası akne vulgaris tanısıyla topikal retinoid içeren preparatlar hariç topikal akne tedavisi başlanan 100 hasta olmak üzere toplamda 200 hasta dahil edildi. Sistemik hastalığı olan hastalar, gebe ya da emziren kadınlar, tırnakları etkileyebilecek mesleği, hobisi veya alışkanlığı olan kişiler, onikotillomani tanısı olanlar, tırnaklara yönelik travma öyküsü olanlar, son 1 yıl içinde ve/veya halen sürmekte olan sistemik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar, akne vulgaris dışında başka bir deri hastalığı olanlar, başlangıçta herhangi bir tırnak bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Sistemik izotretinoin ve kontrol grubundaki hastaların yaş, cinsiyet ve toplam tedavi süresi kaydedildi. Sistemik izotretinoin hastalarında her ay kullanılan toplam doz, total kümülatif doz, tırnak değişikliğinin varlığı, oluşan tırnak değişikliğinin tipi, tırnak değişikliğinin başlangıç ayı ve devam etme süresi, tırnak değişikliği olup tedavi bitiminde iyileşmeyenlerin tedavi sonrası 3.ay ve 6.ayda iyileşme durumu ile kontrol grubunda kullanılan topikal tedavi çeşidi (topikal benzoil peroksit, topikal klindamisin ve benzoil peroksit kombinasyonu, topikal eritromisin ve benzoil peroksit kombinasyonu, topikal azelaik asit, topikal sodyum sülfasetemid), tırnak değişikliğinin varlığı ve oluşan tırnak değişikliğinin tipi kaydedildi. Tırnak değişiklikleri klinik bulgularla ve gerektiğinde onikoskopik muayene ile değerlendirildi. Klinik ve onikoskopik fotoğraflar dermatoloji polikliniği hasta

fotoğrafları arşivi üzerinden elde edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda yaş, cinsiyet, tırnak değişikliğinin varlığı, oluşan tırnak değişikliğinin tipi, tırnakların 3. ve 6. aylardaki durumu değerlendirildi (Bkz. EK 2). Her iki grupta 3. ve 6. aylarda tırnak bulgusu varlığı ve tipi kaydedilip karşılaştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

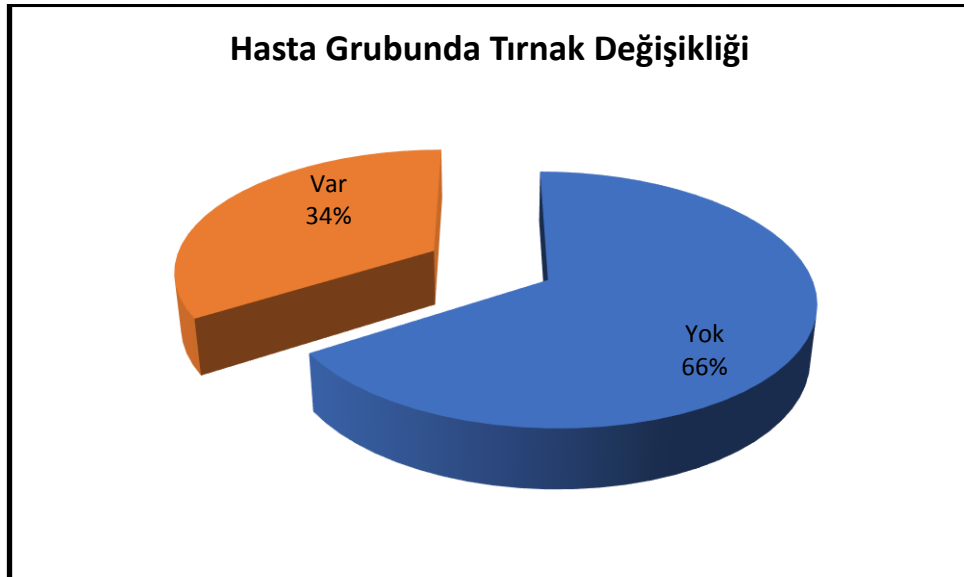
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

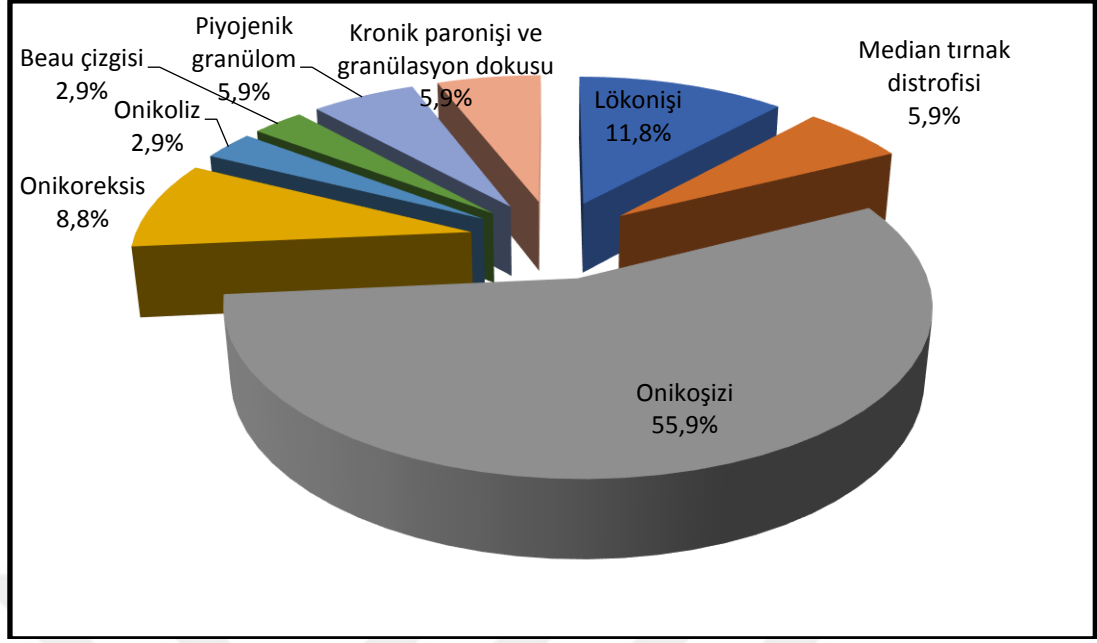
Bu çalışmaya %21'i erkek, %79'u kadın toplam 100 adet sistemik izotretinoin tedavisi alan hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 23.21 ± 5.15 (18-44) yılı. Kontrol grubuna topikal akne tedavisi alan %23'ü erkek, %77'si kadın toplam 100 hasta dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 24.33 ± 5.74 (18-48) yılı. Her iki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubunda total tedavi süresi ortalaması 6.79 ± 1.14 (5-11) aydı, medyan süre 7 ise aydı. Total kümülatif doz 3600 ile 10800 mg arasında değişmekte olup, ortalaması 7006 ± 1267.53 , medyanı 6900 mg idi. Toplam 34 kişide tırnak değişikliği görüldü (Şekil 1).

Tırnak değişikliklerinin %55.9'u onikoşizi, %11.8'i lökonişi, %8.8'i onikoreksis, %5.9'u median tırnak distrofisi, %5.9'u PG, %5.9'unda kronik paronişi ve granülasyon dokusu ve birer olguda (%2.9) onikoliz ve Beau çizgisi olarak belirlendi (Şekil 2) (Tablo 1).



Şekil 1. Hasta grubunda tırnak bulgusu görülme oranı



Şekil 2. Hasta grubunda görülen tırnak bulguları

Tablo 1. Hasta grubuna ilişkin genel bilgiler

| Hasta Grubu | | n | % |
|----------------------------------|---------------------------------------|----|------|
| Tırnak Değişikliği (n=100) | Yok | 66 | 66,0 |
| | Var | 34 | 34,0 |
| Oluşan tırnak değişikliği (n=34) | Lökonşi | 4 | 11,8 |
| | Median tırnak distrofisi | 2 | 5,9 |
| | Onikoşizi | 19 | 55,9 |
| | Onikoreksis | 3 | 8,8 |
| | Onikoliz | 1 | 2,9 |
| | Beau çizgisi | 1 | 2,9 |
| | Piyojenik granülom | 2 | 5,9 |
| | Kronik paronişi ve granülasyon dokusu | 2 | 5,9 |

n: sayı

Olguların %20'sinde 3.ayda tırnak bulgusu gelişti. Tırnak bulgusu gelişenlerin %60'ında onikoşizi, %15'inde lökonşi, %10'unda onikoreksis, %10'unda kronik paronişi ve granülasyon dokusu ve 1 kişide (%5) onikoliz saptandı. Olguların %31'inde 6.ayda tırnak bulgusu gelişti. 6.ayda tırnak bulgusu gelişenlerin %58.1'inde onikoşizi, %9.7'sinde lökonşi, %9.7'sinde onikoreksis, %6.5'inde PG,

%6.5'inde kronik paronişi ve granülasyon dokusu ve birer kişide (%3.2) median tırnak distrofisi, onikoliz ve Beau çizgisi saptandı (Tablo 2).

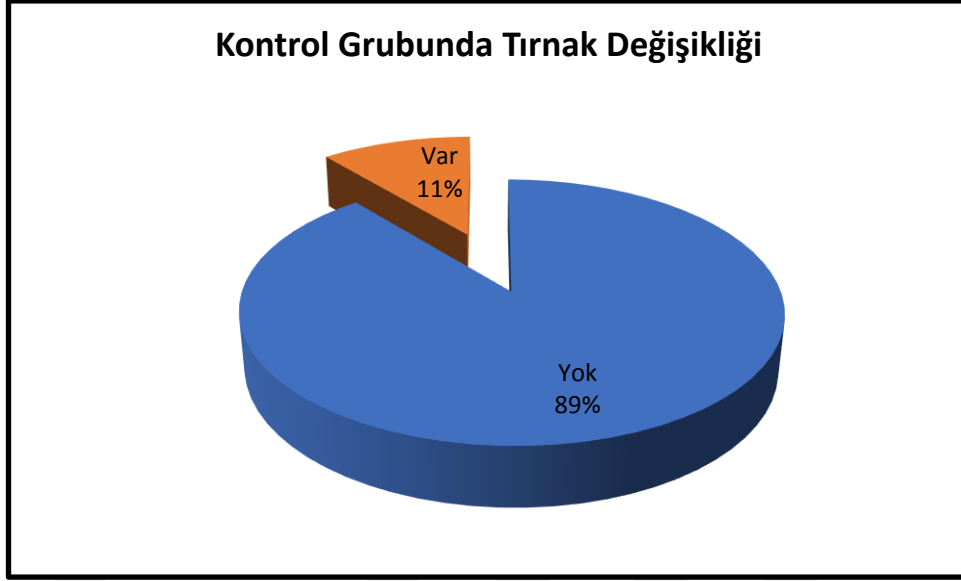
Tablo 2. Hasta grubunun 3. ve 6. ay bilgileri

| Hasta Grubu | | n | % |
|--|---------------------------------------|----|------|
| 3.ayda herhangi bir tırnak değişikliği olan hastalar | Yok | 80 | 80 |
| | Var | 20 | 20 |
| 3.ay tırnak bulguları (n=20) | Lökonişi | 3 | 15 |
| | Onikoşizi | 12 | 60 |
| | Onikoreksis | 2 | 10 |
| | Onikoliz | 1 | 5 |
| | Kronik paronişi ve granülasyon dokusu | 2 | 10 |
| 6.ayda herhangi bir tırnak değişikliği olan hastalar | Yok | 69 | 69 |
| | Var | 31 | 31 |
| 6.ay tırnak bulguları (n=31) | Lökonişi | 3 | 9,7 |
| | Median tırnak distrofisi | 1 | 3,2 |
| | Onikoşizi | 18 | 58,1 |
| | Onikoreksis | 3 | 9,7 |
| | Onikoliz | 1 | 3,2 |
| | Beau çizgisi | 1 | 3,2 |
| | Piyojenik granülom | 2 | 6,5 |
| | Kronik paronişi ve granülasyon dokusu | 2 | 6,5 |

