

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ORTA ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSTE ARALIKLI VE DÜŞÜK DOZ**

**İSOTRETİNOİN**

**TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NERMİN BOYRAZ**

**ANKARA 2010**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ORTA ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSTE ARALIKLI VE DÜŞÜK DOZ**

**İSOTRETİNOİN**

**TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NERMİN BOYRAZ**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. PELİN MÜŞTAK**

**ANKARA 2010**

## **KABUL VE ONAY**

## ÖNSÖZ

Tıp eğitimi, tıpta uzmanlık sınavı, asistanlık dönemi ve en sonunda hayatımda önemli bir dönüm noktası olan uzmanlık sınavı ve uzmanlık...Gerçekten çok zorlu, büyük emeklerin verildiği ve uzun bir süreç. Ancak bir o kadar da mutluluk ve gurur veren, güzel anılarla dolu bir süreç. Bu aşamaya geldiğim için gerçekten çok mutlu ve gururluyum ve tüm meslektaşlarımın bu güzel günlere kavuşmasını yürekten diliyorum.

Bu uzun yolculukta her şeyden önce bana her yönden desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, fedakarlıklarıyla çalışmama ve başarılarıma büyük katkıları olan sevgili ve değerli anne ve babama, canım kardeşime, 4 yıldır hayatımda olan ve zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, güzellikleri paylaştığım sevgili eşim Zafer'e, uzmanlık eğitimim sürecinde emekleri geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aynur Akyol ve tüm diğer hocalarıma, tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen ve büyük emekleri geçen tez hocam Doç. Dr. Pelin Müştak'a, klinik uzmanımıza, güzel ve dostça bir ortamda çalışmamı sağlayan sevgili çalışma arkadaşlarıma, bir aile sıcaklığı hissetmemi sağlayan hemşire ve personellerimize, tez hastalarımın fotoğraflarını büyük bir sabırla ve başarıyla çeken İlkay Hanım'a tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum..

DR. NERMİN BOYRAZ

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b>	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>GRAFİK DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>RESİM DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>11</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>14</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>29</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>39</b>
<b>ÖZET</b>	<b>41</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

ANA: Antinükleer antikor

AntidsDNA: Anti çift sarmal DNA

İg: İmmünglobulin

DHT: Dihidrotestosteron

FDA: Food and drug administration

IL-1 $\alpha$ : İnterlökin 1 alfa

max: maximum

mg/kg: miligram/kilogram

min: minimum

PKOS: Polikistik over sendromu

P acnes: Propionibacterium acnes

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa

VAS: Vizüel analog skala

yd: yüzde değişim

## TABLO DİZİNİ

TABLO NO		SAYFA NO
TABLO 1	Topikal akne tedavileri	6
TABLO 2	Oral akne tedavileri	7
TABLO 3	İntermittan ve düşük doz grubunda tedavinin başlangıcı, 3. 6. ve 8. aylarındaki skor değerleri	15
TABLO 4	İntermittan ve düşük doz grubunda tedavinin başlangıcına göre yüzde değişimleri	16
TABLO 5	İntermittan ve düşük doz grubunda tedavi bitimi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki skor değerlerinin karşılaştırılması	17
TABLO 6	İntermittan ve düşük doz grubunda tedavi bitimi skorların tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki yüzde değişimleri	18
TABLO 7	İntermittan ve düşük doz grubunda tedavi sonrası 6. ay skor grubu değerlerinin karşılaştırılması	19
TABLO 8	İntermittan ve düşük doz tedavi gruplarında tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. 6. ve 8. aylarındaki VAS değerlerinin karşılaştırılması	21
TABLO 9	İsotretinoinin yan etkileri	30
TABLO 10	İntermittan tedavi şekliyle ilgili çalışmalar	33
TABLO 11	Düşük doz tedavi şekliyle ilgili yapılmış çalışmalar	36

## GRAFİK DİZİNİ

### GRAFİK NO

### SAYFA NO

<b>GRAFİK 1</b>	İntermittan ve düşük doz grubunun tedavi başlangıcından bitimine kadar olan skor değerlerinin düşüşü ve karşılaştırılması	16
<b>GRAFİK 2</b>	İntermittan ve düşük doz gruplarının tedavi bitimi, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay skor gruplarının karşılaştırılması	19
<b>GRAFİK 3</b>	İntermittan ve düşük doz tedavi gruplarında tedavinin başlangıcı, 3,6,8. aylar ve tedavi sonrası 3. ve 6. aylarındaki VAS değerlerinin değişimi ve karşılaştırılması	22



## RESİM DİZİNİ

RESİM NO		SAYFA NO
RESİM 1	Düşük doz tedavi grubundaki bir hastada tedavinin başlangıcındaki klinik görünüm	24
RESİM 2	Resim 1' deki lezyonların yakından görünüşü	24
RESİM 3	Tedavinin 3. ayındaki görünüm	24
RESİM 4	Tedavinin 6. ayındaki görünüm	25
RESİM 5	Tedavi sonrası 6. aydaki görünüm	25
RESİM 6	İntermittan tedavi grubundaki bir hastanın tedavi başlangıcındaki klinik görünümü	26
RESİM 7	İntermittan tedavi başlangıcında lezyonların yakından Görünümü	26
RESİM 8	İntermittan tedavinin 3. ayındaki klinik görünüm	26
RESİM 9	İntermittan tedavinin 6. ayındaki klinik görünüm	27
RESİM 10	İntermittan tedavinin 6. ayındaki lezyonların yakından Görünümü	27
RESİM 11	İntermittan tedavinin 8. ayındaki görünüm	27
RESİM 12	İntermittan tedavi grubundaki bir hastada tedavinin 4. ayında görülen malar raş	28

## GİRİŞ

Akne vulgaris pilosebase üniteyi tutan, multifaktöryel etyolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genellikle adolesanların hastalığı olarak kabul edilen akne, sebace bezlerin aktif olduğu neonatal, infantil, prepubertal ve erişkin dönemlerde de görülebilir (1).

Akne patogeneğinde, artmış sebum sekresyonu, anormal folliküler keratinizasyon, mikrobiyal kolonizasyon ve inflamasyon olmak üzere 4 temel faktör sorumlu tutulmaktadır (2).

Tedavi seçenekleri de patogenezdeki bu farklı mekanizmaları hedef almaktadır. Hafif şiddetli akne de topikal retinoidler, benzoil peroksit, azaleik asit ve topikal veya oral antibiyotikler bilinen başlıca tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (3). Orta şiddetli akne de ise topikal tedaviler yeterli olmamakta ve sistemik bir ajanla kombinasyon gerekmektedir (3).

Oral antibiyotikler orta şiddetli akne de uzun yıllar birinci basamak sistemik tedavi alternatifi olarak kullanılmışlardır (4). Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özellikleri ile etkinlik gösteren oral antibiyotiklerin inflamatuvar akneyi baskılayıcı özellikleri olmakla birlikte tedavi sonrası nüksler sık görülmekte ve antibiyotik rezistans gelişim riski ve çeşitli yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaları uygun olmamaktadır. Akne vulgariste tetrasiklinler en sık tercih edilen antibiyotiklerdir (3).

Oral isotretinoin, akne vulgaris patogeneğinde yer alan dört temel faktörün tümüne etkili olan tek ilaçtır. Bu nedenle akne vulgaris tedavisinde şu an mevcut olan en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir. İso tretinoin, yalnızca şiddetli nodülökistik aknenin tedavisinde onay almıştır (5). İso tretinoin halen nodülökistik akne de birinci basamak tedavi seçeneği olarak, orta şiddetli akne de ise özellikle dirençli olgularda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (6).

Bu çalışmada, orta şiddetli aknesi olan olgularda isotretinoin tedavisinde yeni yaklaşım şekilleri olan düşük doz devamlı ve aralıklı (intermittan) kullanımların etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılması planlanmıştır. Bu kullanım şekilleri sayesinde hafif ve orta şiddetli akne olgularında daha düşük günlük ve kümülatif dozlarda isotretinoin ile etkin ve kalıcı sonuçlar alınabileceği ve standart dozlarda görülebilen birçok yan etkiden kaçınılarak ilacın çok daha rahat tolere edilmesinin sağlanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın birinci amacı ilacın orta şiddetli akne de bu kullanım şekilleri ile yüksek doz ilaç kullanımından kaçınılarak daha az yan etki ile klasik dozlardakine benzer klinik etkinliğin

sağlanabileceğinin gösterilmesidir. Çalışmamızın ikinci amacı ise düşük doz devamlı ve intermittant isotretinoin tedavi sonuçlarının birbirleri ile karşılaştırılmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

Akne vulgaris, genellikle ergenlik döneminde başlayan, özellikle yüz, sırt, omuzlar ve presternal bölgelerde görülen, komedolar ve çoğu olguda bunlara ek olarak papül, püstül, nodül, kist gibi inflamatuvar lezyonlar ile kendini gösteren bir hastalıktır (3).

Akne tipik olarak pubertede başlar ve sıklıkla artmış seks hormonları üretiminin ilk bulgusudur. Adolesanlarda görülme oranı % 70-% 87 gibi yüksek düzeydedir ve 15-18 yaşlar arasında pik yapar (1). Sıklık ve şiddet açısından erkeklerde 16-19, kızlarda 14-17 yaş arasında en yüksek düzeye çıkar (7). Puberte sonrasında çoğunlukla spontan regresyon görülmekle birlikte, hastaların % 10' unda 25 yaş sonrasında da klinik olarak lezyonlar devam edebilmektedir (5). Geç başlangıçlı akne 25 yaşından sonra ortaya çıkar ve % 8 oranında görülür (7). Bu olgular genellikle ergenlik döneminde aknesi olmamış 20-35 yaş arası kadınlardır ve tablo sıklıkla çene, mandibuler bölge ve boyun üst kısmında sık tekrarlayan papül, püstül ve nodüllerle karakterizedir (3).

Akne vulgaris, etyopatogenez açısından multifaktöryel bir hastalıktır. Patogenezde önemli olan faktörler, sebum üretiminde artış, duktal hiperkeratinizasyon, mikroorganizmalar ve inflamasyon oluşumudur (8).

Akne gelişiminde ilk aşama, pilosebace follikül kanallarının tıkanması, yani mikrokomedo oluşumudur. Keratinöz tıkaç infrainfundibuler duktustaki keratinositlerin ve korneositlerin hem proliferasyonu hem de retansiyonu sonucu oluşur (9). Keratinosit proliferasyonunun nedeni kesin olarak bilinmemektedir, ancak androjen stimülasyonu, linoleik asitte azalma, artmış IL-1 $\alpha$  salınımı gibi olası etyolojik faktörler üzerinde durulmaktadır (5).

Folliküler tıkaçların oluşmaya başlaması, ergenlik döneminde sebace bez salgısının artması ile birlikte başlar. Sebum salgılanması androjenik hormonların denetimi altındadır. Testosteron sebum salgısını arttırıcı, östrojen ise azaltıcı etki gösterir (10). Androjenik hormonlar folliküler keratinositlerin hiperproliferasyonunun uyarılmasında da rol alırlar. Testosteron, hedef dokuda etki gösterebilmek için, dihidrotestosterona dönüşmelidir. Bu dönüşümü 5 $\alpha$  redüktaz enzimi sağlar (11). Dihidrotestosteron, (DHT) akne oluşumunda rol alan potent bir androjendir. Akne gibi androjenlere bağımlı olayların şiddeti açısından 5 $\alpha$  redüktaz enziminin niceliği ve işlevi, belirleyicidir. Reseptör ve enzim yapı ve niteliklerinin kalıtsal olduğu göz önüne alınırsa, akne vulgarisin şiddetinin belirlenmesinde genetik faktörlerin etkisinin olduğu açıktır (11). 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz da 5 $\alpha$  redüktaz gibi dehidroepiandrosteron sülfatın dihidrotestosterona dönüşümünde rol alan bir enzim olduğundan akne patogenezinde

önemlidir. Her iki enzim de folliküler keratinositlerde epidermal keratinositlere oranla daha yüksek miktarda bulunmaktadır (1).

Kadınlarda düzensiz adet ve hirsutizm varlığı klinik olarak anlamlı hiperandrojenizm tespit etme ihtimalini arttırmaktadır. Tedaviye dirençli aknesi olan, izotretinoin küründen sonra hızla tekrarlayan veya aniden şiddetli akne gelişen hastaların jinekolojik endokrin değerlendirilmesi gerekli olabilir (3).

Linoleik asit, deride bulunan esansiyel bir yağ asitidir ve aknesi olan hastalarda seviyesi azalmıştır. Linoleik asitin azalmış seviyeleri folliküler keratinositlerin proliferasyonu ve proinflatuar sitokinlerin artışına neden olabilir. Linoleik asitin yeterli miktarda sentez edildiği, fakat artmış sebum üretimiyle birlikte göreceli olarak eksikliğini bildiren yayınlar da mevcuttur (12). İzotretinoin tedavisiyle linoleik asit seviyelerinin normale döndüğü bilinmektedir (5).

