



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AKNE VULGARİS HASTALARINDA ORAL İSOTRETİNOİN
TEDAVİSİNİN KARACİĞER ELASTİSİTESİNE OLAN ETKİSİNİN
SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE İNCELENMESİ**

Dr. Tahir KÖK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Atiye AKBAYRAK

TOKAT
2024



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**AKNE VULGARİS HASTALARINDA ORAL İSOTRETİNOİN
TEDAVİSİNİN KARACİĞER ELASTİSİTESİNE OLAN ETKİSİNİN
SHEAR WAVE ELASTOGRAFİ İLE İNCELENMESİ**

Dr. Tahir KÖK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Atiye AKBAYRAK

TOKAT
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, anlayış ve özveriyle yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Atiye AKBAYRAK'a;

Bilgisinden, deneyimlerinden ve farklı bakış açısından faydalandığım ana bilim dalı başkanımız değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ömer KUTLU'ya;

Kendisiyle iki yıl birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Havva YILDIZ SEÇKİN'e;

Bu çalışmanın istatistiğinde yardımcı olan Uzm. Dr. Hümeysra YILMAZ'a;

Asistanlık döneminde birlikte çalıştığım doktor, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma;

Sevgi, ilgi ve sabırla beni yetiştiren ve hep yanımda olduklarını hissettiren, daima mutlu olmamı isteyen canım aileme;

Teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr. Tahir KÖK

ÖZET

Akne vulgaris; pilosebace üniteyi etkileyen, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyanın en yaygın sekizinci hastalığı olduğu düşünülmektedir. Daha çok pilosebace ünitenin yoğun olarak bulunduğu yüz, boyun, sırt, omuz gibi seboreik alanlarda görülür. Açık ve/veya kapalı komedon ve papül ve/veya püstül gibi elementer lezyonlar ile karakterizedir. Hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti erkeklerde 16-19, kızlarda ise 14-17 yaş aralığında en yüksek seviyededir. Erişkin dönemde ise kadınlarda daha sık görülür. Akne patogenezinde dört temel mekanizma rol oynamakta olup; bunlar sebum üretiminin artışı ve içeriğinin değişmesi, pilosebace üniteye Cutibacterium acnes'in kolonizasyonu, foliküler hiperkeratinizasyon ve inflamasyondur.

İsotretinoin, genellikle orta ve şiddetli akne vulgariste tercih edilen bir ajan olup, standart tedavi dozu 0,5-1 mg/kg/gün arasındadır. İlacın hedef kümülatif dozu 120-150 mg/kg'dır. Pek çok tedavi yan etkisi olmakla birlikte, bu yan etkilerin çoğu tolere edilebilir düzeydedir. Tedavi başlangıcında karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), lipit profili (LDL, HDL, trigliserid ve total kolesterol), üre, kreatinin ve B-HCG düzeylerine bakılmalı, tedavi süresince bu parametreler takip edilmelidir.

Karaciğer fibrozisi, hepatik hasar sonrası ekstrasellüler matriks birikimi ile karakterize, reversibl bir yara iyileşme yanıtıdır. Kronik karaciğer hasarı olan hemen hemen tüm hastalarda, karaciğer hastalığının nedenine ve konakçı faktörlerine bağlı olarak farklı oranlarda gelişir. Kronik karaciğer hastalıklarının çoğu fibrozis ile ilişkili olup; oluşan bu fibrozis parankimal hasar ve inflamasyon ile karakterizedir. Uzun süreli alkol kullanımı, biliyer hastalıklar, otoimmün hepatit, ilaçlar, metabolik bozukluklar ve viral hepatitler karaciğer fibrozisinde etyolojide suçlanan faktörlerdir. Shear Wave Elastografi, noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olup; ultrason probu ile gönderilen mekanik uyarılara karşı verilen doku yanıtının değerlendirildiği bir ultrason tekniğidir.