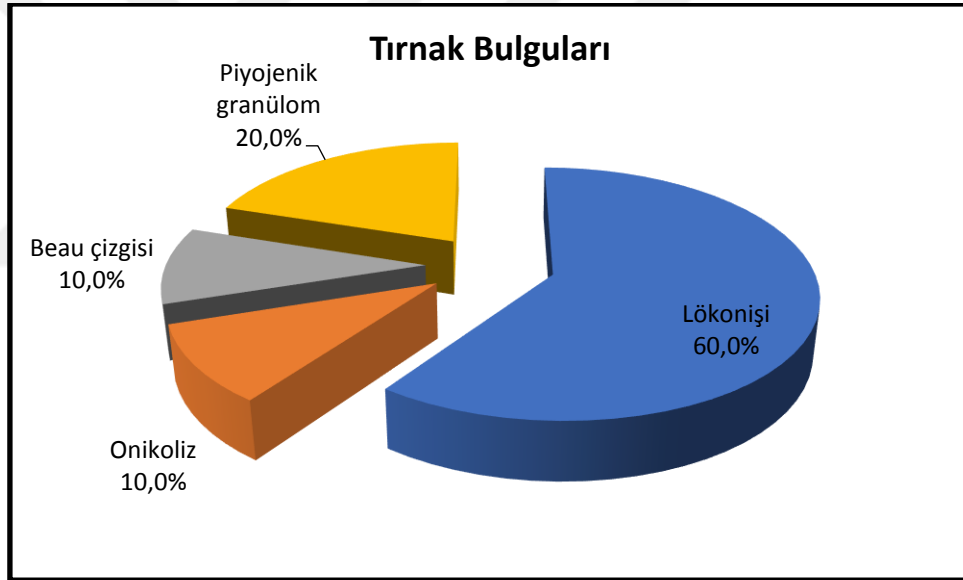
n: sayı

Kontrol grubunda; total tedavi süresi 3 ile 9 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 3.8 ± 1.17 ay, medyan süre 3 aydı. Olguların %58'ine BPO ve klindamisin, %22'sine BPO ve eritromisin, %7'sine sodyum sülfasetamid, %6'sına azelaik asit, %4'üne BPO, %2'sine BPO ve klindamisin ve azelaik asit ve bir kişiye BPO ve eritromisin ve azelaik tedavisi verildi.

Olguların 11'inde tırnak değişikliği görüldü (Şekil 3). Tırnak değişikliklerinin %54.5'i lökonişi, %27.3'ü PG ve birer kişide (%9.1) onikoliz ve Beau çizgisi idi (Şekil 4) (Tablo 3).



Şekil 3. Kontrol grubunda tırnak bulgusu görülme oranı



Şekil 4. Kontrol grubunda görülen tırnak bulguları

Tablo 3. Kontrol grubuna ilişkin genel bilgiler

| Kontrol Grubu | | n | % |
|---------------------------------|--------------------|----|------|
| Tırnak Değişikliği (n=100) | Yok | 89 | 89,0 |
| | Var | 11 | 11,0 |
| Oluşan tırnak değişikliği (n=7) | Lökonişi | 6 | 54,5 |
| | Onikoliz | 1 | 9,1 |
| | Beau çizgisi | 1 | 9,1 |
| | Piyojenik granülom | 2 | 27,3 |

n: sayı

Kontrol grubunda; olguların %7'sinde 3.ayda tırnak bulgusu geliştiği saptandı. Tırnak değişikliklerinin %42.9'u lökonişi, %28.6'sı PG ve birer kişide (%14.3) onikoliz ve Beau çizgisi idi. Olguların %7'sinde 6.ayda tırnak bulgusu görüldü. 6.aydaki tırnak değişikliklerinin %71.4'ü lökonişi ve birer kişide (%14.3) Beau çizgisi ve PG idi (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol grubunun 3. ve 6. ay bilgileri

| Kontrol Grubu | | n | % |
|--|--------------------|----------|----------|
| 3.ayda herhangi bir tırnak değişikliği olan hastalar | Yok | 93 | 93 |
| | Var | 7 | 7 |
| 3.ay tırnak bulguları (n=7) | Lökonişi | 3 | 42,9 |
| | Onikoliz | 1 | 14,3 |
| | Beau çizgisi | 1 | 14,3 |
| | Piyojenik granülom | 2 | 28,6 |
| 6.ayda herhangi bir tırnak değişikliği olan hastalar | Yok | 93 | 93,0 |
| | Var | 7 | 7,0 |
| 6.ay tırnak bulguları | Lökonişi | 5 | 71,4 |
| | Beau çizgisi | 1 | 14,3 |
| | Piyojenik granülom | 1 | 14,3 |

n: sayı

Hasta grubunda saptanan tırnak değişikliği oranı (%34), kontrol grubundaki orandan (%11) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0.001; p<0.05). Hasta grubunda en yüksek oranda saptanan tırnak değişikliği olan onikoşizi görülme oranı (%55.9) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.001; p<0.05) (Şekil 5).

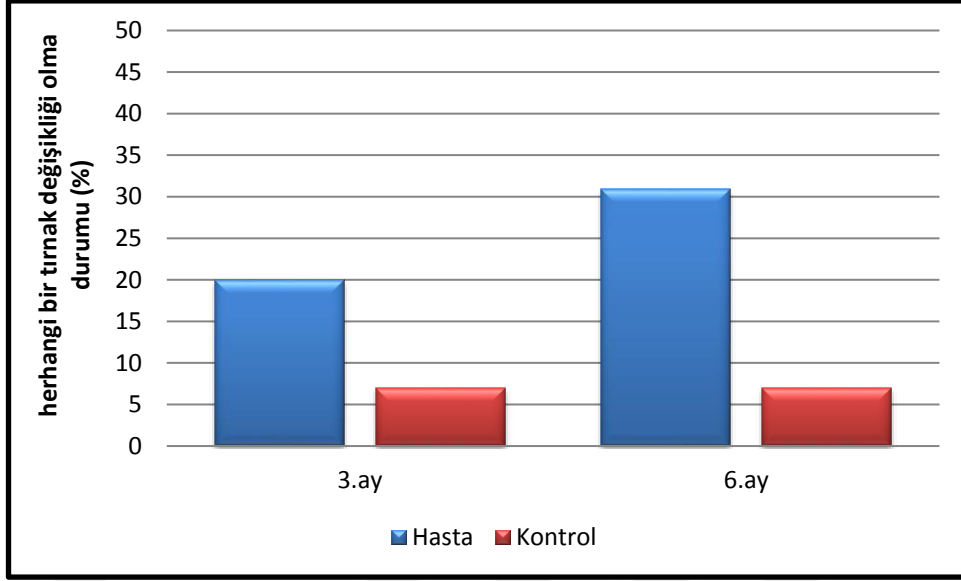


Şekil 5. Gruplara göre tırnak bulgusu görülme oranları

Tırnak değişikliğinin başlangıç ayı 1 ile 8.ay arasında değişmekte olup, ortalaması 3.47 ± 1.52 , medyan süre 3.aydı.

Hasta grubunda 3.ayda saptanan tırnak değişikliği oranı (%20), kontrol grubundaki orandan (%7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.013$; $p<0.05$). Hasta grubunda 3.ayda en yüksek oranda saptanan tırnak değişikliği olan onikoşizi görülme oranı (%60) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.003$; $p<0.05$) (Şekil 6).

Hasta grubunda 6.ayda saptanan tırnak değişikliği oranı (%31), kontrol grubundaki orandan (%7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p:0.001$; $p<0.05$). Hasta grubunda 6.ayda en yüksek oranda saptanan tırnak değişikliği olan onikoşizi görülme oranı (%58.1) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p:0.005$; $p<0.05$) (Şekil 6).



Şekil 6. Gruplara göre 3.ve 6.ayda tırnak bulgusu görülme oranları

Hasta grubunda; tırnak değişikliği görülen ve görülmeyen olgular arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Erkeklerde tırnak değişikliği görülme oranı %33, kadınlarda %34.2 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

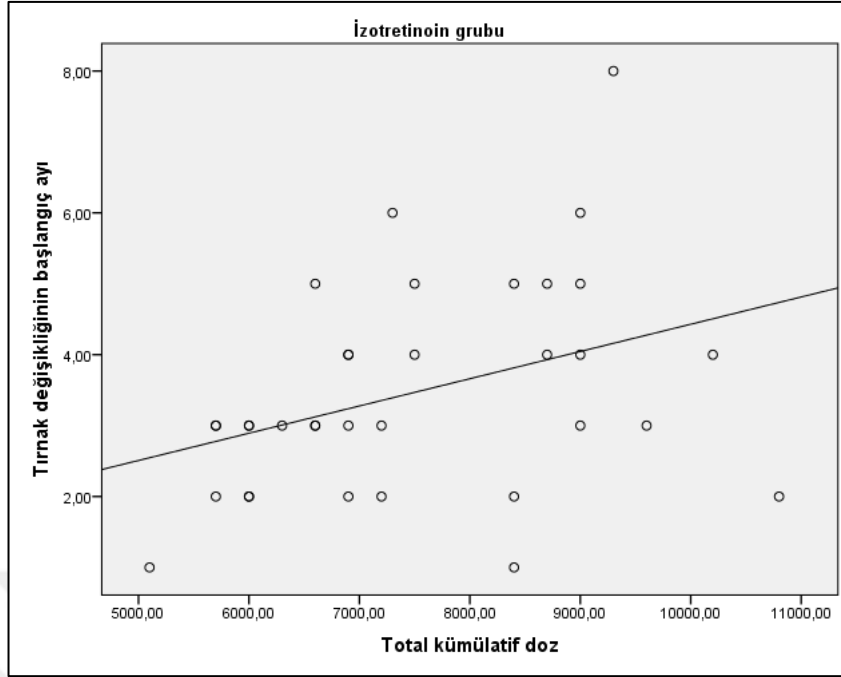
Hasta grubunda tırnak değişikliği görülen ve görülmeyen olgular arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Tırnak değişikliği görülenlerin total kümülatif dozu, değişiklik görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p:0.043$; $p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grupta tırnak değişikliği görülme durumuna göre tedavi süresi ve total kümülatif doz değerlendirilmesi

| Hasta grup | Tırnak Değişikliği Yok | Tırnak Değişikliği Var | p |
|---------------------|------------------------|------------------------|--------|
| | (n=66) | (n=34) | |
| | Ort±SS (medyan) | Ort±SS (medyan) | |
| Tedavi süresi | 6,70±1,01 (7) | 6,97±1,36 (6) | 0,610 |
| Total kümülatif doz | 6750,0±1082,62 (6900) | 7502,94±1457,99 (7200) | 0,043* |

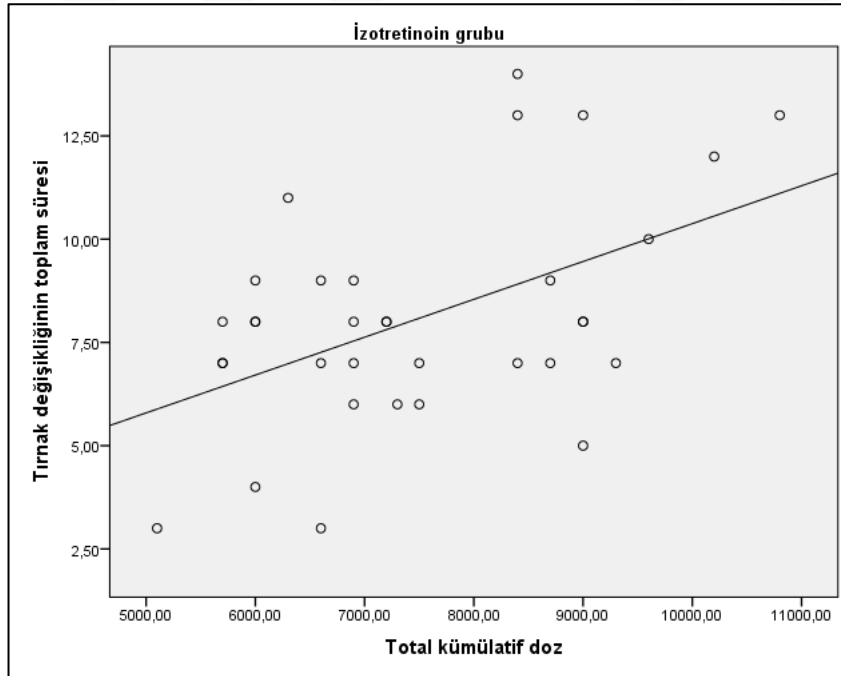
*Mann Whitney U test Ort: Ortalama SS: Standart Sapma n: sayı *p<0.05*

Günlük tedavi dozları total kümülatif dozu etkilediğinden doz arttıkça tırnak bulgusu görülme oranının da arttığı görüldü ($p:0.013$; $p<0.05$) (Şekil 7) (Tablo 6).