Interlökin-1 de keratinosit hiperproliferasyonu ile ilişkili bir sitokindir. IL-1 uyarısıyla folliküler keratinositlerde hiperproliferasyon ve mikrokomedo oluşumu gerçekleşmektedir. IL-1 antagonistlerinin mikrokomedo oluşumunu inhibe etmeleri, akne patogenezinde sitokinlerin önemini desteklemektedir (13).

Günümüzde inflamasyonun tetiklenmesinde, özellikle mikroorganizmaların etkisi üzerinde durulmaktadır (14). Akne vulgariste en önemli rolü oynayan mikroorganizma, gram pozitif bir anaerobik difteroid olan *propionibacterium acnes*'tir (P acnes) ve pilosebace ünitenin normal florasında yer alır. Aknesi olan adolesanlarda aknesi olmayanlara göre P acnes' in daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (15). Ancak, sebace folliküldeki P acnes yoğunluğu ile akne şiddetinin klinik olarak korele olmadığı da bilinmektedir (15). P acnes, lipaz, proteaz, hyaluronidaz üretir. Sebumu oluşturan trigliseridlerin parçalanması sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri kemotaktik faktörleri uyarıcı etki gösterir ve inflamatuar reaksiyonların oluşumuna katkıda bulunur (16). Ayrıca, sebace follikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer lökositlerde bulunan toll-benzeri reseptör 2' ye bağlanarak sitokinleri aktive eder (17). Toll-benzeri reseptör 2' nin aktivasyonundan sonra, IL-1, IL-8, IL-12 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımı gerçekleşir (18,19). Aknede rol oynayan diğer mikroorganizmalar, *propionibacterium granulosum*, *staphylococcus epidermidis*, *malassezia furfur*'dur (20).

Bu aşamayla birlikte aknenin inflamatuar lezyonları olan papüller ve püstüller ortaya çıkar (9).

Foliküler kanal tıkanıklığı devam ettikçe follikülün alt kısmı içeride biriken materyal tarafından genişletilir. Genişleyen follikülün duvar bütünlüğünün bozulması ile folliküler içerik dermise açılır. Keratin, sebum ve başta propionibacterium acnes olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların dermiste bulunması inflamasyonun daha fazla artışına neden olur. Şiddetli inflamasyon varlığında nodülökistik lezyonlar ortaya çıkar (3).

Retinol (vitamin A) ve biyolojik aktif metabolitleri epitelyal diferansiyasyonda önemli bir rol oynarlar. Retinoidler, hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu normalleştirirler, immün reaksiyonları düzenlerler, antiinflamatuvar etkinlik gösterirler, DNA sentezini regüle ederler ve sebace bezlerden sebum salgılanmasını baskırlar. Epidermal keratinositlerde retinoidler nükleer reseptörlere bağlanarak etki gösterirler (1). İsoetretinonin, sebace bezlerde retinol seviyelerini arttırırken, dehidroretinol seviyesini azaltır. Dehidroretinol hiperproliferatif, keratinize deri lezyonlarında biriktiğinden, isotretinonin tedavisiyle seviyesinin azalması hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda azalmaya neden olabilir. Tüm bunların sonucu olarak, retinoidler ve reseptörlerinin hiperkeratinizasyon ve komedogenezde önemli rollerinin olduğu söylenebilir. Topikal ve oral retinoidlerin akne vulgaristeki klinik etkinliği de bu görüşü desteklemektedir. Retinoidlerin aynı zamanda sebace bezlerde androjen metabolizmasını da etkilediği düşünülmektedir (1).

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan ilaçlar, patogenezdaki bir veya daha fazla mekanizmaya yönelik etki gösterirler. İlaçların başlıca etki mekanizmaları şu şekilde özetlenebilir;

1. Sebace bez aktivitesinin baskılanması,
2. Bozulmuş folliküler keratinizasyonun düzeltilmesi,
3. Mikrobik kolonizasyonun azaltılması,
4. Non-spesifik anti-inflamatuvar etki

Uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi açısından akne vulgarisin derecelendirilmesi gerekir. Pratik klinik uygulamada, akne vulgarisi dört derecede sınıflandırmak mümkündür: Evre I: komedonal, Evre II: hafif papülopüstüler, Evre III: şiddetli papülopüstüler, Evre IV: nodülökistik akne (7). Ancak akneyi bu şekilde sınıflamak oldukça subjektif bir yöntemdir ve kişiden kişiye büyüklüğü, yoğunluğu, dağılımı ve şiddeti oldukça değişken olabilen akne vulgaris lezyonlarını gruplamada oldukça yetersiz kalmaktadır (21). Bu nedenle özellikle araştırmalarda kullanılması açısından daha objektif sınıflama sağlayabilen çeşitli akne skorlama sistemleri geliştirilmiştir (22). Aknenin klinik takibinde standart fotoğraflama

metodu genellikle hastalık aktivitesini doğru bir şekilde yansıtmamaktadır (23). Bunun nedenleri arasında makuler ve deri yüzeyinden kabarık lezyonlar arasında ayırım yapılamaması, bazı komedoların ve inflamatuvar lezyonların net olarak görülememesi, lezyonun derinliği hakkında bilgi vermemesi, eritem, pigmentasyon değişikliği, ekskoriasyonlar gibi bulguları doğru yansıtmaması sayılabilir (24). Bu nedenle objektif bir değerlendirmenin sağlanabilmesi için, takiplerde standart fotoğraflama yanında diğer skorlama sistemleri de kullanılmalıdır. Şu an hasta takiplerinde çok sayıda farklı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar lezyonların 0-10 arası bir skalayla ve referans fotoğraflarla derecelemesinin yapıldığı Leed's skorlama sistemi ve bizim çalışmamızda da kullandığımız akne global skorlama sistemleridir (25,26).

Akne vulgariste kullanılan ana tedavi seçeneklerini komedolitik ajanlar, sistemik ve topikal antimikrobialler, retinoidler ve sistemik hormon tedavisi olarak sınıflandırabiliriz. (Tablo 1 ve 2)

Akne vulgarisin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için farklı patogenetik mekanizmaları hedef alan kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir (5).

**TABLO 1: TOPIKAL AKNE TEDAVİLERİ**

<b>1. RETİNOİDLER</b>
Adapalen-krem, jel, solüsyon veya bantları (% 0.1)
Tretinoin-krem (% 0,025, % 0,05,% 0,1); jel (% 0,025, % 0,01), sıvı,
Tazaroten-krem veya jel
<b>2. ANTİMİKROBİYALLER</b>
Klindamisin jel, solüsyon, losyon, bantlar
Eritromisin solüsyon, jel, merhem
Benzoyl peroksit jel, losyon, krem, yıkama, sabun
Kombinasyon: bezoyl peroksit+klindamisin, benzoyl peroksit+eritromisin,
<b>3. Azelaik asit % 20 krem</b>
<b>4. Sodyum sülfasetamid-kükürt kombinasyonları; jel, losyon, yıkama</b>
<b>5. Salisilik asit jel, krem, losyon, köpük, solüsyon</b>

**TABLO 2: ORAL AKNE TEDAVİLERİ**

<b>1. Antibiyotikler</b>
Tetrasiklin
Doksisiklin
Minosiklin
Trimetoprim-sülfametoksazol
Eritromisin
<b>2.İsotretinoin, 0,5-1 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda</b>
<b>3.Hormonlar</b>
Spiranolakton
Prednizon
Doğum kontrol hapları (drospirenon-etinil östrodiol kombinasyonu)

Topikal tedaviler hafif şiddetli (komedonal) akne ve az sayıda inflamatuvar lezyonu olan olgularda tercih edilirler. Topikal tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek için en az 6-8 haftalık bir tedavi süresi gereklidir. Birçok hastada oral ve topikal tedavi kombinasyonu ile hastalık kontrol altına alındıktan sonra topikal tedavi idame tedavisi olarak etkili olmaktadır (3).

Başlıca topikal tedavi seçeneklerinden olan topikal retinoidler; bozulmuş folliküler keratinizasyonu düzeltirler. Böylece komedo oluşumunu azaltırlar ve yeni lezyon oluşumunu engellerler (7). Ek olarak, belirgin antiinflamatuvar etki gösterirler ve diğer aktif ajanların penetrasyonunu da arttıırırlar (27). Topikal retinoidler, ideal idame tedavi ajanlarıdır.

Topikal benzoil peroksit; bozulmuş folliküler keratinizasyonu düzeltmesinin yanında, güçlü antimikrobiyal etkinlik de gösterir. En çok inflamatuvar akne ve etkili olmakla beraber komedolitik etki de gösterir (27).

Özellikle pilosebace üniteye afinite gösteren antibiyotikler topikal tedavide etkin olabilmektedir. P acnes' in deri yüzeyindeki ve özellikle de folliküller içerisindeki yoğunluğunu azaltırlar, böylece deri yüzeyindeki serbest yağ asidi miktarını azaltırlar. Kemotaksisi baskılayarak antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. İnflamatuvar akne tedavisinde etkili olmakla birlikte, yaygın papülopüstüler lezyonların varlığında tek başına etkili olamazlar (27). Artmakta olan antibiyotik direnci nedeniyle topikal antibiyotiklerin tek başına kullanımı önerilmemektedir. Topikal retinoid veya benzoil peroksitle birlikte kullanımları tercih edilen kombinasyonlardır (3).



Oral antibiyotiklerin orta ve şiddetli akne, yerel kombinasyonların fayda etmediği veya tolere edilemediği inflamatuvar hastalığı olanlarda, gövdedeki aknenin tedavisinde veya mutlaka kontrol altına alınması gereken, her lezyondan sonra sikatris veya postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişen hastalarda kullanım endikasyonları vardır (3).

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan standart oral antibiyotik pilosebace ünite afinitesi yüksek olan tetrasiklin grubudur (7). Ancak çeşitli yan etkiler ve antibiyotik direnci antibiyotik kullanımını sınırlamaktadır. Antibiyotik tedavisi çoğu olguda yeterli ve kalıcı yanıt sağlayamamaktadır (3).

PKOS' u (polikistik over sendromu) olan kadın hastalar, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi veya teşhis edilebilen başka bir endokrinolojik durumu olanlar, geç başlangıçlı aknesi olan, şiddetli aknesi olan, diğer sistemik ve topikal tedavilere yanıtız veya etkin tedavi sonrası nüks gösteren hastalarda hormonal tedavi bir alternatif olabilmektedir (3). Hormonal tedavi ajanları lokal androjen seviyelerini düşürerek, androjenlerin sebace bezlerdeki ve folliküler keratinositlerdeki etkilerini antagonize ederek akne vulgariste etkili olurlar. Başlıca tedavi seçenekleri arasında östrojenler, siproteron asetat, flutamid, spiranolakton, oral kontraseptifler, gonadotropin-releasing hormon agonistleri yer almaktadır (28). Etilin östrodiol ve siproteron asetat en sık tercih edilen ve en etkili olan ajanlardır (1).

İsotretinoin; akne vulgarisin etyopatogenezinde yer alan dört temel sorunun tümüne etkili olabilen tek ilaçtır. Bu nedenle akne vulgaris tedavisinde şu an mevcut olan en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir (29).

İsotretinoin (13-cis retinoik asit) birinci jenerasyon bir retinoiddir ve diğer retinoidler gibi etkisini hücre içi reseptörlere bağlanarak gösterir (5). İsotretinoin, sebum salgısını azaltarak, P acnes kolonizasyonunu azaltarak, inflamasyon ve komedo oluşumunu azaltarak akne vulgaris tedavisinde etkili olur (30).

İsotretinoin halen nodülokistik akne, birinci basamak tedavi seçeneği olarak, orta şiddetli akne, özellikle dirençli olgularda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. İsotretinoin; şiddetli akne, 6 aylık kombine oral ve topikal antibiyotiklerle tedaviyle % 50' den az iyileşme sağlanan akne, sikatris riski taşıyan veya psikolojik sorunlara yol açan akne endikedir. Diğer kullanım endikasyonları arasında gram negatif follikülit, inflamatuvar rozase, piyoderma fasiale, akne fulminans ve hidradenitis süppürativa sayılabilir (3).

İsotretinoin akne bu kadar etkin olmakla birlikte kullanımı birtakım yan etkiler nedeniyle sınırlanmaktadır. Oral isotretinoinin en önemli yan etkisi gebelikte verilmesi halinde fetuse meydana gelebilecek ciddi hasardır. Retinoid embriyopatisi kraniyofasiyal, kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve timus anormallikleri görülen bir sendromdur. Bu nedenle tedavi öncesi doğurgan çağıdaki kadınların gebe olmadığını tespit edilmesi ve tedavi sonrasında da en az 1 ay süreyle gebe kalmamalarının sağlanması önemlidir. İlaç mutajenik değildir ve erkek bir hasta ilacı alırken gebe olursa fetus risk altında değildir (3).