İsotretinoin, karaciğerde metabolize olan ve bu organda depolanan bir ilaçtır. Bu sebeple ilacın karaciğerde inflamasyon ve hasara neden olma potansiyelinin olduğu ve bu hasarın, olayın şiddetiyle orantılı olarak fibrozise kadar gidebileceği düşünülebilir. Bu çalışmada isotretinoin kullanımının karaciğer parankiminde sertliğe neden olup

olmadığının Share Wave Elastografi yöntemiyle incelenmesi ve karaciğer sertliğiyle olası ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya toplamda 40 akne vulgaris hastası dahil edilmiş olup; oral isotretinoin tedavi dozu 0,5 mg/kg/gün olarak belirlendi. Hastalık aktivitesi, tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayının sonunda Global Akne Derecelendirme Sistemi skorlamasıyla değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, sigara-alkol kullanım durumları, Fitzpatrick deri tipleri, hastalığa yönelik verileri sorgulandı ve kaydedildi. Tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayının sonundaki hemogram, üre, kreatinin, ALT, AST, GGT, LDL, HDL, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri incelendi. Çalışmaya; 18-65 yaş arasında olup klinik olarak akne vulgaris tanısı alan, karaciğer fibrozisi, portal hipertansiyon, obstrüktif kolestaz, karaciğer konjesyonu, akut hepatit, infiltratif karaciğer hastalıkları, hepatik ve splenik inflamasyon yönünden klinik ve/veya hikâyesi negatif olan, hepatosplenomegalisi ve hepatosteatozu olmayan, daha önce HBV ve/veya HCV enfeksiyonu geçirmeyen, vücut kitle indeksi 25'in altında olan, gebelik ve emzirme döneminde olmayan, son 3 ay içerisinde akne vulgaris nedeniyle sistemik ya da topikal tedavi almamış olan, mevcut malignite tanısı ve/veya immünsüpresif durumu olmayan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılan 40 hastanın 27'si (%67,5) kadın, 13'ü (%32,5) erkek olup; hastaların yaş ortalaması $21,87 \pm 2,95$ yıl; vücut kitle indeksi ortalaması $22,51 \pm 1,62$ kg/m²; akne vulgaris hastalık süresi ortalaması ise $20,55 \pm 9,20$ ay idi. Hastaların tedavi başlangıcındaki Global Akne Derecelendirme Skoru ortalaması $24,93 \pm 5,18$ iken, tedavinin 3. ayının sonunda $15,37 \pm 5,23$ olup; tedavinin 3. ayının sonundaki skor ortalaması, tedavinin başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p < 0,001$). Hastaların, tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum trigliserid, total kolesterol, LDL, AST ve GGT düzeyleri, tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (Sırasıyla $p = 0,003$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Hastaların, tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum hemoglobin ve HDL düzeyleri, tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü (Sırasıyla $p = 0,003$, $p < 0,014$). Hastaların tedavi başlangıcındaki ortalama karaciğer stiffness değeri $4,42 \pm 0,89$ kPa (kilopaskal) iken, tedavinin 3. ayının sonunda $5,59 \pm 1,01$ kPa olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama karaciğer stiffness değeri, tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,001$). Tedavinin 3. ayının sonundaki trigliserid ile

HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü ($r:-0,330$) bir korelasyon vardı ($p=0,037$). Tedavinin 3. ayının sonundaki total kolesterol ile HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,369$) bir korelasyon vardı ($p=0,019$). Tedavinin 3. ayının sonundaki total kolesterol ile LDL düzeyleri arasında yüksek düzeyde, aynı yönlü ($r:0,950$) bir korelasyon vardı ($p=0,000$). Tedavinin 3. ayının sonundaki HDL ile GGT düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü ($r:-0,316$) bir korelasyon vardı ($p=0,047$). Tedavi başlangıcında karaciğer stiffness değeri, her 2 cinsiyette benzerken; tedavinin 3. ayının sonundaki bu değer, erkek cinsiyette kadınlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,005$). Kadın hastaların tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama karaciğer stiffness değeri, erkek hastalardan 1,44 kat daha azdı (GA:-2,625;-0,371) ($p:0,015$). Tedavi başlangıcında karaciğer stiffness değerleri tüm deri tiplerinde benzerken; tedavinin 3. ayının sonundaki karaciğer stiffness değerleri, Fitzpatrick deri tipi 2 olan hastalarda Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p<0,045$). Fitzpatrick deri tipi 2 olan hastaların, tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama karaciğer stiffness değeri, Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4 olan hastalardan 0,7 kat daha azdı (GA:-1,287;-0,033) ($p:0,031$).