Şekil 7. Hasta grubunda tırnak bulgusunun başlangıç ayı-toplam kümülatif doz korelasyon grafiği

Total kümülatif dozu yüksek olan hastalarda saptanan tırnak değişikliklerinin gerileme süresi de daha fazlaydı ($p:0.049$; $p<0.05$) (Şekil 8) (Tablo 6).



Şekil 8. Hasta grubunda toplam süre ile total kümülatif doz korelasyon grafiği

Tablo 6. Hasta grubunda toplam ilaç dozu ile tırnak bulgusunun başlangıç ayı ve tırnak değişikliğinin toplam süresi ilişkisi

| Hasta Grubu | Tırnak bulgusunun başlangıç ayı- | Tırnak değişikliğinin toplam süresi- |
|-------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | Total Kümülatif Doz | Total Kümülatif Doz |
| r | 0,423 | 0,341 |
| p | 0,013* | 0,049* |

Spearman's rho korelasyon testi * $p < 0.05$

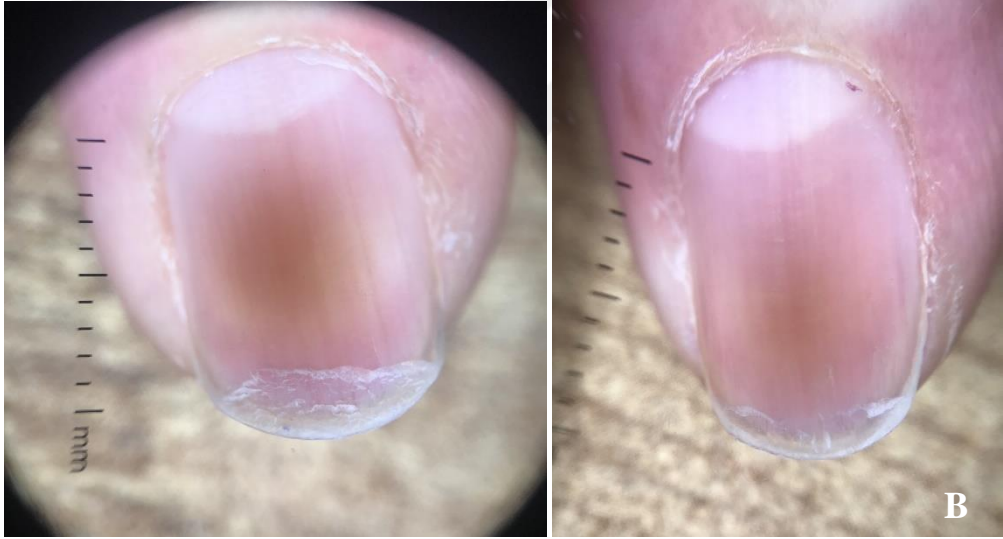
Tırnak değişikliği devam süresi 3 ile 14 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 8.09 ± 2.69 , medyan süre 8 aydı. Tedavi süresince tırnak bulgusu gelişen 34 hastanın 2'sinde tedavi devam ederken tırnak değişikliğinde iyileşme oldu. Tedavi alırken iyileşmeyen 32 hasta tedavi sonrası 3.ayda kontrole çağrıldı. Bu kişilerin %71.9'unda tedavi sonrası 3.ayda iyileşme olduğu görüldü. 3.ayda iyileşme görülmeyen 9 kişinin 8'inde (%88.9) tırnak bulgusu tedavi sonrası 6.ayda geriledi. Beau çizgisi gelişen 1 hastanın tırnak bulgusu ise tedavi sonrası 8.ayda geriledi (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda tırnakların iyileşme durumu

| Hasta Grubu | | n | % |
|--|--------------|----|------|
| Tedavi sonrası 3.ayda iyileşenler (n=32) | İyileşme var | 23 | 71,9 |
| | İyileşme yok | 9 | 28,1 |
| Tedavi sonrası 6.ayda iyileşenler (n=9) | İyileşme var | 8 | 88,9 |
| | İyileşme yok | 1 | 11,1 |
| Tedavi sonrası 8.ayda iyileşenler (n=1) | İyileşme var | 1 | 100 |

n: sayı

Şekil 9-14 arasında hasta grubunda gelişen tırnak değişikliklerinin makroskopik ve onikoskopik fotoğrafları görülmektedir.



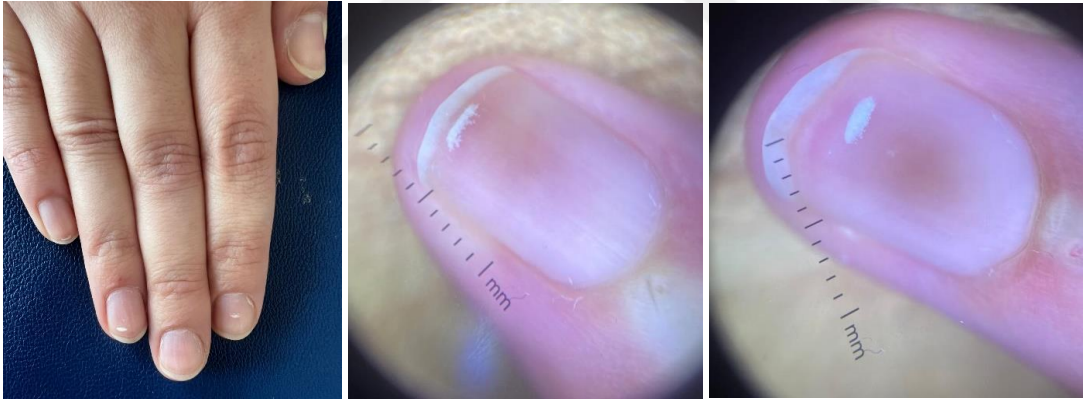
Şekil 9. (A) Sağ el 2.ve 3.parmak tırnaklarında onikoşizi, **(B)** Hastanın onikoskopik görüntüsü



Şekil 10. Bilateral el başparmak tırnaklarında median tırnak distrofisi



Şekil 11. Sol el 2.- 3. ve sağ el 2.-3.-4. parmak tırnaklarında onikoliz



Şekil 12. Sağ el 2-4-5. parmak tırnaklarında lökonişi ve onikoskopik görüntüleri



Şekil 13. Sağ el 4.parmak tırnağında piyojenik granülom ve eşlik eden paronişi



Şekil 14. (A) Sağ ayak 1.ve 2. parmak ve sol ayak 1.parmak tırnağında kronik paronişi ve granülasyon dokusu, (B) Sağ ayak 2.parmak tırnağındaki granülasyon dokusunun onikoskopisi

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris komedon veya papül, püstül, nodül, kist gibi enflamatuvar lezyonlarla seyreden ve daha çok yüz, boyun, sırt ve göğsü tutan bir hastalıktır (1). Akneden etkilenen birey sayısı gün geçtikçe artmaktadır. 1990'da dünyada 79.7 milyon kişi akneden etkilenirken 2019 yılına gelindiğinde bu sayının 117.4 milyona yükseldiği görülmüştür (9). Bunun bir sonucu olarak dermatoloji polikliniklerine akne nedeniyle başvuran hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Akne kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 1.3 kat daha sık ortaya çıkar. Önceki yıllara ait verilerde kadınlarda görülme oranı daha fazladır, bu da bize erkeklerde aknenin zamanla artan oranlarda ortaya çıktığını göstermektedir (9). Bu çalışmada hasta grubunda kadın oranı (%79) daha fazlaydı. Daha önce yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı birbirine yakın saptanmıştır (51, 77-82). Bu çalışmada kadın baskınlığının mevcut olması polikliniğimize başvuran hasta popülasyonunun kadın çoğunluklu olmasından, kadınlarda aknenin sosyokültürel ve kozmetik açıdan daha büyük problem oluşturmasından ve erkeklerin akne nedeniyle daha az hastane başvurusu yapıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Akne tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilir. Her ne kadar yenidoğanlarda, bebeklik döneminde, ergenlik öncesinde ve erişkinlikte görülebilse de insidansının en yüksek olduğu dönem ergenlik çağıdır. 15-17 yaş arası pik yapan akne insidansı ve prevalansı 10 yaşından önce ve genç erişkinlikten sonra hızlı bir düşüşe geçer (9). Aknenin pik yaptığı ergenlik çağındaki bireylerin yaklaşık %85'i akneden etkilenir (83). Bu dönemden sonra akne, hastaların büyük çoğunluğunda gerilese de %20'sinde yetişkinliğe kadar devam eder (84). Bu çalışmada hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 23'tü ve genç erişkin hastaları kapsamaktaydı. Kontrol grubunda yaş ortalaması 24 olup hasta grubuna benzerdi. Çalışmaya 18 yaş üstü hastalar dahil edildiği için ergenlik dönemindeki insidans değerlendirilememiştir.

Bu çalışmada hastalar 0.25-0.75 mg/kg/gün doz aralığında izotretinoin kullandı, aktif lezyon çıkışı durduktan sonra 2 ay daha izotretinoin devam ettirildi ve sonrasında ilaç kesildi. Hasta grubundaki izotretinoin total tedavi süresi ortalama 6 ay ve total kümülatif doz ortalama 7000 mg'dı. Literatürde izotretinoin yan

etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda izotretinoin tedavi süresi ve total kümülatif dozu bu çalışmaya benzerdir. Brzezinski ve ark. izotretinoin kullanan hastalarla yaptığı çalışmada ortalama tedavi süresi 9.3 ± 1.10 aydır (7–13 ay) (78). Goulden ve ark. izotretinoin uzun dönem güvenliğini ve yan etkilerini incelediği çalışmada hastaların çoğu (442 kişi), 120-200 mg/kg arasında total kümülatif izotretinoin dozu almış olup, 162 hasta (%22.5) <120 mg/kg ve 116 hasta (%16.1) >200 mg/kg kümülatif doz almıştır (51). Demirseren ve ark. izotretinoin yan etkilerinin başlangıç süresi ve kümülatif dozla ilişkisini araştırdığı çalışmada total kümülatif doz ortalaması 7488.7 ± 1365.2 (4800-13200) mg'dır (82).