Oral isotretinoinin, mukokutanöz, oftalmolojik, nörolojik, kas-iskelet ve gastrointestinal sistem yan etkileri vardır. En sık görülen yan etki, deri ve mukozalarda gelişen kuruluksur. Terapötik dozlarda da belirgin düzeyde görülen kuruluk hastanın günlük yaşantısını etkilemekte ve tedaviye uyumunu önemli derecede azaltmaktadır. Birçok hasta özellikle mukokutanöz yan etkileri tolere edemedikleri için tedaviyi sürdürememektedir. İsotretinoin, özellikle yüksek dozlarda hepatotoksisiteye ve hiperlipidemiye neden olabilmektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında da ayda bir kez biyokimyasal testlerin düzenli olarak yapılması gerekmektedir (7).

Oral isotretinoin kullanımı sırasında depresyon gelişimi de nadir görülen yan etkiler arasındadır. Ayrıca yine yüksek doz ve uzun süreli kullanımında hiperosteozis gelişimi de bildirilmiştir (7).

Klasik olarak oral isotretinoin, 0,5-1 mg/kg günlük dozda ortalama 6 ay süreyle kullanılmaktadır. Nüks oranının azaltılabilmesi için kilogram başına 120-150 miligramlık bir kümülatif doza ulaşılması önerilmektedir. 150 mg/kg'ın üzerindeki kümülatif dozların terapötik faydası gösterilememiş ve 120 mg/kg'ın altındaki dozlarda ise tedavi sonrası nüks oranlarında artış olabileceği bilinmektedir (29).

Diğer taraftan son yıllarda özellikle orta şiddetli akne kümülatif doza ulaşılmadan da yeterli etkinlik sağlanabileceğini belirten çalışmalar yayınlanmıştır. İsotretinoin tedavisinin yan etkilerini sıklıkla daha az tolere edebilen hastalarda daha düşük doz ve/veya aralıklı tedavi önemli avantajlar sağlayabilmektedir. İsotretinoinin özellikle doz bağımlı ve en sık görülen yan etkileri olan mukokutanöz yan etkileri ile hipertrigliseridemi ve transaminaz yüksekliği gibi diğer önemli yan etkilerinin düşük dozlarda oldukça az görülmesi veya hiç görülmemesi, hastanın tedaviye uyumunu dolayısıyla tedavi sürekliliğini ve başarısını arttıracak önemli avantajlardır. Bu durum göz önüne alınarak son yıllarda yapılmış olan çalışmalar düşük doz

veya aralıklı tedavi rejimlerinde yan etki sıklığının azaldığını ayrıca, tedavi başarı oranlarının da oldukça yüksek olduğunu vurgulamışlardır (4,6,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41).

Ancak halen mevcut çalışmalar az sayıda olup, destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca literatürde farklı doz şemalarının etkinlik, güvenilirlik ve yan etkileri açısından karşılaştırma sonuçları son derece yetersizdir.

Bu bilgilerden yola çıkarak, bu çalışmada, orta şiddetli aknesi olan olgularda yeni tedavi yaklaşımları olan düşük doz devamlı ve aralıklı ( intermitan) isotretinoin kullanımlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi ve iki tedavi rejiminin etkinlik ve yan etkiler açısından birbirleriyle karşılaştırılması planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ağustos 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı' na başvuran ve klinik olarak orta şiddetli akne tanısı alan, daha önce çeşitli tedavilere yanıtız, skar bırakmaya eğilimli, psikososyal etkilere yol açan aknesi olan, 15 yaş üstü 28 erkek, 42 kadın toplam 70 hasta alındı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Hastalara çalışmanın amacı, planı, alacakları ilacın etkileri, yan etkileri, takip süreleri ve tedavinin verilış şekli gibi konular hakkında bilgiler verildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan imzalı onam formu alındı.

Tüm hastalar yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hastalık süresi ve akne vulgaris için daha önce kullanmış oldukları tedaviler açısından sorgulandı. Kadın hastalar adet düzensizliği, hirsutismus gibi tedavi başarısını etkileyebilecek semptomlar açısından ve ilacın önemli teratojenik etkilerinin olması nedeniyle olası bir gebelik yönünden değerlendirildi.

Herhangi bir sistemik hastalığı olan ve başka bir nedenle sürekli ilaç kullanmakta olan hastalar ile gebelik veya PKOS tanıları olan kadın hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar tedavi başlangıcında ve sonrasında aylık yapılan tüm kontrollerde tam kan ve biyokimyasal testler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili) ile takip edildi. Kadın hastalar için tedavinin başında bunlara ek olarak PKOS açısından over ultrasonografisi ve gebelik testleri yapıldı.

Tedavi öncesi gerekli olan sorgulamalar ve laboratuvar tetkikleri tamamlanan ve çalışmaya dahil edilen toplam 70 hasta 2 farklı gruba bölünerek, birinci gruba (toplam 35 hasta ) 20 mg/gün dozda isotretinoin 6-8 ay süreyle (**düşük doz grubu**), ikinci gruba ise (toplam 35 hasta ) 0,5-0,75 mg/kg/gün dozda isotretinoin her ayın ilk haftasında olacak şekilde (**intermittan doz grubu**) 6-8 ay süreyle verilip aylık kontrollerle klinik ve laboratuvar olarak takip edildi. Hastalar geliş sırasına göre sırasıyla birinci ve ikinci tedavi gruplarına dahil edildi.

Tüm hastaların tedavi başında akne global skorumlama sistemi (Açıklama 1) ile akne skorları belirlendi ve takip süresince ayda bir kez akne global skorumlama sistemiyle değerlendirilmelerinin yanısıra kişisel bir takip skalası olan vizüel analog skala (Açıklama 2) ile de (VAS) değerlendirilmeleri yapıldı. Hastaların başlangıç, 3. ay ve tedavi bitiminde klinik olarak fotoğraflamaları yapıldı.

Tedavi kesildiğinde skor değeri 0-5 arasında olan hastalar ‘tama yakın-mükemmel yanıt’, 5-10 arası olanlar ‘iyi yanıt’, 10 üzeri olanlar ‘yetersiz yanıt’ veren hastalar olarak değerlendirildi

Tedavi sonrasında hastalar relaps açısından 3 ay ara ile iki kez akne global skorlama sistemi, VAS ve klinik fotoğraflama ile relaps açısından takip edildi.

Tedaviyi tamamlayan ve nüks açısından takibe alınacak hastaların tamamına idame tedavisi olarak topikal adapalen jel önerildi.

Hastaların takipleri tamamlandıktan sonra her iki grubun tedavi başarısı ve gruplar arası klinik yanıt farklılıkları ki kare Fisher’s Exact test, Mann Whitney U ve Wilcoxon WZ testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

#### **AÇIKLAMA 1:**

#### **Akne şiddetinin akne global skorlama sistemi ile belirlenmesi (26):**

Alın, yanaklar, burun, çene, göğüs ve sırt üst bölümü değerlendirmeye dahil edilen vücut bölgeleridir. Bahsedilen tüm vücut bölümlerinin yüzey alanına uygun belirli bir katsayısı bulunmaktadır. Her bir bölgede bulunan lezyon tipine göre (komedon, papül, püstül, nodül gibi) belirli bir puan katsayısı bulunmaktadır ve katsayısı en fazla olan mevcut lezyon değerlendirmeye alınır. Her bölgenin klinik puanlaması yapıldıktan sonra sabit katsayısı ile çarpılır ve tüm değerler toplanır. Bulunan değer, kişinin akne global skorudur. Skorlamaya göre 1-18 arası hafif, 19-30 arası orta şiddetli, 31-38 arası şiddetli, >39 ise çok şiddetli akne olarak sınıflandırılır. Bizim çalışmamıza global skoru 19-30 arasında olan, orta şiddetli aknesi olan hastalar dahil edilmiştir.

YERLEŞİM YERİ	EVRE	FAKTÖR	BÖLGESEL SKOR
Alın		X2	
Sol yanak		X2	
Sağ yanak		X2	
Burun		X1	
Çene		X1	
Göğüs ve sırt üst bölümü		X3	
TOPLAM SKOR			

Grade: lezyon yok: 0 komedon: 1 papül: 2 püstül: 3 nodül: 4

## GLOBAL SKOR:

0: yok

1-18: hafif

19-30: orta şiddette

31-38: şiddetli >39: çok şiddetli

## AÇIKLAMA 2:

### Vizüel analog skala:

Hastaların tedavi öncesi ve takip süresince kişisel değerlendirmelerinin kaydedilmesi açısından oluşturulmuş bir skaladır. Bu skalaya göre, hastalara mevcut lezyonları için 0 ile 10 arasında bir puan vermesi istenir. 10 puan hasta için 'en kötü' klinik durumun karşılığı iken, 0 puan 'beklenen en iyi' klinik durumun karşılığıdır.

## BULGULAR

Çalışmamızda orta şiddetli aknesi olan toplam 70 hasta 35' i intermittan, 35' i düşük doz sürekli isotretinoin kullanacak şekilde iki gruba ayrılarak takip edildi. Düşük doz grubunda çalışmaya dahil olanların 5 tanesi, intermittan grubunda 1 tanesi tedaviye 6-8 aylık sürede yeterli klinik yanıt vermemeleri nedeniyle tedavi süreleri uzatılarak isotretinoin dozu kümülatif doza tamamlandı. İntermittan grubundan 3 hasta tedavinin ilk aylarında kontrollere düzenli gelmemeleri ve tedaviye yeterli uyum göstermemeleri nedeniyle takipten çıkarıldı. Ayrıca intermittan grubundan bir hastada tedavinin 4. ayında ilaca bağlı fotosensitivite gelişmesi nedeniyle ilaç kesilerek takipten çıkarıldı. Sonuçta 6-8 aylık sürede tedavilerini tamamlayan ve tedavi sonrası 6 ay süresince nüks açısından takip edilen, her iki gruptan toplam 30' ar hasta (toplam 60 hasta) istatistiksel olarak değerlendirmeye dahil edildi.

### YAŞ:

Çalışmamıza katılan hastalardan intermittan tedavi grubundaki hastaların ortalama yaşı 23,37 (median: 22,5 minimum: 15 maximum: 41), düşük doz grubundaki hastaların ise ortalama yaşı 22,5 (median 21,5 min:15 max: 33) olarak bulundu. Non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde her iki grup arasında yaş yönünden anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0,05$ )

### CİNSİYET:

Çalışmaya intermittan grubunda 10' u erkek (% 33,3), 20' si kadın (% 66,7) toplam 30 hasta; düşük doz grubunda ise 14' ü erkek (% 46,7), 16' sı kadın (% 53,3) toplam 30 hasta olmak üzere 60 hasta dahil edildi. Her iki grup arasında ki kare pearson test ile karşılaştırma yapıldığında kadın ve erkek sayıları istatistiksel olarak farklı bulunmadı. ( $p=0,292$ ,  $p>0,05$ )

### TEDAVİYE YANIT:

Her iki grupta tedavinin başlangıcı, tedavinin 3. 6. ve 8. aylarındaki skorların ortalaması ve skorların başlangıca göre düşme yüzdeleri hesaplandı. İntermittan tedavi grubunda tedavi başlangıcındaki skor ortalaması 24, tedavinin 3. ayında 14, 6. ayda 4, 8. ayda ise 0 bulunurken; düşük doz grubunda tedavi başlangıcındaki skor ortalaması 24,5, tedavinin 3. ayında 14,5; 6. ayda 4 ve 8. ayda 0 olarak bulundu. (Tablo-3) (Resim 1-11) Gruplar arasında tedavinin başlangıcındaki ve tedavi sırasındaki düzenli aralıklarla yapılan kontrollerde skor değişimleri arasında Mann Whitney U ve Wilcoxon WZ tetstleri ile karşılaştırma yapıldığında

anlamli farklilik saptanmadı. ( $p=0,05/4=0,0125$ ; bon ferroni düzeltmesi, tüm zamanlardaki p değerleri 0,0125' ten büyük)

<b>TABLO 3: intermittan ve düşük doz grubunda tedavinin başlangıcı, 3. 6. ve 8. aylarındaki skor değerleri</b>				
<b>Tedavinin verilış şekli</b>	<b>Tedavinin başlangıcı</b>	<b>Tedavinin 3. ayı</b>	<b>Tedavinin 6. ayı</b>	<b>Tedavinin 8. Ayı</b>
<b>İNTERMİTTAN</b>				
Median	24	14	4	0
Minimum	17	2	0	0
Maksimum	32	33	21	4
<b>DÜŞÜK DOZ</b>				
Median	24,5	14,5	4	0
Minimum	17	6	0	0
maksimum	33	29	22	4
<b>P değeri</b>	0,835	0,772	0,602	0,311

Gruplar arasında başlangıca göre tedavinin 3. 6. ve 8. aylarındaki skorların yüzde değişimleri hesaplandı. İntermittan tedavi grubunda tedavi başlangıcına göre iyileşme yüzdeleri 3. 6. ve 8. aylarda sırasıyla % 86,82 ve 100 iken; düşük doz tedavi grubunda 3, 6 ve 8. aylardaki iyileşme yüzdeleri sırasıyla % 85,83 ve % 100 olarak bulundu. (Tablo 4, Grafik 1) Mann Whitney U ve Wilcoxon WZ testleri ile grupların iyileşme yüzdeleri arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamli farklilik saptanmadı. ( $p=0,05/3=0,017$ ; tüm p değerleri 0,017' den büyük)