İzotretinoin bir A vitamini analogudur ve bu nedenle yan etkileri hipervitaminöz A'ya benzerdir. En sık mukokutanöz olmak üzere oftalmolojik, teratojenik, laboratuvar, psikiyatrik, nöromuskuler ve gastrointestinal birçok yan etkisi tanımlanmıştır. Teratojenite dışındaki yan etkileri genellikle geri dönüşlü ve kolaylıkla yönetilebilirdir (5). İzotretinoinin akne tedavisindeki mekanizmaları kısmen bilinse de cilt üzerindeki etki mekanizması hala tartışmalıdır. Retinoidlerin stratum korneum kalınlığını göreceli olarak azaltabildiği gösterilmiştir (85). Retinoid grubu ilaçların tırnaklar üzerindeki etkileri yıllardır bilinmektedir ancak izotretinoinin tırnağı nasıl etkilediğine dair kesin mekanizma hala tam olarak açıklanamamıştır. Potansiyel olarak izotretinoinin tırnakları, deriye benzer şekilde etkileyebileceği düşünülmektedir (77). Uzun süreli retinoid kullanımının tırnak matriksi ve tırnak plağında hasara neden olarak tırnaklarda incelmeye yol açtığı görülmüştür (86). Özçelik ve ark. izotretinoinin tırnak büyüme hızını arttırdığını ve böylece tırnaklarda incelmeye neden olduğunu göstermiştir (77). İzotretinoine bağlı tırnaklarda hücre döngüsünün artmasının bir sonucu olarak tırnakların hızlı uzaması ve bunun da incelmeyle sonuçlanması muhtemeldir.

Literatür incelendiğinde izotretinoinin özellikle tırnaklar üzerindeki etkilerine ilişkin çok sınırlı veri vardır; tek bir araştırma mevcut olup kalan yayınların hemen hepsi olgu sunumlarından oluşmaktadır (77). Bugüne kadar bildirilen olgularda, izotretinoine bağlı onikoşizi, onikoreksis, transvers lökonishi, onikoliz, PG, median kanaliform distrofi, elkoniksisis, tırnak batması, paronishi ve granülasyon dokusu saptanmıştır (52, 61-68). Tırnaklarda yumuşama, incelme, tırnak kırılabilirliğinde artış

ve parlak görünümünü kaybederek matlaşma izotretinoin kullanımıyla gözlenen en sık tırnak değişiklikleridir (87, 88).

Özçelik ve ark. izotretinoinin tırnak üzerine etkisini değerlendirdiği çalışma literatürde bu çalışmaya benzeyen tek araştırmadır. Toplam 70 hasta dahil edilmiş ve bunların 9'unda (%12.8) tırnak bulgusu saptanmıştır. 9 hastanın 4'ünde onikoşizi, 2'sinde paronişi, 1'inde onikoreksis, 1'inde lökonişi ve 1'inde onikoliz olduğu görülmüştür (77). Brzezinski ve ark. 3525 izotretinoin kullanıcısında gözlenen tüm yan etkileri değerlendirdiği çalışmada yer alan tırnak bulguları arasında 368 kişide (%10,43) trakionişi ve 14 kişide (%0.39) paronişi yer almaktadır (78). Blasiak ve ark. akne vulgarisli hastalarda 220 mg/kg total kümülatif doz izotretinoin tedavisinde relaps olan ve tekrar ilaç kullanımı gereken hastalarda ilaç yan etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmaya dahil edilen 116 hastanın 16'sında (%13,8) tırnak değişikliği saptanmış ve bunların 9'unun (%7,8) paronişi olduğu görülmüştür. Bu sonuca dayanarak yazarlar, izotretinoin alan hastalarda paronişi oranının bilinenen daha yüksek olabileceğini öne sürmüşlerdir (79). Brito ve ark. 150 akne vulgarisli hastada sistemik izotretinoin yan etkilerini gözlemledikleri çalışmada katılımcılardan 38'inde (%25,3) tırnak kırılabilirliği ve 20'sinde (%13.3) PG tespit etmiştir (80). Hull ve Demkiw-Bartel'in sistemik izotretinoin alan 189 hastada oluşan yan etkileri inceledikleri çalışmada hastalar anket yöntemiyle değerlendirilerek yan etkiler açısından sorgulanmıştır. Katılımcılardan 1 kişide 1.ayda (%0.8) ve 1 kişide 2.ayda (%1) paronişi gözlenirken, 1 kişide 3.ayda (%1.1) ve 1 kişide 4.ayda (%2) PG saptanmıştır (81). Goulden ve ark. izotretinoin advers etkilerini incelediği 720 hastanın değerlendirildiği çalışmada yalnızca iki hastada ilaca bağlı tırnak distrofisi kaydetmiş ve bunun izotretinoine sekonder uzun dönem kalıcı yan etki olduğu bildirilmiştir (51). 1743 izotretinoin kullanıcısında yan etkileri değerlendiren retrospektif bir çalışmada tırnak bulgusu olarak toplam 37 hastada (%2,1) sadece periungal granülom saptanmıştır ve diğer yan etkilere kıyasla az sıklıkta görülen bulgu olarak değerlendirilmiştir (89). Demirseren ve ark. orta ve şiddetli aknesi olan ve izotretinoin başlanan toplam 300 hastayla yaptığı çalışmada toplam 13 kişide (%4.3) tırnak yan etkisi olarak yalnızca tırnak batması saptanmıştır (82).

Bu çalışmada hasta grubunda tırnak değişikliği görülme oranının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması literatürle uyumlu

olarak izotretinoin kullanımının tırnak yan etkisi oluşumuna neden olduğunu desteklemektedir. Literatürde izotretinoinin tırnaklar üzerine etkisini değerlendiren tek araştırma olan Özçelik ve ark. çalışmasına benzer şekilde bu çalışmada en sık onikoşizi saptandı. Bu çalışmada 100 hastanın 34'ünde en sık onikoşizi olmak üzere birbirinden farklı tırnak bulguları saptanmıştır. Paronişi ve PG 2'ser hastada görülmüştür. Daha önce yapılan geniş çaplı diğer çalışmaların aksine tırnak bulgusu çeşitliliği çok daha fazladır. Ayrıca literatürde bildirilen ve çoğu çalışmada tek bulgu olarak kaydedilen paronişi ve PG'nin aksine, onikoşizi en sık bulgu olarak saptanmıştır.

Kırılğan tırnak; onikoreksis, lamellar onikoşizi ve keratinin yüzeysel granülasyonu olmak üzere 3 grupta incelenebilir (69). Lamellar onikoşizi tırnağın serbest kenarının yatay tabakalar halinde ayrılması iken onikoreksis tırnakta uzunlamasına yarıklanmalar ve fissürleşmelerle karakterizedir. Hem lamellar onikoşizi hem de onikoreksis retinoidlerin bilinen yan etkileridir (69, 77). Bu çalışmada oluşan tırnak değişikliklerinin %55.9'u onikoşizi ve %8.8'i onikoreksisti. Onikoşizi ve onikoreksis görülen hastaların hepsinde birden fazla sayıda tırnakta tutulum görüldü. Ayrıca izotretinoin grubunda onikoşizi görülme oranının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması, izotretinoinin direkt etkiyle onikoşizi oluşumuna yol açabileceğini düşündürülebilir. İzotretinoin hem tırnak uzama hızını artırarak, hem de tırnak matrisi ve plağında diffüz hasara yol açarak tırnakları inceltip sık onikoşizi ve onikoreksis oluşumuna yol açıyor olabilir. Onikoşizi ve onikoreksis saptanan hastalarda tedaviyi kesmeye veya doz azaltmaya ihtiyaç duyulmadı.

Median tırnak distrofisi genellikle bilateral başparmak tırnaklarında, orta hatta ters köknar ağacı benzeri şekil oluşturan, transvers çöküntülerin eşlik edebildiği longitudinal oluklanmadır. Literatürde izotretinoine bağlı median tırnak distrofisi oluşumu nadiren bildirilmiştir. Alli ve Dogan bilateral el 1.parmak tırnaklarında, sağda elkoniksisin de eşlik ettiği median tırnak distrofisinin görüldüğü bir vaka bildirmişlerdir (62). Başka bir vaka sunumunda 38 yaşında kadın hastada izotretinoin tedavisiyle 6.haftada median tırnak distrofisi oluşumu kaydedilmiş ve tedavi kesildikten yaklaşık 4 hafta sonra düzeldiği bildirilmiştir (66). İlginç olarak aynı hastada relaps nedeniyle tekrarlayan kürlerde 2 kez daha aynı şekilde, aynı zamanda

median tırnak distrofisi saptanmış, ilaç kesilince de gerileme olduğu görülmüştür (66). Benzer şekilde 19 yaşında erkek hastada tedavinin 4. ayında her iki el başparmak tırnağında median tırnak distrofisi gelişmiş, tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra iyileşmiştir (90). Bu çalışmada bir hastada 6.ayda, bir hastada 8.ayda median tırnak distrofisi gelişti ve her ikisinde de tedavi sonrası 6.ayda tam iyileşme görüldü. Bu durum literatüre benzer şekilde yan etkilerin ilaca bağlı olduğunu düşündürdü. Ancak bu çalışmada median tırnak distrofisinin daha geç gelişmesinin; hastaların kullandığı günlük dozla, toplam tedavi süresiyle veya toplam kümülatif dozla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Onikoliz tırnak yatağı ile tırnak plağı arasındaki normal adezyonun kaybı sonucu oluşur ve travmaya, onikomikoza, irritanlara, psöriyazise bağlı oluşabileceği gibi çeşitli ilaçlar da onikoliz oluşumuna neden olabilir. Retinoidlerle onikoliz oluşumu nadiren bildirilmiştir (60, 65, 91). Onder ve ark. 23 yaşında kadın hastaya şiddetli akne nedeniyle izotretinoin 40 mg/gün başlamış, tedavinin 3. ayında bilateral ayak başparmak tırnağında tırnak kırılabilirliği ve onikoliz kaydetmiştir ancak hastanın tedavi sonrası takibi yapılmamıştır (65). Özçelik ve ark. çalışmasında yalnızca bir hastada onikoliz saptanmıştır (77). Bu çalışmada da benzer şekilde sadece bir hastanın birden fazla el tırnağında (sağ el 2-3-4.parmak ve sol el 2-3. parmak tırnakları) tedavinin 3. ayında onikoliz saptandı. Tedavi bitiminden 3 ay sonra tamamen geriledi. Hastada onikolizin izotretinoin tedavisinden sonra başlamış olması, travma tariflememesi, nativ taramada onikomikoz saptanmaması, psöriyazise yönelik özgeçmiş ve soygeçmiş olmaması ve tedavi sonrası tırnaklarda kendiliğinden iyileşme olması nedeniyle bu bulgunun ilaca bağlı olduğu düşünüldü.

Lökonişi; gerçek lökonişi, aşikar (görünür) lökonişi ve psödolökonişi olmak üzere üç sınıfta incelenir. Bu tiplerin morfolojisi total, striat (transvers ve longitudinal) ve punktat olarak alt gruplara ayrılabilir. Punktat gerçek lökonişide travma, psöriyazis gibi çeşitli dermatolojik hastalıklar, çinko eksikliği ilk akla gelecek nedenlerdir. Retinoinlerle transvers gerçek lökonişi, parsiyel/total gerçek lökonişi ve transvers aşikar lökonişi oluşabilmektedir. İlaça bağlı oluşan lökonişilerde genellikle birden fazla tırnak tutulumu vardır (60, 64, 75). Bugüne kadar izotretinoin kullanımıyla tek bir transvers lökonişi vakası bildirilmiştir (64). Gregoriou ve ark. 20 yaşında erkek hastada şiddetli kistik akne nedeniyle izotretinoin

0,5 mg/kg/gün (40 mg) kullanımıyla tedavi başlangıcından 1 ay sonra tüm el parmak tırnaklarında transvers lökonişi bildirmiş, hasta 150 mg/kg total kümülatif dozu doldurmuş ve ilacın kesilmesinden 2 ay sonra tüm tırnaklar düzelmiştir (64). Bu çalışmada 4 hastada multiple tırnaklarda punktat gerçek lökonişi saptandı ve bunların tamamı tedavi sonrasında düzeldi. Gerçek punktat lökonişinin sıklıkla travmaya bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda izotretinoinin tırnak plağında incelmeye neden olarak hastaların fark edemeyeceği daha minör travmalarla bu durumu oluşturması muhtemeldir. Dolayısıyla gerçek punktat lökonişiyi izotretinoinin direkt etkiyle mi yoksa tırnak plağında oluşturduğu ikincil değişikliklerle mi sebep olduğuna dair kesin bir sonuca varılamamıştır.