**TABLO 4: intermittan ve düşük doz grubunda tedavinin başlangıcına göre yüzde değişimleri**

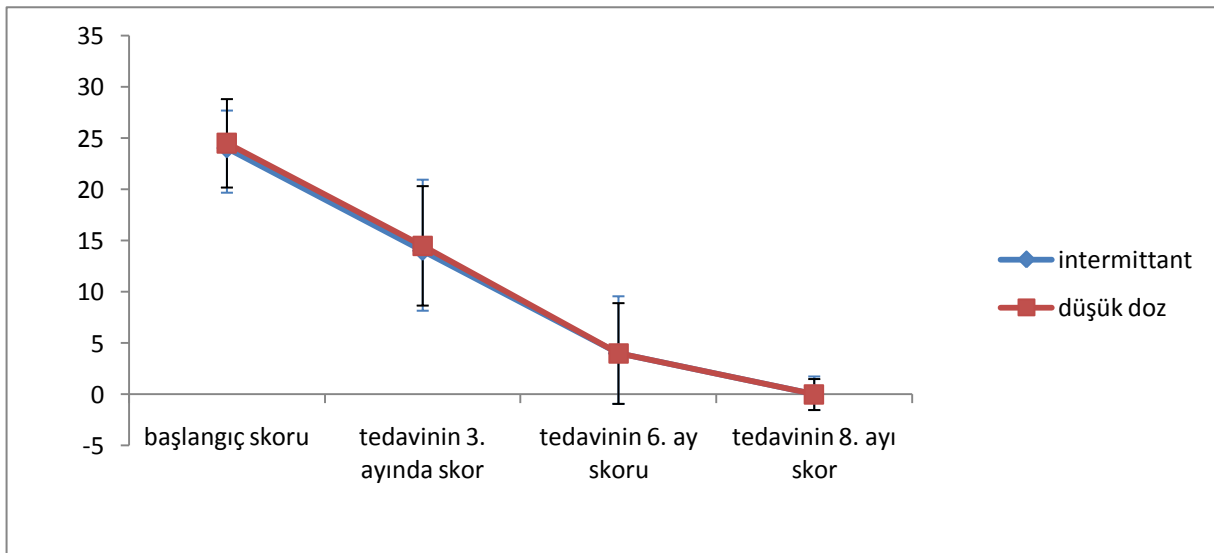
Tedavinin veriliş şekli	İntermitan	Düşük doz	P değeri
	Median(min_maks)	Median(min_maks)	
yd_başlangıç_3ay	-86,36((-96)-(-72))	-85,71(-93,75)-(-73,68))	0,994
yd_başlangıç_6ay	-82,21((-100)-(-16))	-83,66((-100)-(-4,35))	0,563
yd_başlangıç_8ay	-100((-100)-(-82))	-100((-100)-(-82))	0,351

Yd: yüzde değeri min: minimum max: maximum

Her iki grupta tedavinin 6. ayına gelindiğinde toplam 20 hastada skor değerlerinin 10' un üzerinde olması nedeniyle klinik olarak yetersiz yanıt olduğu düşünülerek tedavi süresi 8 aya kadar uzatıldı. İntermittan grupta 30 hastadan 13' ü (% 43,3), düşük doz grubunda ise 30 hastadan 7' si (% 23,3) tedavilerini 8 ayda tamamladı.

İntermittan tedavi grubunda 30 hastanın 17' si (% 56,7) tedavisini 6. ayda tamamlarken, 13' ü (% 43,3) tedavisini 8. ayda tamamladı. Düşük doz grubunda ise 30 hastanın 23' ü (% 76,7) tedavini 6. ayda tamamlarken, 7' si (% 23,3) tedavisini 8. ayda tamamladı. Her iki gruptaki tedavi süresi 8. aya uzatılan hasta sayıları ve oranları pearson ki kare testi ile kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,100, p>0,05)

### GRAFİK 1: intermittan ve düşük doz grubunun tedavi başlangıcından bitimine kadar olan skor değerlerinin düşüşü ve karşılaştırılması



## TEDAVİ SONRASI NÜKS:

Her iki grupta tedaviyi tamamlayan hastalar tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda nüks açısından takip edildi. Her iki grubun tedavi sonundaki skor değerleri tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki skor değerleri ile karşılaştırıldı. Her iki grupta tedavi bitimindeki skor ortalaması 0 iken; intermittan tedavi grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. ay skor ortalamaları 4 bulundu; düşük doz grubunda ise tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki ortalama skorlar sırasıyla 1 ve 0 olarak bulundu. (Tablo 5) Mann whitney U ve Wilcoxon WZ testleri ile gruplar arasındaki skor değişimi karşılaştırıldığında her iki grup arasında farklılık olduğu, intermittan grupta düşük doz grubuna göre skordaki yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu bulundu. ( $p=0,05/3=0,017$ ,  $p>0,017$ )

Tedavinin verilmiş şekli	İntermitant	Düşük doz
	Median(min_maks)	Median(min_maks)
Tedavi sonuç skor0	0 (0-6)	0(0-8)
Tedavi sonuç skor3	4(0-14)	1(0-8)
Tedavi sonuç skor6	4(0-20)	0(0-6)
P değeri	0,004	0,387

Ayrıca, intermittan tedavi grubunda tedavi bitimi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki skor değerleri arasında Friedman testine göre farklılık saptanırken, ( $p=0,04$ ) düşük doz tedavi grubunda tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki skor değerleri arasında friedman testine göre farklılık saptanmadı. ( $p=0,387$ )

Her iki grubun tedavi bitimi ile tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki skor değişim yüzdeleri Mann whitney U ve Wilcoxon WZ testleri ile kıyaslandığında gruplar arasında yüzde değişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=0,225$ ,  $p=0,295$ ) (Tablo 6)

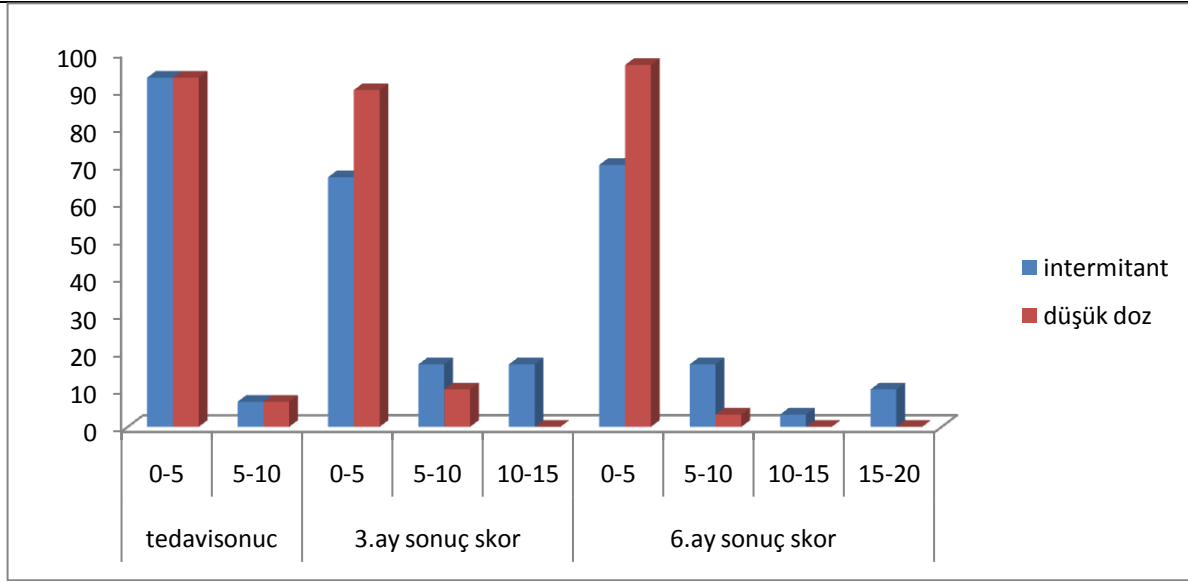
**TABLO 6: intermittan ve düşük doz grubunda tedavi bitimindeki skorların tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki yüzde değişimleri**

Tedavinin verilış şekli	İntermittan	Düşük doz	P değeri
	Median(min_maks)	Median(min_maks)	
yd_tedavi sonu_3. ay	-0((-100)-(300))	-25(-100)-(100))	0,225
yd_tedavi sonu_6. ay	-0((-100)-(300))	-50((-100)-(100))	0,295

Tedavi kesildiğinde skor değeri 0 ile 5 arasında olan hastaların tama yakın veya mükemmel yanıt gösterdiği düşünülerek her iki grupta tedavinin kesildiği dönemdeki skor değerleri 0-5 arası olanlar ve 5-10 arası olanları gruplandırdık ve her iki grupta bu skor değerleri olan hasta sayılarını karşılaştırdık. Sonuç olarak; her iki grupta tedavi sonundaki skor değerleri 0-5 arasında olan toplam 28'er hasta, (% 93,3) 5-10 arasında ise 2' şer hasta (% 6,7) olduğu saptandı. Her iki tedavi grubunda da tedavi sonunda % 93,3 oranında tama yakın veya mükemmel yanıt elde edildiği görüldü. Her iki grubun tedavi sonundaki skor grupları ki-kare fisher' s exact test ile karşılaştırıldığında fark olmadığı görüldü.

Tedavi sonrası 3. ay skor değerleri 0-5, 5-10 ve 10-15 olmak üzere üç grupta toplanarak hasta sayıları her iki grupta karşılaştırıldı. Gruplardaki hasta sayıları yeterli olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. İntermittan grupta tedavi sonrası 3. ay skor değerleri 0-5 arasında olan hasta sayısı 20, (% 66,7) 5-10 arası olan hasta sayısı 5 (% 16,7), 10-15 arası olan hasta sayısı ise 5 (% 16,7) olarak bulunurken; düşük doz grubunda 0-5 arasında 27 hasta (% 90), 5-10 arasında ise 3 hasta (% 10) saptandı. Düşük doz grubunda skor değerleri 10-15 arası olan hasta olmadığı görüldü. (Grafik 2)

**GRAFİK 2: intermittan ve düşük doz gruplarının tedavi bitimi, tedavi sonrası 3. ay ve tedavi sonrası 6. ay skor gruplarının karşılaştırılması**



Tedavi sonrası nüksün gruplar arası karşılaştırmasının kolaylaştırılması açısından, tedavi sonrası 6. ay skor değerlerini 0-5, 5-10, 10-15 ve 15-20 olmak üzere gruplandırdık. Ancak gruplardaki hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle her iki tedavi grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak değerlendirilemedi. İntermittan tedavi grubunda tedavi sonrası 6. ay skor değerleri 0-5 arasında olan hasta sayısı 21 (% 70), 5-10 arası olanlar 5 (% 16,7), 10-15 arası olanlar 1 (% 3,3), 15-20 arası olan ise 3 hasta (% 10) olarak bulundu. Düşük doz grubunda tedavi sonrası 6. ay skor değerleri 0-5 arasında olan 29 hasta (% 96,7), 5-10 arasında olan ise 1 hasta olduğu (% 3,3) görüldü. (Tablo 7)

**TABLO 7: intermittan ve düşük doz grubunda tedavi sonrası 6. ay skor grubu değerlerinin karşılaştırılması**

Tedavi sonrası 6. Ay skor grubu	İntermittan	Düşük doz	Total
0-5	21	29	50
5-10	5	1	6
10-15	1	0	1
15-20	3	0	3
Total	30	30	60

İntermittan tedavi grubunda 2 hastada tedavi sonrası 6. ayda skor değerlerinin 15-20 arası olması nedeniyle tekrar 3 ay süreyle intermittan isotretinoin tedavisi başlandı. Yine

intermittan tedavi grubunda 1 hastanın tedavi sonrası 6. aydaki skorunun 20 olması, hastanın tekrar isotretinoin tedavisini kullanmak istememesi nedeniyle doksisisiklin 1x1 ve adapalen jel başlandı. Bu hastaların tedavi başlangıcındaki skor değerlerinin sırasıyla 25, 26 ve 30 olduğu ve bu değerlerin de grubun tedavi başlangıcındaki skor ortalaması olan 24' ten yüksek olduğu görüldü.

İntermittan tedavi grubunda 2 hastaya tedavi sonrası 6. ayda skorlarının sırasıyla 14 ve 10 olması nedeniyle adapalen jel yerine topikal isotretinoin+% 2 eritromisin kombinasyonu verildi. Yine bu grupta 2 hastaya tedavi sonrası 3. ayda skor değerlerinin sırasıyla 12 ve 14 olması nedeniyle 3. ayda adapalen jel yerine topikal isotretinoin+% 2 eritromisin kombinasyonu verildi. Her iki hastanın tedavi sonrası 6. ay kontrollerinde skor değerlerinin sırasıyla 2 ve 4' e düştüğü görüldü. Düşük doz tedavi grubunda ise 1 hastaya tedavi sonrası 3. ayda skorun 8 olması nedeniyle adapalen jel yerine topikal isotretinoin+% 2 eritromisin kombinasyonu verildi. Tedavi sonrası 6. ay kontrolünde skorun 4' e düştüğü görüldü. Düşük doz grubunda tedavi sonrası 6. ayda tekrar sistemik tedavi başlanmasını gerektirecek nöks olan hasta görülmedi, topikal adapalen jel ile takiplerine devam edildi.