Tırnak plağı yüzeyinde oluşan transvers çöküntüler Beau çizgileri olarak adlandırılır ve proksimal tırnak matriksinin büyümesinde geçici bir bozulma nedeniyle oluşur (86). Sıklıkla travmaya, ilaçlara veya sistemik hastalıklara sekonder meydana gelir. Özellikle proksimal tırnak kıvrımından aynı mesafedeki birden fazla tırnak etkileniyorsa ve ilaç alımından el tırnakları için 2-3 hafta, ayak tırnakları için 4-6 hafta sonra oluşuyorsa etyolojide kuvvetle ilaçtan şüphelenilmelidir (86). İlaça sekonder oluşan Beau çizgileri genellikle kullanılan doza bağlıdır ve ilaç tekrar alındığında tekrarlayabilir (86). İlaçlardan sıklıkla kemoterapötiklere bağlı oluşur, ayrıca retinoidler de Beau çizgisi oluşumuna neden olabilir (86). Bu çalışmada bir hastada bilateral el başparmak tırnağında Beau çizgileri tedavinin 4. ayında görüldü. Tedavi sonrası 6. ayda iyileşme görülmemesi üzerine hasta 8. ayda da kontrole çağrıldı ve 8. ayda tam düzelme olduğu görüldü. Literatürde ilaca sekonder gelişen Beau çizgilerinde tüm el tırnaklarının tutulumu bildirilmiştir. Burada sadece her iki baş parmak tırnağında gözlenmesi izotretinoinin tırnak matriksine primer etkiden ziyade Beau çizgisi oluşumuna kolaylaştırıcı zemin hazırlayacak tırnak plağında oluşturduğu sekonder değişikliklere bağlı gelişmiş olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde izotretinoin kullanan hastalarda önceki akne lezyonlarının olduğu bölgelerde, subungual ve periungual lokalizasyonlarda PG geliştiği bildirilmiştir. PG'lerin tırnak yatağı kırılганlığında artış ve izotretinoinin proliferatif etkisi nedeniyle spikül oluşum sıklığını artırmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (68). Ayrıca retinoidlerin periungual dokuda cilt frajilitesini artırarak, lokal travma veya

enfeksiyona yatkınlık yaratıp granülasyon dokusu oluşumunu indüklemesi de PG oluşumunu tetikleyebilir (71).

Her ne kadar geniş çaplı yan etki tespit çalışmalarında PG oluşumunun çok sık olduğu bildirilmiş olsa da, bu çalışmada daha az sayıda hastada görüldü. Literatürde az sayıda vaka sunumu bulunmaktadır. Benedetto ve ark. 18 yaşında erkek hastaya şiddetli nodüloistik akne şikayeti nedeniyle izotretinoin başladıktan 2 ay sonra iki tırnakta PG gelişimi olduğunu bildirmişlerdir. Bir ay süreli mupirosin ve klobetazol pomad tedavisiyle doz azaltımı veya ilaç kesilmesine gerek görmeden lezyonların tamamen gerilediği bildirilmiştir (68). Armstrong ve Weinstein'in vaka serisinde izotretinoin kullanan ve PG gelişen 4 hasta analiz edilmiştir (67). Hastaların üçünde tek tırnakta PG tespit edilirken bir tanesinde multiple lezyon olduğu belirtilmiştir. Tek tırnakta PG'si olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması veya tedavi sonlandırılmasına gerek kalmadan spontan olarak veya ek topikal ve oral antibiyotik tedavisiyle lezyonlar gerilemiştir. Multiple PG gelişen hastanın ise lezyonlarında kötüleşme görülmesi üzerine ilaç kesilmek zorunda kalmıştır.

Periungual aşırı granülasyon dokusu oluşumu retinoidlerin bilinen bir yan etkisidir. Campbell ve ark. psöriazis için etretinat tedavisi alan 6 hastada aşırı granülasyon dokusu gelişimi bildirmiştir ve bunlar günlük doz veya total kümülatif dozdan bağımsız gelişmiştir (50). Figueiras ve ark. 19 yaşında erkek hastada izotretinoin başladıktan 6 ay sonra sol ayak 1.parmak ve sağ ayak birinci ve ikinci parmak tırnaklarında periungual granülasyon dokusu fazlalığı, paronişi, onikokriptoz ve PG benzeri lezyon tariflemiştir (52). İzotretinoin tedavisinin kesilmesinden sonra hastada paronişi ve granülasyon dokusu düzelmiş ancak onikokriptozisin devam etmesi nedeniyle matrisektomi uygulanmıştır (52). Blumental 15 yaşında erkek hastada şiddetli kistik akne nedeniyle başlanan izotretinoin tedavisinin üçüncü ayında hem paronişi hem de her iki ayağın ilk üç parmak tırnağında aşırı granülasyon dokusu bildirmiştir ve 5 aylık tedavi sonrası, ilacı kestikten 6 hafta sonra parsiyel tırnak eksizyonu ve koterizasyon gerekmiştir (92).

Bu çalışmada bir hastada tedavinin 6. ayında ve bir hastada tedavinin 4. ayında PG gelişti; her iki hastanın da tek el parmağı tırnağında lezyonu mevcuttu ve hastaların lezyonları topikal mupirosin kremle tedavi sonrası geriledi. Ayrıca bir

hastada tedavinin ilk ayında ve bir hastada tedavinin 3. ayında başlamak üzere toplam 2 hastanın ayak tırnaklarında kronik paronişi ve granülasyon dokusu görülmüş olup iki hastanın da tedavi sonrası 6. ayda lezyonlarında iyileşme oldu. İzotretinoin kullanımı ve artan mekanik travma riski arasındaki sinerjistik ilişki PG oluşumunu tetikleyebilir. Hastalarda genellikle beraberinde paronişi eşlik etse de topikal antibiyotikli merhemlere yanıtızsızlık enfeksiyonun temel sorun olmadığını düşündürmektedir. Aksine PG oluşumu enfeksiyöz ajanlara yatkınlık yaratarak paronişiyi tetikleyebilir. Bu çalışmada PG gelişen iki olguda da lezyonun başlangıç zamanı farklı olmakla birlikte total kümülatif dozlarının aynı olduğu görüldü. Buradan PG oluşumundan tedavi süresinin değil, total kümülatif dozun daha önemli olabileceği sonucuna varılabilir. Ayrıca hastalarda tek tırnakta lezyon oluşumu görülmüş, doz ayarlaması veya ilaç kesilmesine gerek görülmemiştir. Tek tırnakta gelişen PG yaşam kalitesini ve günlük aktiviteleri olumsuz yönde etkilememekle birlikte, multiple lezyon gelişimi hasta tarafından tolere edilemeyerek tedaviye uyumu zorlaştırabilir. Bu nedenle, multiple lezyon gelişimi durumunda kontrol sıklığı artırılıp hastanın şikayetleri de göz önüne alınarak gerekirse doz azaltımı veya ilaç kesilmesi yoluna gidilebilir.

Elkoniksis lunuladan başlayıp distale doğru ilerleyen dorsal tırnak plağının aşırı kırılabilirliği veya büyük bir çukurluk ile karakterize tırnak distrofidir. Klinik görünüm zımba deliği ülserine kadar ilerleyebilir. Travma, sifiliz, peritonit, psöriyazis, reaktif artrit ve etretinata sekonder oluşabilir (63, 93, 94). Literatürde izotretinoin kullanımı sonrası oluşan 3 elkoniksis vakası bildirilmiştir. Allegue ve ark. 17 yaşında erkek hastaya dirençli akne vulgaris nedeniyle izotretinoin başlamış ve tedavinin 3. ayında sol el 2. parmak tırnağında elkoniksis tespit etmiş, hastadan bu durumun tedavinin birinci ayında başladığı öğrenilmiştir (61). Tedavi sonlandıktan 4 ay sonra hastanın tırnaklarının tamamen iyileştiği bildirilmiştir (61). Alli ve Dogan akne vulgarisle izotretinoin başlanan 18 yaşında kadın hastada tedavinin 2. ayında her iki el başparmak tırnağı plağında median tırnak distrofisi ve sağ başparmak tırnağında beraberinde elkoniksis bildirmiştir, ancak hastanın tedavi sonrası takip bilgisi olmadığı için tırnak bozukluklarının tedavi bitiminden sonraki durumu öğrenilememiştir (62). Yung ve ark. 53 yaşında kadın hastada rozasea nedeniyle izotretinoin başladıktan 1 ay sonra bilateral el başparmağı tırnaklarında elkoniksis

saptamıştır. Tedavinin 3. ayında tırnak değişikliğinin hastada yarattığı psikolojik problem nedeniyle ilacı kesmek zorunda kalmış ve hastanın tırnakları tedavi bitiminden 6 ay sonra normal görünümüne dönebilmiştir (63). Aynı hastada daha önce kullandığı düşük doz izotretinoin tedavisiyle elkoniksis gelişmemiş olması elkoniksis oluşumunun duyarlı bireylerde kısmen doza bağlı olabileceğini düşündürmüştür (63). Bu çalışmada izotretinoin kullanan hiçbir hastada elkoniksis gözlenmemiştir. Elkoniksisin doza bağlı bir tırnak distrofisi olduğu düşünüldüğünden, bu durum hastaların kullandıkları izotretinoin dozlarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmaya 100 hastanın dahil edilmesi ve elkoniksisin çok nadir görülen bir distrofi olması nedeniyle hasta sayınının yetersiz kalmış olması da muhtemeldir. Literatürde bir hastada elkoniksisin neden olduğu psikolojik problem sebebiyle izotretinoin tedavisinin tamamlanamaması; tırnaklarda oluşabilecek değişikliklerin işlevsel ve kozmetik sıkıntıların yanı sıra ruh sağlığını da etkileyebileceğini ve tedaviye uyumu azaltabileceğini göstermektedir. Ayrıca bir olgu sunumunda hastanın şikayeti üzerine tırnak muayenesi yapıp elkoniksis saptanması, izotretinoinin tırnaklar üzerine olan etkilerinin yeterince tespit edilmediğini ve bu nedenle bildirilenden daha yüksek insidanda tırnak bulgusuna yol açabileceğini düşündürmüştür.

İlaça bağlı tırnak değişiklikleri sıklıkla birden fazla tırnak tutulumu, ilaç alımıyla zamansal uyumluluk ve sorumlu ilacın kesilmesiyle kendiliğinden iyileşme ile karakterizedir (95, 96). Tanısı ilacın tekrar verilmesiyle doğrulanabilir ancak; bazı ilaçlara bağlı oluşan tırnak değişiklikleri tekrarlayan kürlerle ortaya çıkmayabilir (95). Sıklıkla el tırnaklarını etkiliyor gözükmektedir, nitekim çalışmamızda izotretinoin grubunda tırnak değişikliği olan hastaların büyük çoğunluğunda el parmak tırnakları tutulmuştur, ancak bu durumun muhtemel nedeni ayak tırnaklarının daha yavaş büyümesi ve el tırnaklarının travmaya daha açık olmasıdır. İlaç, tırnak aparatı bileşenlerinden biri üzerine doğrudan toksik etki göstererek bu duruma yol açar ve etkilediği tırnak bileşenine bağlı olarak farklı tırnak bulgularına neden olur (97). Böylece saptanan tırnak bulgusu ilacın tırnağı hangi mekanizma üzerinden etkilediğini tespit etmede yardımcı olabilir. Tırnak matriksi keratinositlerine yönelik ilaç toksisitesi kırılğan tırnak, Beau çizgileri, gerçek lökonishi ve onikomadezis gibi tırnak plağı anormalliklerine neden olabilirken; tırnak yatağı keratinositlerine yönelik

ilaç toksisitesi onikoliz ve psödo-lökonişiye yol açabilir (97). Tırnak kıvrımı epitelinde hasara yol açan ilaçlar paronişi ve PG oluşumuyla sonuçlanabilir (7, 95). Bu çalışmada saptanan tırnak değişiklikleri arasında Beau çizgileri, kırılğan tırnak (onikoşizi ve onikoreksis), lökonişi, paronişi, PG ve onikolizin birlikte olması izotretinoinin tırnak matriksi ve tırnak yatağı keratinositlerinin yanı sıra tırnak kıvrımı epiteline de toksik etki gösterdiğini düşündürmüştür. Ayrıca artmış tırnak kırılğanlığı, tırnak plağının distal ve lateral kısmını etkileyerek retinoid kaynaklı artmış granülasyon dokusu, PG ve tırnak batması gelişmesine yol açabilir (95). Bu durum izotretinoin grubunda görülen PG ve aşırı granülasyon dokusunun, ilacın tırnak matriksi keratinositlerine olan toksik etkisinin dolaylı bir sonucu da olduğunu göstermiştir.