### **VİZÜEL ANALOG SKALA DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:**

Hastaların tedavi başlangıcından sonuna kadar ve tedavi sonrasında da nöksler açısından takip edildikleri süre içinde kişisel değerlendirmelerinin görülmesi açısından yararlanılan bir skala olan vizüel analog skalanın her iki tedavi grubu arasındaki karşılaştırmaları yapıldı.

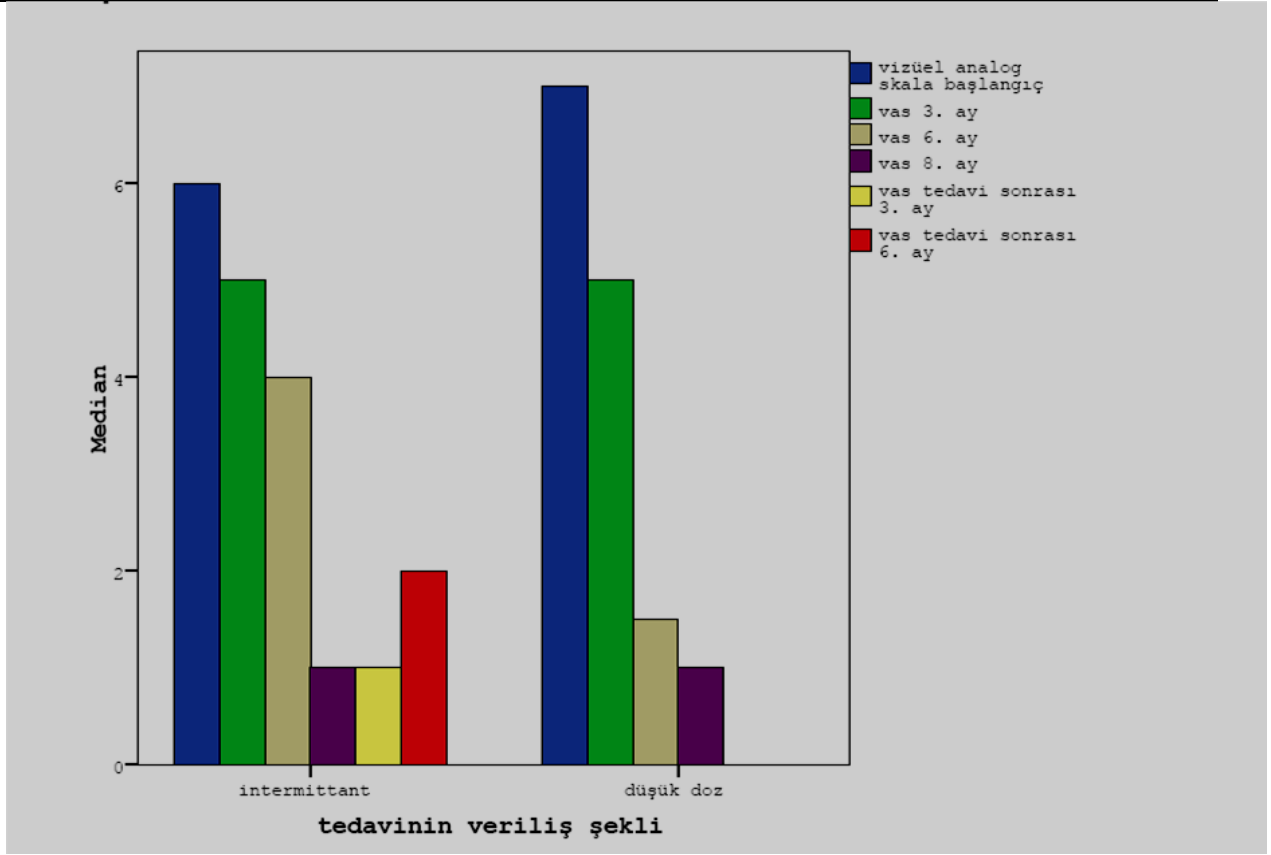
İntermittan ve düşük doz tedavi gruplarında tedavi başlangıcı, tedavinin 3. 6. ve 8. aylarındaki vizüel analog skala değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık olmadığı, her iki grupta da değerlerin tedaviye yanıtla paralel olarak düştüğü görüldü. İntermittan tedavi grubunda VAS başlangıç, 3, 6 ve 8. aydaki ortalama değerleri sırasıyla 6, 4,5; 1,5; 1 iken, düşük doz grubunda sırasıyla 6,5; 5; 1; 1 olarak bulundu. (Tablo 8) Her iki gruptaki VAS değerleri Mann Whitney U ve Wilcoxon WZ testleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p>0,05$ )

**TABLO 8: intermittan ve düşük doz tedavi gruplarında tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. 6. ve 8. aylarındaki VAS değerlerinin karşılaştırılması**

Tedavinin veriliş şekli	VAS başlangıç	VAS 3. ay	VAS 6. ay	VAS 8. ay
<b>İNTERMİTTAN</b>				
<b>Median</b>	6	4,5	1,5	1
<b>Minimum</b>	2	1	0	0
<b>Maksimum</b>	10	7	6	5
<b>DÜŞÜK DOZ</b>				
<b>Median</b>	6,5	5	1	1
<b>Minimum</b>	4	2	0	0
<b>Maksimum</b>	10	10	8	3
<b>P değeri</b>	0,637	0,524	0,191	1,000

İntermittan ve düşük doz tedavi gruplarında tedavi başlangıcına göre tedavinin 3, 6 ve 8. aylarında VAS değerlerinin Friedman testi ile değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü. (intermittan grupta  $p=0$ , düşük doz grubunda  $p=0,001$ ; her iki grupta  $p<0,05$ ) (Grafik 3)

**GRAFİK 3: intermittan ve düşük doz tedavilerinde tedavinin başlangıcı, 3, 6, 8. aylar ve tedavi sonrası 3. ve 6. aylardaki VAS değerlerinin değişimi ve karşılaştırılması**



Her iki grupta tedavi bitimindeki VAS değerlerinin tedavi sonrası 3. ve 6. aydaki VAS değerleri ile karşılaştırması yapıldı. İntermittan tedavi grubunda tedavi bitimi ile, tedavi sonrası 3 ve 6. aylardaki VAS değerlerinin ortalama değerleri sırasıyla 1, 1 ve 1,5 iken; düşük doz grubunda sırasıyla 1,1,1 olarak saptandı. Mann Whitney U ve Wilcoxon WZ testleri ile karşılaştırma yapıldığında her iki grup arasında tedavi bitimi ve tedavi sonrası kontrollerde VAS değerlerinde istatistiksel olarak farklılık olmadığı saptandı.

#### **YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Tedavi süresince her iki grupta tüm hastalarda en sık görülen yan etki deri ve mukozalarda kuruluk oldu. Özellikle dudaklarda kserozis ve anguler keilitis tüm hastalarda görüldü, ancak her iki grupta da hastanın yaşam kalitesini düşürecek düzeyde şiddetli olmaması dikkat çekici oldu.

İntermittan tedavi grubunda bir kadın hastada tedavinin 4. ayında belirgin malar raş görülmesi nedeniyle isotretinoine bağlı fotosensitivite olduğu düşünülerek tedavi kesildi. (Resim 12 ve

13) Hasta malar raşın her ay ilaç kullanımından sonra olup 2-3 gün içinde kendiliğinden gerilediğini, ancak en şiddetli döküntünün tedavinin 4. ayında ortaya çıktığını belirtti. Hasta malar raşla birlikte halsizlik ve kas ağrıları da tariflediğinden olası bir otoimmün bağ dokusu hastalığı yönünden ANA, antidsDNA, Ig G,A,M, C3, C4, anti Ro, anti La değerleri istendi, hepsi normal bulundu. Tetkikler 3 ay sonra tekrarlandı ve yine hepsi normal bulundu. İlaç tedavisi tedavinin 4. ayında kesilerek malar raş için topikal steroid ve güneşten koruyucu önerildi.

Düşük doz grubunda bir hastada tedavinin son ayında burun kanaması, artralji ve sinirlilik gibi yan etkiler gözlemlendi ve tedavi sonlandırıldı. Bir hastada tedaviye ara vermeyi veya kesmeyi gerektirmeyen hafif burun kanamaları görüldü. Bir hastada tedavinin 6. ayında AST: 35, ALT: 47 olarak tespit edildi. Bu dönemde hastanın bir enfeksiyon nedeniyle antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Başlangıç değerinin 2 katından fazla olmayan bu artışlar tedavi kesimini veya ara verilmesini gerektirecek düzeyde olmadığından tedaviye devam edildi ve değerlerin 2 ay içerisinde normale döndüğü görüldü.

İntermittan ve düşük doz tedavi gruplarında 2' şer hastada tedavi kesilmesini veya ara verilmesini gerektirmeyecek düzeyde trigliserid ve kolesterol yükselmeleri görüldü.





**Resim 1:** düşük doz tedavi grubundaki bir hastada tedavinin başlangıcındaki klinik görünüm



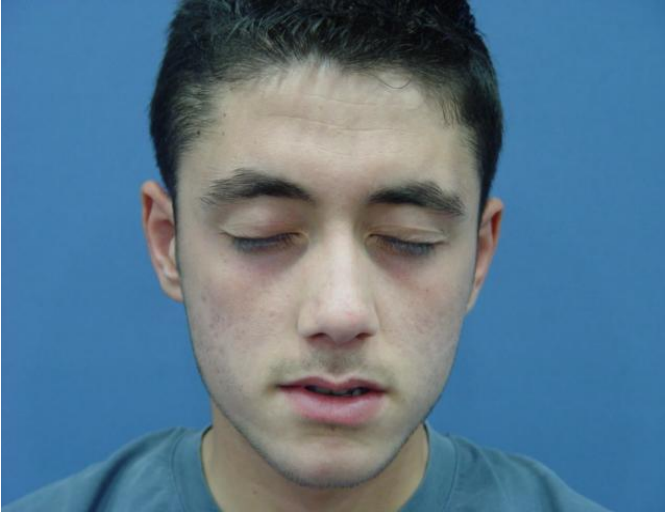
**Resim 2:** lezyonların yakından görünüşü



**Resim 3:** tedavinin 3. ayındaki görünüm



**Resim 4:** tedavinin 6. ayındaki görünüm



**Resim 5:** tedavi sonrası 6. aydaki görünüm



**Resim 6:** intermittan tedavi grubundaki bir hastanın tedavi başlangıcındaki klinik görünümü



**Resim 7:** intermittan tedavi başlangıcında lezyonların yakından görünümü



**Resim 8:** intermittan tedavinin 3. ayındaki klinik görünüm



**Resim 9:** intermittan tedavinin 6. ayındaki klinik görünüm



**Resim 10:** intermittan tedavinin 6. ayındaki lezyonların yakından görünümü



**Resim 11:** intermittan tedavinin 8. ayındaki görünüm



**Resim 12:** intermittan tedavi grubunda ki bir hastada tedavinin 4. ayında görülen malar raş

## TARTIŞMA

Akne vulgaris pilosebace ünitenin inflamatuvar bir hastalığıdır (3). Hastalığın klinik spektrumunun geniş olması ve lezyon çeşitliliğinin fazla olması, tedavi alternatiflerinde de çeşitliliğe sebep olmaktadır.

Oral isotretinoin, şiddetli aknenin tedavisinde en etkili ilaçtır (42). Akne, özellikle şiddetli formlarında belirgin sikatris bırakma potansiyeline sahiptir. Bunun yanı sıra daha hafif şiddetteki akne de sikatris gelişebileceği ve hafiften en şiddetliye kadar tüm akne tiplerinde hastalarda ciddi anksiyete ve psikososyal etkilenimleri olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle de tüm hastalarda mümkün olan en etkin tedavinin yapılması önemlidir (36).

İsotretinoinin akne vulgaristeki etkinliğinin moleküler mekanizması kesin olarak anlaşılamamıştır. Bir A vitamini derivativesi olan isotretinoin (13-cis-retinoik asit), nükleer retinoid reseptörlerini aktive eder ve transkripsiyon regülasyonunu sağlar. Birinci jenerasyon retinoidlerden olan isotretinoin, bu sayede, sebace bezlerin çoğalma ve farklılaşmasını baskılar, aktivitesini azaltır (43). Aynı zamanda, retinoik asit reseptörü aracılığıyla bu hücrelerde apoptozu indükler, komedogenezi inhibe eder ve folliküler keratinizasyonun normale dönmesini sağlar (44,45). Bir yandan sebace salgılanmasını azaltırken, diğer yandan birkaç hafta içinde sebace salgılanma oranını % 80 oranında azaltır (45,46). İsoetretinoin bir antimikrobiyal olmamasına rağmen, folliküler mikroçevreyi değiştirerek P acnes sayısını (antibiyotik dirençli suşlar dahil) azaltır (47). İsoetretinoin; nötrofillerin migrasyonunun inhibisyonu, matriks metalloproteinazlarının azalması ve P acnes sayısının azalması gibi mekanizmalarla direkt ve indirekt olarak anti-inflamatuvar etkinlik gösterir (30,48).