İlaçlara bağlı olarak tırnak matriksi melanositlerinde melanin üretiminin artmasıyla tırnaklarda pigmentasyon değişiklikleri görülebilir (97). Tırnak anormallikleri ayrıca ilacın tırnak ünitesi dışındaki toksisitesine bağlı da gözlenebilir. İlaçlar tırnak yatağında vasküler hasara yol açarak veya tırnak yatağı perfüzyonunu bozarak splinter hemoraji ve subungual hematoma oluşumuna sebep olabilir (97). Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada izotretinoine sekonder tırnak pigmentasyon değişikliği, splinter hemoraji veya subungual hematoma görülmemesi izotretinoinin melanositler, vasküler yapılar ve tırnak yatağı perfüzyonu üzerine etkisi olmadığını düşündürmüştür. İzotretinoinin tırnaklar üzerine olan etki mekanizmasını tam olarak açıklayabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Özçelik ve ark. izotretinoinin tırnak üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada izotretinoin ve kontrol grubu arasındaki tırnak büyüme hızı farkının tedavinin üçüncü ayında başladığını ve giderek arttığını saptamıştır (77). 300 izotretinoin kullanıcısıyla yapılan bir çalışmada 13 hastada tırnak batması şikayeti saptanmış olup tırnak batmasının oluşma haftası medyanı 12 (3-20) haftadır (82). Bu çalışmada tırnak değişikliklerinin başlangıç ayı ortalama tedavinin 3. ayıdır ve tırnak büyüme hızı farkının başladığı ayla uyumludur. İzotretinoin grubunda 3.ayda ve 6.ayda saptanan tırnak değişikliği görülme oranının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve ayrıca hasta grubunda 3.ve 6.ayda en yüksek oranda saptanan tırnak değişikliği olan onikoşizi görülme oranının da kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular tırnak

büyüme hızı farkının başladığı ayla ve devamında bu farkın artmasıyla uyumlu olduğu için; izotretinoin tedavisi başlanan hastaların 3.ay ve sonrasındaki kontrollerinde oluşabilecek tırnak değişiklikleri açısından bilgilendirilmesi, kontrollerinde özellikle sorgulanması ve muayene edilmesi gerektiği sonucuna varılabilir.

Literatürdeki çalışmalarda izotretinoin kullanım dozu ile oluşan yan etki ilişkisi açısından birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Goulden ve ark. 720 izotretinoin kullanıcısında advers etkileri değerlendirdiği çalışmada yaş, cinsiyet, kümülatif doz veya alınan izotretinoin kürü sayısı ile raporlanan olası yan etkiler arasında bir ilişki saptayamamıştır (51). Rademaker'in 1743 izotretinoin kullanıcısında görülen yan etkileri değerlendirdiği çalışmada özellikle sık görülen yan etkilerin açık bir şekilde doza bağımlı olduğu görülmüştür. Rademaker'in çalışmasında hastaların %18,5'i hiçbir yan etki bildirmemiş olup bunların çoğunun çok düşük doz izotretinoin (< 0.25 mg/gün) kullanan hastalar olduğu bildirilmiştir (89). Yazar yan etkileri azaltmak ve ortadan kaldırmak için izotretinoin dozunun azaltılmasını önermiştir. Legiawati ve ark. farklı doz izotretinoin rejimlerini karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmada düşük doz rejimleri, konvansiyonel doza benzer etkililik; ancak daha az yan etki, daha fazla hasta memnuniyeti ve tedaviye uyum sağlamış olup sürekli düşük doz tedavi rejimini önermişlerdir (98). Hafif ve orta şiddette akne vulgarisin tedavisinde aralıklı ve sürekli düşük doz izotretinoin tedavilerini karşılaştıran bir çalışmada her iki doz rejimi de klasik rejimler kadar etkili ve güvenli seçenekler olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmaya göre sürekli düşük doz rejimi hastanın tedaviye uyumu ve daha düşük nüks riski açısından aralıklı rejime göre daha üstün görünmektedir (99). İzotretinoinin tırnak üzerine etkilerinin değerlendirildiği Özçelik ve ark. çalışmasında tüm hastalar aynı dozda ilaç kullandığı için, gelişen tırnak bulgularının doz bağımlı olup olmadığı değerlendirilememiştir (77). Brzezinski ve ark. 3525 izotretinoin hastasının 382'sinde tırnak değişikliği saptamıştır ve bu hastaların hiçbirinde doz azaltmaya, tedaviye ara vermeye veya ilacı kesmeye ihtiyaç duymamışlardır (78). Blasiak ve ark. izotretinoin kullanan hastaları kümülatif dozlara göre iki gruba ayırmıştır (<220 mg/kg ve >220 mg/kg grubu) ve iki tedavi grubu arasında tırnak bulgusu oluşumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (79). Demirseren ve

ark. çalışmasında izotretinoin kullanımıyla 300 hastanın 13'ünde ortaya çıkan tırnak batması, minimum 840 mg ve maksimum 4800 mg dozda oluşmuştur ve izotretinoinde kilo başına kullanılan doz arttıkça özellikle kserozis, kuru yüz, akne alevlenmesi gibi sık görülen yan etkilerin daha erken haftalarda anlamlı bir şekilde ortaya çıktığını göstermiştir ancak tırnak değişikliklerinin doz bağımlı olduğu gösterilememiştir (82). Bu çalışmada hasta grubunda tırnak değişikliği görülen ve görülmeyen olgular arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış olup tedavi süresinin uzun veya kısa olmasının izotretinoinin tırnak plağına olan etkisini değiştirmediği görülmüştür. Ancak tırnak değişikliği görülenlerin total kümülatif dozu, görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca kümülatif doz arttıkça saptanan tırnak değişikliklerinin gerileme süresinin de uzadığı saptanmıştır. Bu bulgular izotretinoine bağlı tırnak plağı bulgularının doz bağımlı olabileceğini düşündürmüştür. İzotretinoin kullanan ve buna bağlı tırnak değişikliği gelişen hastalarda düşük doz veya intermittan tedavi protokolleriyle bu yan etkilerin şiddetinin azaltılması ve tırnakların iyileşmesinin kolaylaştırılması mümkün olabilir. Ayrıca daha düşük dozlarda izotretinoin kullanımıyla tırnak bulguları daha geç ortaya çıkabilir ve oluşan tırnak değişiklikleri daha kısa sürede iyileşebilir. Bu nedenle tırnak değişikliğinin tolere edilemediği durumlarda hastalarda izotretinoin dozunu azaltmak iyi bir seçenek olabilir. Hastalarda tırnak değişikliği oluşmaması için mümkün olduğunca düşük dozlarda izotretinoinle tedaviye devam edilmelidir. Tırnak bulgusuna göre yapılması gereken doz değişimlerini belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde bildirilen tırnak değişikliklerinin ortalama iyileşme süresine dair herhangi bir veriye rastlanamadı. Bu çalışmada tırnak değişikliklerinin oluştuktan sonra tam olarak iyileşme süresi ortalama 8 ay olarak saptandı. Hastalarda tırnak bulgularının bu kadar uzun bir süre devam etmesinin nedeni, hiçbir hastada doz azaltımı veya ilaç kesimine gerek görülmemesidir. Zaten bulgular ilaç alınmaya devam edildiği sürece çoğunlukla kalıcı olmuş, ilaç kesiminden birkaç ay sonra tamamen iyileşmiştir. Tırnak değişikliği olarak onikoşizi ve lökonişi saptanan yalnızca iki hastada tedaviye devam ederken 3 ay sonra gerileme olduğu görüldü. Her ikisinde de bulgular birden fazla tırnakta idi. Geriye kalan 32 hastanın tedavi

sonrası 3. ve 6. aylarda iyileşme göstermiş olması, diğer iki hastanın bulgularında olan gerilemenin rastlantısal olabileceğini düşündürdü. Bulguların gerilemesinde esas önemli faktörün ilacın kesilmesi olduğunu, izotretinoinin tırnaklarda çoğunlukla kümülatif doza ve maruziyete sekonder geçici tırnak değişikliklerine yol açtığını söyleyebiliriz. Bulguların geçici ve tolere edilebilir olması hem hastayı hem klinisyeni ilaç kullanımını açısından rahatlatan ve izotretinoinin şiddetli akne ile ilk tercih ilaç olmasını pozitif yönde etkileyen bir durumdur. Diğer birçok yan etkisi gibi, tırnak değişiklikleri de doz bağımlı ve geçicidir.

Topikal akne tedavisi alan kontrol grubunda toplam 11 hastada yalnızca bir tırnağı tutan lökonişi, PG, onikoliz ve Beau çizgisi saptandı. İzotretinoin grubunda yüksek oranda saptanan onikoşizi, onikoreksis, median tırnak distrofisi, kronik paronişi ve granülasyon dokusu gibi bulguların hiçbiri kontrol grubunda görülmedi. Ayrıca hiçbir bulgu birden fazla tırnağı tutmamıştı. Bu bulgular ilaca sekonder gelişen tırnak değişikliklerinin birden fazla tırnağı etkilediği yönündeki teoriyi desteklemektedir. Ayrıca kontrol grubunda görülmeyip yalnızca hasta grubunda görülen onikoşizi, onikoreksis, median tırnak distrofisi, kronik paronişi ve granülasyon dokusunun izotretinoine sekonder spesifik tırnak bulguları olabileceğini de düşündürdü.

Bu çalışmanın bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. İzotretinoinin spesifik olarak tırnak bulgularını değerlendiren, geniş bir hasta ve kontrol grubuna sahip olan iki çalışmadan yalnızca birisidir. Çalışmaya sınırlı sayıda hasta alınması, oluşan bulguların yeniden ilaç maruziyetiyle tekrarlayıp tekrarlamadığının kontrol edilmemiş olması önemli dezavantajlardır. Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta ve kontrol grupları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmaya sistemik izotretinoin tedavisi alan 100 hasta ve retinoidler hariç topikal akne tedavisi alan 100 kontrol hastası dahil edildi. Her iki grup tırnak bulguları açısından değerlendirildi. Hasta grubunda 34, kontrol grubunda 11 hastada tırnak değişiklikleri olduğu görüldü. Oluşan tırnak değişikliklerinin tedavi süresinden bağımsız, ancak kümülatif dozla direkt bağlantılı olduğu görüldü. İzotretinoin grubunda tırnak bulgusu gelişen hastaların %94.1'inde lezyonlar multiple iken, kontrol grubunda tırnak değişikliği saptananların tamamı tek tırnakla sınırlıydı. İzotretinoin grubunda spesifik olarak kontrol grubunda rastlanmayan onikoşizi, onikoreksis, median tırnak distrofisi, kronik paronişi ve granülasyon dokusu gibi bulgular kaydedildi. İzotretinoin grubunda en sık rastlanan tırnak değişikliği onikoşiziydi. Her iki grupta da gelişen bulguların tamamı ilaç kesildikten kısa bir süre sonra tamamen geriledi.