Oral isotretinoin nodülökistik akne de FDA onaylıdır ve 1. basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ancak 'Uluslararası Akne Çalışma Grubu' isotretinoin endikasyonlarının şiddetli akne formlarının yanı sıra, daha az şiddetli ancak konvansiyonel tedavilere yeterli yanıt vermeyen ve skar bırakmaya eğilimli olan veya ciddi psikososyal etkilenim oluşturan akne formlarını da içerecek şekilde genişletilmesini önermektedir (6,33,49). Bu yeni endikasyonlarda isotretinoin kullanımını sınırlandıran en önemli neden ilacın potansiyel yan etkileridir (36). Bir grup otör çok şiddetli olmayan akne formlarında bu yan etkilerden kaçınılabilmesi açısından isotretinoin kullanılmamasını savunurken, diğer bir grup ise skar riski ve belirgin psikososyal etkilenim oluşturan hafif orta şiddetli akne olgularının da şiddetli olgular gibi değerlendirilip uygun bir tedavi protokolü ile isotretinoin almaları gerektiğini

savunmaktadırlar. Bu karşıt görüşler hafif ve orta şiddette akne de isotretinoin kullanımını tartışmalı hale getirmektedir.

Oral isotretinoinin yan etkilerinin çoğunluğu dozla bağlantılıdır. İlacın en sık görülen yan etkileri; mukokutanöz kuruluk ve buna sekonder gelişen keilitis, epistaksis, ses kısıklığı, konjunktivit, reversibl kornea opaklığı ve kontakt lenslere intoleranstır. Bu mukokutanöz yan etkiler ilacı kullanan tüm hastalarda görülmekle birlikte şiddet ve hastalar tarafından tolerasyonları dozla direk ilişkilidir. Yüksek dozlarda mukokutanöz yan etkiler tedavi kesilmesini gerektirecek düzeylere bile ulaşabilmektedir. İlacın bu en sık görülen mukokutanöz yan etkilerinin yanı sıra yine çoğu doz bağımlı olan sistemik yan etkileri Tablo 9'da özetlenmiştir.

**TABLO 9: İSOTRETİNOİNİN YAN ETKİLERİ**

SİSTEMLER	YAN ETKİLER
<b>Deri ve deri ekleri</b>	Ekzantem, pruritus, yüzde eritem/dermatit, terleme, piyojenik granülom, tırnak distrofisi, saçlarda incelme, geri dönüşlü saç dökülmesi, akne fulminans, hirsutizm, hiperpigmentasyon, fotosensitivite.
<b>İskelet-kas sistemi</b>	Kas ağrısı, eklem ağrısı, hiperostozis, tendinit.
<b>Psikiyatrik ve merkezi sinir sistemi</b>	Davranış bozuklukları, depresyon, baş ağrısı, intrakranial basınç artışı, nöbetler.
<b>Duyu organları</b>	İzole vakalarda görme bozuklukları, fotofobi, karanlığa uyum bozuklukları (gece görüşünün azalması), lentiküler katarakt, keratit, belli frekansları duyma bozukluğu.
<b>Gastro-intestinal sistem</b>	Bulantı, enflamatuar barsak hastalıkları, hemoraji, pankreatit
<b>Karaciğer ve safra sistemi</b>	Transaminazlarda geçici ve reversibl artışlar, toksik hepatit
<b>Solunum sistemi</b>	Astım öyküsü olanlarda nadiren bronkospazm
<b>Hematolojik sistem</b>	Lökosit sayısında ve eritrosit parametrelerinde azalma, trombosit sayısında artış veya azalma, sedimantasyon artışı
<b>Lipid profili değişiklikleri</b>	Serum trigliserid ve kolesterol düzeylerinde artış, hiperürisemi
<b>Enfeksiyonlara yatkınlık</b>	Gram pozitif mikroorganizmalara (Staphylococcus aureus) bağlı lokal veya sistemik enfeksiyonlar.
<b>Çeşitli reaksiyonlar</b>	Lenfadenopati, hematüri ve proteinüri, vaskülit (Wegener granülomatozu).

Yukarıda bahsedilen yan etkilerin büyük çoğunluğu doz bağımlıdır ve dozun azaltılması ile geriye dönüşümlüdür. Bu durum göz önüne alındığında düşük doz tedavilerin bu tür yan etkilerin gelişim riskini önemli oranda azaltacağı açıktır.

Klasik olarak şiddetli nodülökistik akne isotretinoinin 0,5-1 mg/kg/gün dozlarında genellikle 6 ay süreyle kullanımı önerilmektedir. Genellikle önerilen başlangıç dozu 0,5 mg/kg' dır ve 1 aylık tedavi sonrasında hastanın tedaviye uyumuna göre doz ayarlaması yapılmaktadır (30). Tam klinik yanıt elde edilmesi ve nükslerin önlenmesi için total dozun 120-150 mg/kg gibi bir doza ulaşması gerektiği bildirilmektedir (50).

Ancak hafif-orta şiddetli akne olgularında anlamlı klinik yanıt elde edilebilmesi için böyle bir total kümülatif doza ulaşılmasının gerekli olmadığı, daha düşük dozlarla da etkin sonuçlar alınabileceği, aynı zamanda kullanımın daha güvenli ve hasta uyumunun daha yüksek olabileceği düşüncelerinden yola çıkılarak düşük doz tedavi rejimleri gündeme gelmiştir ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Akne vulgariste intermittan tedavinin etkin olduğunun gösterildiği oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan ilki Goulden ve arkadaşlarının (33) hafif ve orta şiddetli aknesi olan 80 hastada intermittan isotretinoin kullanımının etkinliğini araştırdıkları çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama inflamatuvar lezyon sayısı 15, Leed's skorlama sistemine göre ortalama akne skorları ise 0,88 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmanın başlangıcında hastaların sebum salgılama oranları ölçülmüştür. Hastalara 6 ay süreyle her ayın ilk haftasında 0,5 mg/kg/gün dozunda isotretinoin verilmiştir. Toplam 75 hasta çalışmayı tamamlamış, hastalarda hafif keilitis ve kserozis dışında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Altmışsekiz hastada (% 88) tam iyileşme görülmüş, sonrasında 6 aylık takip süresinde 5 hastada (% 7,3), 12 aylık takip süresinde ise 26 hastada (% 38) relaps olduğu (inflamatuvar lezyon sayısı 5' ten fazla olan veya akne skoru 0,25' ten yüksek olan olgular) gözlenmiştir. Oniki ay sonunda 28 hasta remisyonunda kalırken, 9 hasta takipten çıkmıştır. Relaps gösteren olguların özelliklerinin şiddetli akne, yüz dışı yerleşimli akne aşırı sebum salgılanımı olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda, intermittan isotretinoin kullanımı inflamatuvar lezyon sayısı 20' den az olan ve sebum salgılanma oranı  $<1.25\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dk}$  olan hastalarda önerilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda da genel olarak inflamatuvar lezyon sayısı 20' den azdı ve intermittan tedavi verdiğimiz grupta bu çalışma sonucuna yaklaşık olarak benzer şekilde 6-8 aylık tedavi süresi sonunda % 100' e yakın başarı elde edildi. 6 aylık takip süresi sonunda 3 hastada (% 10) sistemik tedavi başlanmasını gerektiren relaps gelişti. Bu hastaların tedavi



başlangıcındaki skorları sırasıyla 25, 26 ve 30' du ve intermittan tedavi grubundaki hastaların tedavi başlangıcındaki skor ortalaması olan 24' ün üzerindeydi.

Hafif ve orta şiddetli aknede intermittan isotretinonin kullanımının etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışma ise Kaymak ve arkadaşları'na aittir (35). Bu çalışmaya hafif-orta şiddette aknesi olan toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Hafif şiddette aknesi olanlara 0,5 mg/kg/gün, orta şiddetli aknesi olanlara ise 0,6-0,75 mg/kg/gün dozlarında intermittan (her ayın ilk haftasında olacak şekilde) isotretinoin tedavisi toplam 6 ay süreyle verilmiş ve tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Hafif aknesi olan 16 (% 39), orta şiddetli aknesi olan 25 hasta (% 60,9) olmak üzere toplam 41 hasta tedaviyi tamamlamıştır. Hastaların 34 tanesi (% 82,9) tam remisyona girerken, 7 hastada kısmi remisyon elde edilmiştir. Hastalarda oldukça az sayıda yan etki görülmüş ve hiçbiri tedavi kesimini gerektirmemiştir. Sonuç olarak, hafif ve orta şiddetli aknede intermittan isotretinoin kullanımının önemli bir alternatif olabileceği, ancak klasik olarak önerilen kümülatif doza ulaşılmadığından bu olguların rekürrens açısından takip edilmesi gerekliliği belirtilmiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalar tedavi sonrası relaps oranları açısından takip edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da intermittan tedavi alan gruptan 13 hastada, düşük doz tedavi alan gruptan 7 hastada 6 aylık tedavi sonrası istenen düzeyde etkinlik sağlanamadığı için tedavi süreleri uzatılmıştır. Bu olgularda ideal kümülatif doza ulaşılmamakla birlikte aldıkları total dozun artışı ile tam iyileşme sağlanabilmiştir. Bu durum tedavide doz artışı ile iyileşme düzeyindeki paralelliği ve özellikle dirençli olgularda ideal kümülatif doza ulaşmanın önemini ortaya koymaktadır.

Yine ülkemizden Akman ve arkadaşları (36) 2007 yılında farklı intermittan isotretinoin tedavi rejimlerinin etkinliklerini klasik tedavi rejimiyle karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Orta şiddetli ve şiddetli aknesi olan ve konvansiyonel tedavilere dirençli olan toplam 66 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 3 farklı gruba bölünerek 0,5 mg/kg/gün dozunda isotretinoin birinci gruba her ayın ilk 10 günü toplam 6 ay, ikinci gruba 1. ay hergün; sonrasında 5 ay süreyle her ayın ilk 10 gününde, 3. gruba ise klasik tedavi şeması olan 6 ay boyunca her gün tedavi verilmiştir. Toplam takip süresi 12 ay olarak belirtilmiştir. Şiddetli aknesi olan hastalarda grup 1 ve 3 arasında tedaviye yanıt açısından belirgin farklılık saptanırken, orta şiddetli akne grubunda ise tedaviye yanıt açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup 1 ve 2' de grup 3' e göre yan etki oranı önemli ölçüde az bulunmuştur. Grup 1' de 6 aylık takip süresinde relaps oranı % 14 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak otörler, hafif ve orta şiddetli aknede grup 1 ve 2' deki intermittan kullanımın klasik metod kadar etkin sonuçlar verdiğini ancak grup 1' de relaps oranının

nispeten yüksek olması nedeniyle şiddetli aknede konvansiyonel metodu tolere edemeyen hastalarda grup 2' deki intermittan kullanım şeklinin (ilk ay klasik günlük tedaviyi uygulayıp, ardından intermittan kullanıma geçiş) daha uygun olacağı yorumunu yapmışlardır. Bizim çalışmamızda da, hafif ve orta şiddetli akne olgularında her iki tedavi grubunda 6 aylık tedavi süresi sonunda klasik tedavi şekillerine benzer oranda tam veya tama yakın klinik yanıt olduğu gözlenmiştir. Ancak tedavi sonrası 6 aylık takip süremizde gruplar arasında skor yükselmelerinde intermittan gruptaki yükselmenin düşük doz grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, intermittan tedavi şeklinin tedaviye yanıt açısından diğer tedavi şekilleriyle benzer olduğu, ancak relaps açısından konvansiyonel metoda kıyasla daha az güvenilir olduğu söylenebilir. Bu nedenle, hastaların tedavi sonrasında relaps açısından uzun süreli ve yakın takipleri gerekmektedir.

Tablo 10' da intermittan tedavi ile ilgili yapılmış olan çalışmaların sonuçları görülmektedir.

**TABLO 10: İNTERMİTTAN TEDAVİ ŞEKLİYLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR**

	<b>DOZ</b>	<b>SÜRE</b>	<b>HASTA SAYISI</b>	<b>TOTAL DOZ</b>	<b>BAŞARI</b>
<b>Goulden ve ark, 1997</b>	0,5 mg/kg, ayda 1 hafta	6 ay	80	21 mg/kg	% 88
<b>Kaymak ve İlter, 2006</b>	0,5-0,75 mg/kg, ayda bir hafta	6 ay	60	35 mg/kg	<b>%82,9</b>
<b>Akman ve ark, 2007</b>	<b>GRUP 1 Ayda 10 gün 0,5 mg/kg</b>	6 ay	22	25 mg/kg	6 aylık takipte % 14 relaps
	<b>GRUP 2 İlk ayhergün, sonra ayda 10 gün 0,5mg/kg</b>	6 ay	22	49 mg/kg	---
	<b>GRUP 3 Hergün 0,5 mg/kg</b>	6 ay	22	101 mg/kg	---
<b>Bizim çalışmamız</b>	0,5-0,75 mg/kg/gün, her ayın ilk haftası	6-8 ay	30	Yaklaşık 30 mg/kg	% 95-100

Klasik dozlardan daha düşük dozlarda tedavi alternatiflerinden bir diğeri ‘düşük doz devamlı’ tedavi protokolüdür. Bu protokolü ilk uygulayan çalışma Bellosta ve arkadaşlarına (4) aittir. Bu çalışmada daha önce sistemik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve şiddetli aknesi olan 60 hastaya 12-20 ay süreyle 0,5 mg/kg/gün isotretinoin tedavisi verilmiştir. Takiplerde püstüler lezyonların 2. haftadan itibaren, nodüler lezyonların ise 4. haftadan itibaren belirgin şekilde gerilemeye başladığı görülmüştür. Tedavi kesildikten sonra çalışmayı tamamlayan 54 hasta 12 ay süreyle takip edilmiş ve yalnızca 3 hastada tedavi bitiminden 6-8 ay sonra sistemik antibiyotik kullanımını gerektirecek düzeyde nöks olduğu gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde ikinci bir isotretinoin kürüne gerek görülmemiştir. Yüz lezyonlarının sırt lezyonlarına göre; püstüler lezyonların ise nodüler lezyonlara göre daha hızlı yanıt verdiği görülmüştür. Sonuç olarak, şiddetli akne tedavisinde 1-2 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda kullanımın gerekli olmadığı ve daha düşük dozlardaki kullanımın yeterli etkinliği gösterdiği ve aynı zamanda yan etki oranının çok daha az ve hasta tolerasyonunun da çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Benzer dozlarda tedavi yapılan bir diğeri çalışma Plewig ve arkadaşlarına (39) aittir. Bu çalışmada otörler papülopüstüler aknesi olan 12 hastaya 5 ay süreyle 0,5 mg/kg/gün isotretinoin ve % 0,05 tretinoin krem tedavilerini kombine olarak uygulamışlardır. Hastalarda % 82-94 oranında yanıt görüldüğünü ve düşük doz isotretinoinin papülopüstüler aknede etkin olduğunu belirtmişlerdir. Seurekan ve arkadaşlarının (38) çalışmasında, orta veya şiddetli aknesi olan 10 hastaya 6 ay süreyle 0,25 mg/kg/gün dozunda isotretinoin verilmiş ve 9 hastada tam yanıt elde edildiği belirtilmiştir. Üç yıllık takip süresinde sadece 1 hastada rekürrens olduğu bildirilmiştir.

Cörlin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (31), şiddetli papülopüstüler aknesi olan toplam 191 hastaya üç farklı grup halinde mikrodoz isotretinoin verilmiştir. İlk gruba 0,05 mg/kg, ikinci gruba 0,1 mg/kg, üçüncü gruba ise 0,2 mg/kg dozlarında isotretinoin toplam 20 hafta süreyle verilmiş ve tedaviye yanıtları karşılaştırılmıştır. İyileşme oranları sırasıyla 1. grupta % 79, ikinci grupta % 80, üçüncü grupta ise % 84 oranlarında bulunmuştur. Hastalarda hiçbir grupta deri ve mukozalarda kuruluk dışında herhangi bir yan etki saptanmamıştır. Otörler artan günlük dozların tedavi başarısını arttırdığı, ancak etkin sonuçlar elde edilebilmesi için çok yüksek dozlara ihtiyaç olmadığı sonucuna varmışlardır.

Benzer şekilde, Plewig ve arkadaşları (32), şiddetli papülopüstüler aknesi olan 64 hastaya üç farklı grup halinde sırasıyla 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg ve 0,2 mg/kg dozlarında isotretinoini toplam 20 hafta süresince vermişlerdir. Tedavi sonunda tüm gruplarda anlamlı klinik yanıt

alınırken, tedavi sonrası 6 ay süreyle takip yapıldığında remisyonda kalan hastaların büyük kısmının üçüncü grupta yer alan hastalar olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, şiddetli papülopüstüler aknede yeterli yanıt için en az 0,2 mg/kg gibi bir dozun verilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Mandekou-Lefaki ve arkadaşları ise (37) farklı şiddetlerde aknesi olan toplam 64 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalar iki gruba bölünerek bir gruba 0,15-0,4 mg/kg/gün; diğer gruba 0,5-1 mg/kg/gün dozlarında isotretinoin 8 ay süreyle verilmiştir. Düşük doz grubunun tedavi başarısı % 69 oranında bulunurken, yüksek doz grubunda başarı oranı % 91 oranında bulunmuş ve tedaviye yanıt ve relaps açısından düşük doz grubuna kıyasla başarının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmanın en önemli zayıf noktası hastaların akne şiddetine göre sınıflandırılmamış olmasıdır.

Amichai ve arkadaşlarının (6) orta şiddetli papülopüstüler aknesi olan toplam 638 hastayı kapsayan geniş hasta grubu içeren çalışmasında, hastalara 6 ay süreyle 20 mg/gün dozunda isotretinoin verilmiş ve hastalar 4 yıl süreyle takip edilmiştir. Hastalar 12-20 yaştaki hastalardan ve toplam 495 hastadan oluşan 1. grup, ve 21-35 yaşlarındaki hastalardan ve toplam 122 hastadan oluşan 2. gruba ayrılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. 1. grup hastada 469 hastada belirgin düzelme ve tam remisyon elde edilirken, 4 yıllık takip süresinde yalnızca 20 hastada relaps olduğu görülmüş ve bunların da 7 tanesinin PKOS tanısı aldığı belirtilmiştir. 2. grupta 113 hastada belirgin düzelme veya tam remisyon elde edilirken, 4 yıllık takip süresinde 7 hastada relaps olduğu görülmüş ve bunların da 2 tanesinin PKOS tanısı aldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, oldukça geniş bir hasta serisinde ve yine oldukça uzun bir takip süresinde düşük doz isotretinoinin orta şiddetli aknesi olan hastalardaki yüksek orandaki etkinliği ve relaps oranlarının belirgin düşüklüğü gösterilmiştir. Relaps olan hastaların büyük çoğunluğunun kadın olması ve önemli bir kısmının PKOS tanısı alması da önemli bir özelliktir. Bizim çalışmamızda, çalışmanın başlangıcında bilinen yüksek relaps oranları nedeniyle kadın hastalar PKOS açısından gerekli incelemelerle değerlendirilmiş, ve PKOS tanısı düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda, düşük doz tedavi grubundaki hastalara isotretinoin, bu çalışmadakine benzer şekilde hastaların kilosuna göre hesaplanmadan günlük 20 mg olarak verildi. Tedavi bitiminde 23 hastada 6 ayda; 7 hastada ise 8 ayda tam remisyon olduğu görüldü. Tedavi sonrası 6 aylık takiplerde hastalarda sistemik tedavi başlanmasını gerektirecek nüks olmadığı görüldü. Ayrıca bu tedavi grubunda hasta uyumunun da yüksek olduğu görüldü.

Tablo 11’ de düşük doz isotretinoin tedavisinin etkinliğinin gösterilmiş olduğu çalışmaların özeti görülmektedir.

**TABLO 11: DÜŞÜK DOZ TEDAVİ ŞEKLİYLE İLGİLİ YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR**

	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Doz</b>	<b>Süre</b>	<b>Başarı</b>	<b>Nüks</b>
<i>Bellosta ve ark, 1987</i>	60	0,5 mg/kg/gün	12-20hafta	<b>40 hastada iyileşme</b>	<b>3 hastada nüks</b>
<i>Cörlin ve ark, 1984</i>	191	Grup 1: 0,05 mg/kg Grup 2: 0,1 mg/kg Grup 3: 0,2 mg/kg	20 hafta	<b>Grup1: % 79,2</b> <b>Grup 2: % 80,3</b> <b>Grup 3: % 84</b>	----
<i>Lefaki ve ark, 2003</i>	64	0,15-0,4 mg/kg/gün	8 ay	<b>% 69</b>	---
<i>Plewig ve ark, 2003</i>	12	0,4 mg/kg/gün	5 ay	<b>%89-94</b>	?
<i>Amichai ve ark, 2006</i>	638	20 mg/gün	6 ay	<b>%92-94</b>	<b>%4-6</b>
<i>Bizim çalışmamız</i>	30	20 mg/gün	6-8 ay	<b>% 95-100</b>	<b>Yok</b>

Düşük doz isotretinoin kullanım alanlarından bir diğeri de daha önce kümülatif dozda isotretinoin kullanan ve tam iyileşmesi olan, ancak sonrasında rekürrens gelişen hastalar olmuştur. Palmer ve arkadaşları (40), standart doz isotretinoin kullanımının kesilmesini takiben orta şiddetli akne rekürrensi olan 8 hastada 3-80 ay gibi uzun sürelerle haftada bir veya iki kez 20 mg/gün isotretinoin kullanımının etkin olduğunu göstermişlerdir. Hastalarda ilaç kullanıldığı sürece mükemmel klinik yanıt alınırken, kesilince 1-2 hafta içinde relaps olduğu izlenmiştir. Otörler, standart dozlarda isotretinoin kullanımını takiben relaps gelişen erişkin hastalarda bu şekilde düşük doz sürekli kullanımın faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Amichai ve arkadaşları (41), benzer şekilde, 23-42 yaşlarında, daha önce kümülatif doza ulaşan isotretinoın tedavisi almış ve ardından relaps olmuş 12 kadın hastaya 3 yıl süreyle ayda bir hafta 20 mg/gün isotretinoın tedavisi vermişler ve hastalarda tedavi süresince relaps olmadığını belirtmişlerdir. Hastalarda neredeyse hiç yan etki görülmediği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, daha önce isotretinoın tedavisi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olmakla birlikte, klinik takiplerimiz ışığında bu tedavi yaklaşımının tedavi açısından önemli sorun oluşturan nüks hastalarında etkin ve güvenilir bir alternatif olabileceği düşüncesindeyiz.

Görüldüğü gibi, literatürde yapılan diğer çalışmalar ve bizim çalışmamız, intermittan ve düşük doz isotretinoın kullanımının özellikle orta şiddetli aknede etkin ve güvenilir bir alternatif olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda, intermittan ve konvansiyonel doz isotretinoın veya düşük doz ve konvansiyonel doz isotretinoının karşılaştırmalı sonuçları sunulmuş olmakla birlikte, hiçbirinde farklı düşük doz kullanım şekilleri olan intermittan ve düşük doz isotretinoın kullanımlarının karşılaştırılması yapılmamıştır. Bazı çalışmalarda ise, sadece intermittan veya sadece düşük doz isotretinoın kullanımının etkinliği araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda mevcut çalışmalardan farklı olarak ilk kez, intermittan ve düşük doz isotretinoın kullanım şekillerinin etkinliği ve tedavi sonrası 6 aydaki relaps oranları birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, tedavi başarısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, intermittan tedavi grubunda tedaviye uyumun daha zayıf olduğu, hastaların kontrollere düşük doz grubundakiler kadar düzenli gelmediği, ilaç kullanım şekline daha zor adapte oldukları görülmüştür. Yine, düşük doz grubunda 7 hasta (% 23,3) yeterli klinik yanıt elde etmek için tedavi süresini 8 aya tamamlarken, intermittan tedavi grubunda tedavi süresini 8 aya tamamlayan hasta sayısının 13 (% 43,3) olduğu görülmüştür. Bu farklılık sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemekle birlikte, klinik olarak dikkate alınması gereken bir durumdur.

Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda görülen önemli bir bulgu, tedavi süresi uzatıldıkça ve kümülatif tedavi dozlarına yaklaşıldığında tedavi başarısında artış olduğudur. Düşük doz veya intermittan isotretinoın kullanım şemalarında yetersiz tedavi yanıtının gözlemlendiği durumlarda tedavi süresinin, dolayısıyla da total dozun arttırılmasının tedavi başarısını önemli ölçüde arttırdığını belirtmeliyiz.

Yine mevcut çalışmaların önemli bir sonucu, orta şiddetli aknede intermittan ve düşük doz isotretinoın kullanımı ile oldukça az sayıda veya hiç yan etki görülmemesidir. Daha önce de

belirttiğimiz gibi oldukça fazla sayıda ve hemen hemen tüm sistemleri etkileyebilen yan etkileri olan ve bu nedenle de kullanımı kısıtlanabilen isotretinoin için bu, oldukça önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yalnızca bir hastada tedavi kesimini gerektirecek malar raş ve fotosensitivite gelişmesi, tüm hastalarda görülen ve klinik olarak çok şiddetli olmayan deri ve mukozalarda kuruluk dışında, tedavi kesimini gerektirecek anlamlı bir yan etki saptanmamıştır. Yan etkilerin az sayıda ve hafif şiddette olması hastaların tedaviye uyumunu arttıran önemli bir faktör olmuştur.