Sonuç olarak izotretinoine sekonder tırnak değişikliklerinin tedavi süresinden bağımsız, kümülatif dozla direkt ilişkili, çoğunlukla multiple ve tamamen geriye dönüşlü olduğu görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2012;86(8):734-40.
2. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):367-74.
3. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15029.
4. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73 e33.
5. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S150-7.
6. Piraccini BM, Iorizzo M, Starace M, Tosti A. Drug-induced nail diseases. *Dermatol Clin* 2006;24(3):387-91.
7. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clin Dermatol* 2013;31(5):618-26.
8. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:3-12.
9. Chen H, Zhang TC, Yin XL, Man JY, Yang XR, Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol* 2022;186(4):673-83.
10. Aksu AE, Metintas S, Saracoglu ZN, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, et al. Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(12):1503-9.
11. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83(3):298-306.
12. Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32 Suppl 2:5-14.
13. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 1998;7(4):191-7.

14. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):20-7.
15. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):2-7.
16. Zouboulis CC, Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM, SpringerLink. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. 1st 2014. ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2014.
17. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(6):541-5.
18. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med* 1995;98(1A):89S-94S.
19. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 1:1-29.
20. Kosmadaki M, Katsambas A. Topical treatments for acne. *Clin Dermatol* 2017;35(2):173-8.
21. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(7):473-92.
22. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules* 2016;21(8).
23. Pile HD, Sadiq NM. Isotretinoin. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
24. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(8):1261-8.
25. Hassoun LA, Chahal DS, Sivamani RK, Larsen LN. The use of hormonal agents in the treatment of acne. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35(2):68-73.
26. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:37-46.
27. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13(8):885-97.

28. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg* 2022;26(1):71-8.
29. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* 2017;28(8):684-96.
30. Noy N. Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochem J* 2000;348 Pt 3(Pt 3):481-95.
31. Allen JG, Bloxham DP. The pharmacology and pharmacokinetics of the retinoids. *Pharmacol Ther* 1989;40(1):1-27.
32. Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):S129-35.
33. Gollnick H, Ehlert R, Rinck G, Orfanos CE. Retinoids: an overview of pharmacokinetics and therapeutic value. *Methods Enzymol* 1990;190:291-304.
34. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol* 1983;23(11-12):534-9.
35. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(2 Pt 3):S8-12.
36. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006;19(5):272-9.
37. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2178-89.
38. Shi G, Liao PY, Cai XL, Pi XX, Zhang MF, Li SJ, et al. FoxO1 enhances differentiation and apoptosis in human primary keratinocytes. *Exp Dermatol* 2018;27(11):1254-60.
39. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1(3):162-9.
40. Norris DA, Osborn R, Robinson W, Tonnesen MG. Isotretinoin produces significant inhibition of monocyte and neutrophil chemotaxis in vivo in patients with cystic acne. *J Invest Dermatol* 1987;89(1):38-43.
41. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol* 2005;125(4):673-84.

42. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat* 2018;29(7):698-705.
43. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(4):22-34.
44. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol* 2021;60(4):451-60.
45. Caruana DM, Wylie G. 'Washout' period for oral tetracycline antibiotics prior to systemic isotretinoin. *Br J Dermatol* 2016;174(4):929-30.
46. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2 Suppl 1):S1-S23 e1.
47. Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Bisson S, Krahn M, Rohloff E, Orfanos CE. Monitoring of isotretinoin therapy by measuring the plasma levels of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin. A useful tool for management of severe acne. *Dermatology* 1998;196(1):176-81.
48. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(2 Pt 3):S45-9.
49. Kapala J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(11).
50. Campbell JP, Grekin RC, Ellis CN, Matsuda-John SS, Swanson NA, Voorhees JJ. Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. *J Am Acad Dermatol* 1983;9(5):708-13.
51. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;131(3):360-3.
52. Figueiras Dde A, Ramos TB, Marinho AK, Bezerra MS, Cauas RC. Paronychia and granulation tissue formation during treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2016;91(2):223-5.
53. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik C. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. *N Engl J Med* 1995;333(2):101-6.

54. Chroni E, Monastirli A, Tsambaos D. Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: monitoring and treatment algorithm for clinicians. *Drug Saf* 2010;33(1):25-34.
55. 1999 Physicians Desk Reference. Isotretinoin. Montvale (NJ): Medical Economics Co; 1999. p. 2651-3.
56. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152(1):35-44.
57. Barbieri JS, Shin DB, Wang S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(1):72-9.
58. Webster GF, Webster TG, Grimes LR. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J* 2017;23(5).
59. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med* 2022;54(1):694-712.
60. Piraccini BM, Iorizzo M, Antonucci A, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(1):57-65.
61. Allegue F, Gonzalez-Vilas D, Zulaica A. Isotretinoin-Induced Elkonyxis. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(2):166-7.
62. Alli N, Dogan S. Short-term isotretinoin-induced elkonyxis and median nail dystrophy. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35(1):85-6.
63. Yung A, Johnson P, Goodfield MJ. Isotretinoin-induced elkonyxis. *Br J Dermatol* 2005;153(3):671-2.
64. Gregoriou S, Banaka F, Rigopoulos D. Isotretinoin-induced transverse leuconychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(2):385-6.
65. Onder M, Oztas MO, Oztas P. Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatolog Treat* 2001;12(2):115-6.
66. Bottomley WW, Cunliffe WJ. Median nail dystrophy associated with isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1992;127(4):447-8.

67. Armstrong K, Weinstein M. Pyogenic granulomas during isotretinoin therapy. *J Dermatol Case Rep* 2011;5(1):5-7.
68. Benedetto C, Crasto D, Etefagh L, Nami N. Development of Periungual Pyogenic Granuloma with Associated Paronychia Following Isotretinoin Therapy: A Case Report and a Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019;12(4):32-6.
69. Chessa MA, Iorizzo M, Richert B, Lopez-Esteban JL, Rigopoulos D, Tosti A, et al. Pathogenesis, Clinical Signs and Treatment Recommendations in Brittle Nails: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(1):15-27.
70. Baran R, Schoon D. Nail fragility syndrome and its treatment. *J Cosmet Dermatol* 2004;3(3):131-7.
71. Baran R. Etreinate and the nails (study of 130 cases) possible mechanisms of some side-effects. *Clin Exp Dermatol* 1986;11(2):148-52.
72. Leggit JC. Acute and Chronic Paronychia. *Am Fam Physician* 2017;96(1):44-51.
73. Habibi M, Mortazavi H, Shadianloo S, Balighi K, Ghodsi SZ, Daneshpazhooh M, et al. Nail changes in pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2008;47(11):1141-4.
74. Hardin J, Haber RM. Onychomadesis: literature review. *Br J Dermatol* 2015;172(3):592-6.
75. Iorizzo M, Starace M, Pasch MC. Leukonychia: What Can White Nails Tell Us? *Am J Clin Dermatol* 2022;23(2):177-93.
76. Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, Tosti A, de Berker D, Richert B. Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol* 2010;163(5):941-53.
77. Ozcelik S, Kilic FA. Effects of isotretinoin on the growth rate and thickness of the nail plate. *Int J Dermatol* 2021;60(10):1258-62.
78. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther* 2017;30(4).
79. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol* 2013;149(12):1392-8.
80. Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2010;85(3):331-7.

81. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg* 2000;4(2):66-70.
82. Demirseren DD, Kilinc F, Emre S, Akyol M, Metin A, Aktas A. The weeks and the cumulative doses of the first adverse events related to oral isotretinoin in acne patients: analysis of 300 patients. *J Dermatolog Treat* 2017;28(4):309-13.
83. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 2016;7:13-25.
84. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol* 2004;22(5):385-6.
85. Elias PM. Retinoid effects on the epidermis. *Dermatologica* 1987;175 Suppl 1:28-36.
86. Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin* 2007;25(2):215-21, vii.
87. Ferguson MM, Simpson NB, Hammersley N. Severe nail dystrophy associated with retinoid therapy. *Lancet* 1983;2(8356):974.
88. Lindskov R. Soft nails after treatment with aromatic retinoids. *Arch Dermatol* 1982;118(8):535-6.
89. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010;51(4):248-53.
90. Dharmagunawardena B, Charles-Holmes R. Median canaliform dystrophy following isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1997;137(4):658-9.
91. Baran R. [Therapeutic assessment and side-effects of the aromatic retinoid on the nail apparatus]. *Ann Dermatol Venereol* 1982;109(4):367-71.
92. Blumental G. Paronychia and pyogenic granuloma-like lesions with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(4):677-8.
93. Kim M, Jung HY, Kang JH, Cho BK, Park HJ. Elkonyxis associated with habit-tic deformity: two case reports. *J Dermatol* 2014;41(8):772-3.
94. Caputo R, Gelmetti C, Cambiaghi S. Severe self-healing nail dystrophy in a patient on peritoneal dialysis. *Dermatology* 1997;195(3):274-5.
95. Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders: incidence, management and prognosis. *Drug Saf* 1999;21(3):187-201.

96. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007;30(11):1011-30.
97. Uyttendaele H, Geyer A, Scher RK. Drugs and nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(2):124-5.
98. Legiawati L, Fahira A, Taufiqurrachman I, Arifin GR, Widitha UR. Low-Dose versus Conventional-dose Oral Isotretinoin Regimens: A Systematic Review on Randomized Controlled Comparative Studies of Different Regimens. *Curr Drug Saf* 2023;18(3):297-306.
99. Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2013;52(10):1265-7.



8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Dilek Yiğit
Doğum tarihi ve yeri :
Yabancı dil bilgisi : İngilizce
Görev yeri : Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
E-posta adresi :

EĞİTİM BİLGİLERİ

2012-2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2008-2012 Antalya Anadolu Lisesi
2007-2008 Dr. Cahit Ünver İlköğretim Okulu
2000-2007 Gülveren İlköğretim Okulu
Mezun olduğu üniversite/fakülte: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet tarihi: 2018

MESLEKİ DENEYİMİ

Yozgat Şehir Hastanesi - YOZGAT
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi – ANKARA

BİLİMSEL İLGİ ALANLARI YAYINLARI

1. Yiğit D, Balta İ, Yiğit H, Ekşioğlu HM. Nocardiosis in a patient with pemphigus foliaceus treated with rituximab. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14601.
2. Orenay OM, Balta I, Yigit D, Eksioğlu M. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema like eruption after CoronaVac vaccine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Oct;35(10):e634-e635.
3. Temel B, Orenay OM, Yigit D, Kaymak D, Karaosmanoglu N, Eksioğlu HM. Evaluation of dermatology life quality index, depression-anxiety-stress scores of patients with genital dermatoses. Indian J Dermatol 2023;68:399-404.

9. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-93471371-514-99-207990696
Konu : E.Kurul – E-22-1165- Etik Kurul Kararı

26.01.2023

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

1165 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nden “Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Tırnak Değişiklikleri” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle 25.01.2023 tarihinde uygun görülmüştür

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: E2A8D530-31E7-4E36-8481-ED92F36E5CE5

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: Internet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Ayşe ÖZDEMİR
Tıbbi Sekreter

Telefon No: 03125953189



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Tırmak Değişiklikleri |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| | | |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara |
| | TELEFON | 0312 598 36 00 |
| | FAKS | 0312 363-33 96 |
| | E-POSTA | aeahetikkurul06@gmail.com |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç. Dr. Nermin KARAOSMANOĞLU | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Deri ve Zührevi Hastalıkları | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | | | |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | - | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | - | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | - | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | - | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ | Gözlemsel ilaç çalışması | <input type="checkbox"/> | | |
| | | Gözlemsel Çalışma | a- | <input type="checkbox"/> | |
| | | a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel) | b- | <input type="checkbox"/> | |
| | | b-)Prospektif Çalışma | c- | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| | | c-)Retrospektif Çalışma | | | |
| | | FAZ 1 | | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | <input type="checkbox"/> | | | | |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/> | | | | |
| DİĞER İSE BELİRTİNİZ: | | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Uğur KOCER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Tırnak Değişiklikleri |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | | |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|-------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|--|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | | |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 1165/2022 | Tarih: 25/01/2023 | | | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastahkları Kliniği'nden Doç. Dr. Nermin KARAOSMANOĞLU tarafından yapılması planlanan ve Dr. Dilek YİĞİT' in Tez çalışması olan "Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Tırnak Değişiklikleri" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının çoğunluğu ile karar verilmiştir. | | | | | | |

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| | |
|----------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
|----------------------------|--|

| | |
|---------------------------------|----------------------|
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Uğur KOÇER |
|---------------------------------|----------------------|

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|-------------------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------|
| Prof. Dr. Uğur KOÇER | Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT | Fizik Tıp ve Rehabilitasyon | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hülya BAŞAR | Anestezi ve Reanimasyon | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hatice ÇELİK | Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Güray SOYDAN | Farmakoloji | Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN | Radyoloji | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT | Halk Sağlığı | Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Öğr. Grv.Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT | Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı | Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Sistemik İzotretinoin Tedavisi Alan Hastalarda Tırnak Değişiklikleri |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | - |

| | | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ | Göz Hastalıkları | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS | Genel Cerrahi | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Av. Fatma Handenur HENDEK | Avukat | Ankara Barosu/Serbest Avukat | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Müh. Alperen ORHAN | Biyomedikal Mühendisi | S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN | Öğretmen | Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza

EK 2: HASTA TAKİP FORMU

Ad soyad:

Yaş-cinsiyet:

Tc no/ tel no:

| | İzotretinoin dozu (mg/kg) | Tırnak değişikliği varlığı | Oluşan tırnak değişikliğinin tipi | İyileşme durumu |
|------------------------------------|--|---|--|----------------------------|
| 1.ay | | | | |
| 2.ay | | | | |
| 3.ay | | | | |
| 4.ay | | | | |
| 5.ay | | | | |
| 6.ay | | | | |
| 7.ay | | | | |
| 8.ay | | | | |
| 9.ay | | | | |
| 10.ay | | | | |
| 11.ay | | | | |
| 12.ay | | | | |
| Tedavi sonrası 3.ay | | | | |
| Tedavi sonrası 6.ay | | | | |

EK 3: TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

| | |
|--|---|
| Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta: | Dilek Yiğit |
| Uzmanlık Dalı: | Deri ve Zührevi Hastalıkları |
| Eğitim Kurumu: | S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara SUAM |
| Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: | 01.07.2019 |
| Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi: | 01.07.2023 |
| Program Yöneticisinin Adı Soyadı: | Prof. Dr. H. Meral Ekşioğlu |
| Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta: | Doç. Dr. Nermin Karaosmanoğlu |

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Sistemik izotretinoin tedavisi alan hastalarda tırnak değişiklikleri

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Sistemik izotretinoin tedavisi alan hastalarda hangi tırnak değişiklikleri olmaktadır?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Akne vulgaris genellikle ergenleri ve genç erişkinleri etkileyen ve dermatolojide en sık tanı konan cilt hastalığıdır. Adölesan ve genç yetişkinlerin yaklaşık %95'ini etkileyen akne vulgaris tüm dünya nüfusunun ise %9.4 'ünde görülmektedir. Akne etyopatogenezi multifaktöriyel süreçlere bağlı olarak gelişir. Androjenler, sebum üretiminde artış, foliküler epitelde anormal dökülme, *Cutibacterium acnes* kolonizasyonunda çoğalma, bunlara sekonder ortaya çıkan enflamatuvar süreçler ve yolaklar etyopatogenezin yapıtaşlarıdır. Bunların yanı sıra genetik faktörler, stres, bazı yiyecekler, sigara, kullanılan bazı ilaçlar da akne patogenezinde önemli rol oynamaktadır (1) (2)(3).

Akne şiddetini sınıflamak için geçerli olan standardize bir sistem olmamakla beraber 2016 yılında Avrupa akne yönergesinde; akne basitleştirilmiş 4 gruba ayrılmış (komedojenik akne, hafif ile orta papülopüstüler akne, şiddetli papülopüstüler akne/ orta derece nodüler akne, şiddetli nodüler akne/ akne konglobata) ve bu gruplara göre tedavi önerileri yayınlanmıştır. Bu sınıflamada akne ilk olarak komedojenik ve non-komedojenik olarak iki sınıfa ayrılırken; non-komedojenik akneler artan şiddete göre sıralanmıştır. Genel anlamda komedojenik aknede topikal retinoidler birinci basamakta önerilirken; non-komedojenik aknede hafiften şiddetliye doğru birinci basamak tedavi, topikal tedavilerle başlayıp, sistemik antibiyotikler, sistemik izotretinoin ve gereği halinde hormonal tedaviler olarak

sıralanabilir (4) (5).

All-trans retinoik asidin bir izomeri olan sistemik izotretinoin genel olarak şiddetli ve/veya diğer tedavilere dirençli akne vulgaris tedavisinde tercih edilmektedir. 1982 yılından beri kullanılan izotretinoinin yararları kadar yan etkileri de uzun yıllar tartışılmıştır (6). Yan etkileri arasında en sık rastlananlar kutanöz kserozis, eritem, keilit, göz kuruluğu, konjonktivit, nazal kuruluk, epistaksis, telogen effluviim, alopesi, baş ağrısı, artralji, miyalji, sırt ağrısı, hiperostoz, uykusuzluk, lipit profilinde ve transaminazlarda artıştır. Gebelerde kullanımı kontraendikedir ve kullanılması halinde önemli konjenital malformasyonlara ve abortuslara yol açmaktadır(7).

İzotretinoin tırnakta da çeşitli etkiler yaratmakla birlikte ilacın tırnak yatağını etkileme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sistemik izotretinoin kullanımına sekonder gelişen mukokutanöz yan etkilerle ilgili birçok çalışma olmasına karşın tırnak değişiklikleri ile ilgili sadece vaka raporlarından oluşan yayınlar mevcuttur (8). Bildirilen vaka raporlarında oral izotretinoin tedavisinin neden olduğu tırnak değişiklikleri arasında kırılğan tırnak, median tırnak distrofisi, elkoniksisi, onikoliz ve transvers lökonişi yer almaktadır (9)(10)(11)(12)(13)(14). Tırnaklarda oluşan değişiklikler hastalarda hem fonksiyonel hem de kozmetik sorunlara yol açarak tedavi sürecine uyumu zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada sistemik izotretinoin tedavisinin neden olabileceği tırnak değişikliklerinin detaylı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Kaynakça:

1. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician 2019;100(8):475-484.
2. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatol Clin. 2012;30(1):99-106.
3. Kutlubay Z, Doğan B, Aydoğan K, İlter N, Bilaç C, Aksungur VL, Şentürk N, Gönül M, Kapıcıoğlu Y, Serdaroğlu S. Türkiye Akne Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 . Dermatol. 2018;9:1-74
4. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(8):1261-8.
5. Stangeland KZ, Huldt-Nyström T, Li X, Danielsen K. Behandling av akne [Treatment of acne]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(12).
6. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. Am J Clin Dermatol. 2020;21(3):411-419.
7. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(8):885-897.

8. Özçelik S, Kılıç FA. Effects of isotretinoin on the growth rate and thickness of the nail plate. *Int J Dermatol.* 2021;60(10):1258-1262.
9. Onder M, Oztaş MO, Oztaş P. Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(2):115-6.
10. Gregoriou S, Banaka F, Rigopoulos D. Isotretinoin-induced transverse leuconychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(2):385-6.
11. Alli N, Dogan S. Short-term isotretinoin-induced elkonyxis and median nail dystrophy. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35(1):85-6.
12. Yung A, Johnson P, Goodfield MJ. Isotretinoin-induced elkonyxis. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):671-2.
13. Allegue F, González-Vilas D, Zulaica A. Isotretinoin-Induced Elkonyxis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(2):166-167.
14. Dharmagunawardena B, Charles-Holmes R. Median canaliform dystrophy following isotretinoin therapy. *Br J Dermatol.* 1997 Oct;137(4):658-9.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bu çalışmada, sistemik izotretinoin tedavisi başlanan hastaların el ve ayak tırnaklarının 0.-3.-6. aylarda makroskopik ve dermoskopik olarak değerlendirilerek, sistemik izotretinoin tedavisi altında el ve ayak tırnaklarında oluşabilecek değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır.

4-Hipotez (Hypothesis)

Sistemik izotretinoin tedavisi el ve ayak tırnaklarında kırılabilirlik, onikoliz, lökonishi, median tırnak distrofisi, elkoniksis, paronishi, piyojenik granülom, unguis incarnatus gibi tırnak değişikliklerine neden olur.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Araştırmamız retrospektif çalışmadır.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Polikliniğimize başvuran 18-65 yaş arası olan akne vulgaris tanısıyla sistemik izotretinoin tedavisi başlanan hastalar çalışmamıza dahil edilecektir. Kontrol grubu olarak polikliniğimize başvuran 18-65 yaş arası akne vulgaris tanısıyla topikal retinoid içeren preparatlar hariç topikal akne tedavisi başlanan hastalar çalışmamıza dahil edilecektir.

Sistemik hastalığı olan hastalar, gebe ya da emziren kadınlar, tırnakları etkileyebilecek

| |
|--|
| <p>mesleği, hobisi veya alışkanlığı olan kişiler, onikotillomani tanısı olanlar, tırnaklara yönelik travma öyküsü olanlar, son 1 yıl içinde ve/veya halen sürmekte olan sistemik ilaç kullanım öyküsü olan hastalar, akne vulgaris dışında başka bir deri hastalığı olanlar, başlangıçta herhangi bir tırnak bozukluğu olanlar her iki grupta da çalışmaya dahil edilmeyecektir.</p> |
| <p>8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)</p> <p>Birincil sonuç değişkenleri: Sistemik izotretinoin tedavisi alanlarda tırnak değişikliği gözlenir mi?</p> <p>İkincil sonuç değişkenleri: Sistemik izotretinoin tedavisi alanlarda hangi tırnak değişiklikleri olur?</p> |
| <p>9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)</p> <p>Retrospektif olarak yapılacak bu çalışmaya polikliniğimize başvurarak klinik olarak akne vulgaris tanısı alan ve sistemik izotretinoin tedavisi başlanan 100 hasta ile klinik olarak akne vulgaris tanısı alan ve topikal akne tedavisi başlanan 100 kontrol hastası dahil edilecektir. Kontrol grubu hastalar polikliniğimize başvurup akne vulgaris tanısıyla topikal retinoid içeren preparatlar hariç topikal akne tedavisi (benzoilperoksit, klindamisin ve benzoilperoksit kombinasyonu, eritromisin ve benzoilperoksit kombinasyonu, azelaik asit, topikal dapson) başlanan hastalardan seçilecektir. 0.-3. ve 6. aylarda hastaların el ve ayak tırnakları dermatolojik muayene ve dermoskopi yapılarak değerlendirilmiştir. Dermoskopik muayenede kliniğimize ait olan Dermlite DL4 model el dermoskopu kullanılmıştır. Tedavi sonrası tırnak bulgusu oluşun hastalar 3. ve 6. aylarda bulguların gerilemesi açısından takip edilmiştir.</p> |
| <p>10-Örnek büyüklüğu ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)</p> <p>Akne vulgaris tanısıyla sistemik izotretinoin başlanan 100 hasta ve akne vulgaris tanısıyla topikal retinoidler hariç topikal akne tedavisi başlanan 100 hasta olmak üzere toplam 200 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.</p> |
| <p>11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)</p> <p>İstatistik danışmanlığı alınarak uygun olan parametrik veya non-parametrik testler yapılacaktır.</p> |
| <p>12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)</p> <p>Çalışma öncesi hastane etik kurulundan onay alınacaktır.</p> |
| <p>13- Anahtar kelimeler (Key words)</p> <p>izotretinoin, tırnak değişiklikleri, akne vulgaris</p> |