Sonuç olarak, orta şiddetli akne, intermittan ve düşük doz tedavi gruplarının tedaviye yanıt açısından büyük ölçüde başarılı olduğu, düşük doz grubunun ayrıca hastanın tedaviye uyumu açısından da intermittana göre daha üstün olduğu, ayrıca nüks oranları açısından düşük doz grubunun intermittana göre daha başarılı olduğu sonuçlarına varıldı.

## SONUÇLAR

1. Orta şiddetli aknesi olan toplam 70 hasta iki gruba bölünerek bir gruba intermittan, diğer gruba düşük doz sürekli isotretinoin tedavisi 6-8 ay süreyle verildi. Her iki gruptan 30' ar hasta (toplam 60 hasta) tedaviyi başarılı bir şekilde tamamladı. Her iki grubun tedavi sonundaki yanıt oranları yaklaşık olarak aynı bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
2. Orta şiddetli akne de her iki tedavi şeklinin de etkin olduğu gösterildi. Ancak tedaviye uyum açısından düşük doz grubunun daha üstün olduğu görüldü.
3. İntermittan tedavi grubunda 13 hasta tedavi süresini 8 aya tamamlarken, düşük doz tedavi grubunda yalnızca 7 hastada tedavi süresinin 8 aya uzatılması gerekti. Bu farklılık sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, klinik olarak anlamlı olduğu düşünülerek düşük doz tedavi şeklinin, intermittana göre tedaviye yanıt hızı açısından daha üstün olduğuna kara verildi.
4. Her iki grupta da tedavi süresinin uzatılmasıyla klinik etkinliğin arttığı görüldü.
5. Tedavi sonrası nüks açısından düşük doz grubunun intermittana göre daha üstün olduğu görüldü. Her iki grupta tedavi bitimi ile tedavi sonrası 6. aydaki skor değişimlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı. İntermittan tedavi grubunda tedavi sonrası 6. ayda 3 hastada tekrar sistemik tedavi başlanmasını gerektirecek nüks saptanırken, düşük doz grubunda sistemik tedavi başlanmasını gerektirecek düzeyde nüks olmadığı izlendi.
6. İntermittan tedavi grubunda tedavi sonrası nüks saptanan hastaların tedavi başlangıcındaki skor değerlerinin grubun tedavi başlangıcındaki skor ortalamasından daha yüksek olduğu görüldü.
7. Yan etkiler açısından her iki grubun da ilacı tolerasyonunun iyi olduğu görüldü, yalnızca bir hastada erken dönemde tedavi kesilmesini gerektirecek fotosensitivite geliştiği görüldü.
8. Her iki grupta vizüel analog skala ile hastaların kişisel değerlendirmesinin yapıldığı takip çizelgesinde, tedavi öncesi, bitimi ve sonrasındaki değerlerin gruplar arası benzerlik gösterdiği ve tedaviye yanıtla paralel iyileşme gösterdiği tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
9. Sonuç olarak, orta şiddetli akne de düşük doz ve intermittan tedavilerin klasik tedavi kadar etkin ve yan etki profillerinin belirgin derecede düşük olduğu, her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında ise düşük doz sürekli uygulamanın intermittan kullanıma



göre tedaviye uyum, tedaviye yanıt hızı, tedavi sonrası nüks oranı gibi parametreler açısından daha üstün olduğu görüldü.

## ÖZET

### ORTA ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSTE ARALIKLI VE DÜŞÜK DOZ İSOTRETİNOİN TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Orta şiddetli akne de intermittan ve düşük doz sürekli isotretinoin kullanımının etkinliğinin araştırılması ve karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamızda, Ağustos 2008 ile Mart 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı' na başvuran ve klinik olarak orta şiddetli akne tanısı düşünülen 15 yaş üstü 28 erkek, 42 kadın toplam 70 hasta alındı.

Hastalar iki gruba bölünerek 6-8 aylık tedavi süresince aylık kontrollerle takip edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince yapılan kontrollerde laboratuvar tetkikleri, akne şiddet skorlamaları, 3 ayda bir klinik olarak fotoğraflamaları ve vizüel analog skala ile değerlendirmeleri yapıldı. Sonuç olarak her bir gruptan 30' ar hasta (toplam 60 hasta) tedaviyi başarılı şekilde tamamladı. Gruplar arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. İntermittan tedavi grubunda 13 hasta, düşük doz grubunda ise 7 hasta tedaviyi 8 ayda tamamladığından, tedaviye yanıt hızı açısından düşük doz grubunun daha üstün olduğu düşünüldü. Ayrıca, düşük doz tedavi grubunda hastaların tedaviye uyumunun daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Tedaviyi başarılı şekilde tamamlayan 60 hasta idame tedavisi olarak topikal adapalen jel tedavisine geçilerek nüks açısından tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda kontrol edildi. Düşük doz grubunda tedavi bitimindeki skor değerlerine göre tedavi sonrası 3 ve 6. aylardaki skor değerlerinde anlamlı bir değişme saptanmazken, intermittan tedavi grubunda kontrollerdeki skor değerlerinde artma olduğu görüldü. Düşük doz grubunun nüks açısından intermittan gruba göre daha üstün olduğu görüldü.

İntermittan tedavi grubunda tedavi sonrası 6. ayda 3 hastada tekrar sistemik tedavi başlanmasını gerektiren nüks saptanırken, düşük doz grubunda hiçbir hastada tekrar sistemik tedavi başlanmasını gerektirecek nüks olmadığı görüldü. Bu bulgularla, düşük doz grubunun relaps açısından intermittan grubuna göre daha üstün olduğu görüldü.

Her iki tedavi grubunda da ilaç iyi tolere edildi, bir hastada tedavinin 4. ayında ilacın kesilmesini gerektiren malar raş ve fotosensitivite gelişmesi dışında tedavi kesilmesini gerektirecek önemli bir yan etki saptanmadı.

Sonuç olarak; orta Őiddetli aknede intermittan ve dūŐuk doz tedavi Őekillerinin hastalar tarafından iyi tolere edildiĐi, tedavi baŐarısının klasik tedaviler kadar yūksek olduĐu, ancak dūŐuk doz tedavi Őeklinin intermittana gōre hasta uyumu, tedaviye yanıt sūresi, tedavi sonrası relaps geliŐme riski aılarından daha ūstūn olduĐu gōsterildi.

## SUMMARY

### THE COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF LOW DOSE AND INTERMITTANT ISOTRETINOIN TREATMENT IN MODERATE ACNE

In the study in which we aimed to compare and examine the efficiency of intermittent and low-dose continuous isotretinoin usage in moderate acne; 70 patients, 28 male and 42 female patients, who applied to Ankara University Faculty of Medicine Department of Dermatology between the dates of August 2008 and March 2009 and who are expected to have moderate acne diagnosis had been included in the examination.

The patients were divided into two groups and followed up for their treatment processes which last 6-8 months by monthly checks. Laboratory tests, acne severity scorings, photographing clinically for every three months and evaluation by visual analogue scale had been carried out in the controls made during the post treatment and treatment phases. After all 30 patients from each group (60 patients in total) had completed the treatment successfully. A significant difference in response to treatment was not encountered. 13 patients from intermittent group and 7 patients in low-dose group have completed the treatment in 8 months. Thus, it was consulted that the lower-dose group is more ascendant than the other group in terms of the rate of response to treatment. Besides, it is observed that the adaptation to the treatment method is better in the low-dose treatment group.

Topical adapalene gel treatment was chosen as the maintenance treatment for 60 patients who completed the treatment successfully and they were controlled again on third and sixth months after the treatment in terms of recurrence. A significant difference was not encountered between the scores after three and six months and the scores at the end of the low-dose treatment. However, in the intermittent treatment group the scores increased. It was observed that the low-dose treatment is more successful than the intermittent treatment by means of recurrence. It was detected that 3 patients who were in the intermittent group had recurrence six months after the treatment which needs systemic treatment again. On the other hand, no recurrence was seen which needs systemic treatment in the low-dose group. By these outcomes, it can be said that low-dose group is better than the intermittent group in terms of relapse.

The medicine was well tolerated in both of the groups; any significant side effect which requires the treatment to be quitted was not detected except for one patient who the treatment required to be quitted at the fourth month of the treatment due to malar rash and photosensitivity.

In conclusion, it is observed that the intermittent and low-dose treatment methods for moderate acne are well tolerated by the patients, that the treatment success is as higher as in the classical treatment methods, that however the low-dose treatment is better than the intermittent treatment in terms of patient adaptation, rate of response to treatment and risk of relapsing.

## KAYNAKLAR

1. Gollnick H, current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs* 2003; 63(15): 1579-1596
2. Strauss JS, Thibautat DM. Diseases of sebaceous glands. İn: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K et al, *Dermatology in General Medicine*. 5th edition. Mc Graw Hill, New York, 1999: 769-784
3. Acne. İn: James WD, Berger TG, Elston DM, Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology. Tenth edition. Elsevier inc. Company. Canada 2006: 231-251
4. Bellosta M, Vignini M, Miori L, Rabbiosi G. Low-dose isotretinoin in severe acne. *Int J Tissue React*. 1987;9(5):443-446.
5. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS, Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. İn: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gichrest BA, Paller AS, Leffell DJ, *Dermatology in General Medicine*. Seventh edition. Mc Graw Hill Company. New York, 2008: 690-703
6. Amichai B, Shemer A, Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:644-646
7. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL, Akne ve Benzeri Hastalıklar. İn: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, *Dermatoloji. Üçüncü baskı*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul 2008: 1189-1205
8. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. *Rook's textbook of dermatology*. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2004; 43: 1-75
9. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 367-374
10. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-366
11. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 2004; 22: 419-428
12. Downing D et al. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:221
13. Guy R, Green M, Kealey T. Modeling of acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996; 106:176
14. Farrar MD, Ingham E. Acne: İnflammation. *Clin Dermatol* 2004; 22: 380-384
15. Leyden JJ. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1975; 65:382

16. Bojar RA, Hollan KT. Acne and propionibacterium acnes. *Clin Dermatol* 2004; 22: 375-379
17. Vowels B, Yang S, Leyden J. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. *Infection Immun* 1995; 63:3158
18. Kim J et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169:1535
19. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009 Oct;18(10):821-832.
20. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Deutsch Dermatol Ges* 2007; 5:16-23
21. Shamban AT, Narurkar VA, multimodal treatment of acne, acne scars and pigmentation. *Dermatol Clin* 2009; 27: 459-471
22. Shalita AR, Leyden JJ Jr, Kligman AM. Reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:672
23. Pochi PE. The pathogenesis and treatment of acne. *Annu Rev Med* 1990; 41:187-98
24. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS et al. Report of the consensus conference on acne classification. Washington D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 495-500
25. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris: the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111: 83-92
26. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997; 36: 416-418
27. Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 398-407
28. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies, *Clinics in Dermatology* 2010; 28:17-23
29. Katsambas AD, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 412-418
30. Rigopoulos D, Lauros G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first line therapy? Facts and controversies; *Clinics In Dermatol* 2010; 28: 24-30

31. Cörlin R, Maas B, Mack-Hennes A. 13-cis-retinoic acid, low dosage oral use in acne papulopustulosa. *Hautarzt* 1984;35 (12):623-629.
32. Plewig G, Hennes R, Maas B, Hennes AM. Remission of papülopüstular acne after oral administration of 13-cis retinoic acid at a low dosage. *Hautarzt* 1985; 61 (17): 1205-1210
33. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1997 Jul;137(1):106-108.
34. Hermes B, Praetel C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998 Sep;11(2):117-121.
35. Kaymak Y, İltter N. The effectiveness of intermittant isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *JEADV* 2006; 20:1256-1260
36. Akman A, Durusoy Ç , Senturk M, Koc ÇK , Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; 299:467–473
37. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003; 23(2-3):41-46.
38. Seurekan D.C, Cunliffe W.J. Acne vulgaris in the elderly: the response to low dose isotretinoin. *Br J Dermatol* 1998; 139:99-101
39. Plewig G, Dressel H et al. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *JDDG* 2004; 2: 31-45
40. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. Microdose isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000; 143: 205-206
41. Amichai B. Long term minidoses of isotretinoin in the treatment of relapsing acne. *J Dermatol* 2003; 30: 572
42. Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:773–776
43. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008; 21: 86-95
44. Zouboulis CC. İsotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2154-2156

45. 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: 2178-2189
46. Cooper AJ, Australian Roaccutane Advisory Board. Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 97-105
47. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ et al. Does oral isotretinoin prevent propionibacterium resistance? *Dermatology* 1997; 195: 4-9
48. Kligman AM, Wheatley VR, Mills OH: Comedogenicity of human sebum. *Arch Dermatol* 1970; 102:267
49. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, Gollnick H, Leyton AM, Leyden JJ, Mascaro JM, Ortonne JP, Shalita A. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey, *Dermatology* 1999; 198(4): 404-406
50. Peck GL, Olsen TG, Batkus D et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol*, 1982; 6: 735-745