Sonuç olarak, oral isotretinoin tedavisi karaciğer parankiminde sertliğe yol açabilir. Ancak bu sertlik, karaciğerdeki makro hasar ya da lipit değerlerindeki yükselmeye ilişkili olmayıp, bu olayda farklı mekanizmalar rol oynuyor olabilir. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla oral isotretinoin tedavisinin karaciğer parankiminde sertliğe yol açıp açmadığını inceleyen ilk çalışma olduğundan, bu konunun daha geniş çaplı prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi faydalı olabilir. Ayrıca oral isotretinoin kullanımında görülen karaciğer parankim sertliğinin patogenezi, sertliğin olası nedenleri ve reversibl olup olmama durumu da araştırmaya açık konulardır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, isotretinoin, karaciğer fibrozisi, shear wave elastografi,

ABSTRACT

Acne vulgaris; It is a chronic inflammatory disease that affects the pilosebaceous unit. It is thought to be the eighth most common disease in the world. It is mostly seen in seborrheic areas such as face, neck, back and shoulders, where pilosebaceous units are densely located. It is characterized by elementary lesions such as open and/or closed comedones and papules and/or pustules. The incidence and severity of the disease is at its highest between the ages of 16-19 in boys and between the ages of 14-17 in girls. In adulthood, it is more common in women. Four basic mechanisms play a role in acne pathogenesis; These are increased sebum production and change in its content, colonization of *Cutibacterium acnes* in the pilosebaceous unit, follicular hyperkeratinization and inflammation.

Isotretinoin is generally the preferred agent for moderate and severe acne vulgaris, and the standard treatment dose is between 0.5-1 mg/kg/day. The target cumulative dose of the drug is 120-150 mg/kg. Although there are many treatment side effects, most of these side effects are tolerable. At the beginning of treatment, liver function tests (ALT, AST), lipid profile (LDL, HDL, triglyceride and total cholesterol), urea, creatinine and B-HCG levels should be checked, and these parameters should be monitored throughout the treatment.

Liver fibrosis is a reversible wound healing response characterized by extracellular matrix accumulation after hepatic injury. It develops at different rates in almost all patients with chronic liver damage, depending on the cause of liver disease and host factors. Most chronic liver diseases are associated with fibrosis; This fibrosis is characterized by parenchymal damage and inflammation. Long-term alcohol use, biliary diseases, autoimmune hepatitis, drugs, metabolic disorders and viral hepatitis are the factors accused in the etiology of liver fibrosis. Shear Wave Elastography is a noninvasive imaging method; It is an ultrasound technique in which the tissue response to mechanical stimuli sent by an ultrasound probe is evaluated.

Isotretinoin is a drug that is metabolized in the liver and stored in this organ. For this reason, it can be thought that the drug has the potential to cause inflammation and

damage in the liver, and that this damage may progress to fibrosis in proportion to the severity of the event. This study aimed to examine whether isotretinoin use causes stiffness in the liver parenchyma using the Shear Wave Elastography method and to evaluate possible parameters related to liver stiffness.

A total of 40 acne vulgaris patients were included in the study; The oral isotretinoin treatment dose was determined as 0,5 mg/kg/day. Disease activity was evaluated with Global Acne Rating System scoring at the beginning of treatment and at the end of the 3rd month of treatment. The patients' demographic characteristics, smoking and alcohol use, Fitzpatrick skin types, and disease-related data were questioned and recorded. Hemogram, urea, creatinine, ALT, AST, GGT, LDL, HDL, triglyceride and total cholesterol levels were examined at the beginning of treatment and at the end of the 3rd month of treatment. To work; Between the ages of 18-65, clinically diagnosed with acne vulgaris, having a negative clinical and/or history in terms of liver fibrosis, portal hypertension, obstructive cholestasis, liver congestion, acute hepatitis, infiltrative liver diseases, hepatic and splenic inflammation, and without hepatosplenomegaly and hepatosteatosis, Patients who have not previously had HBV and/or HCV infection, whose body mass index is below 25, who are not in pregnancy or breastfeeding, who have not received systemic or topical treatment for acne vulgaris in the last 3 months, and who do not have a current diagnosis of malignancy and/or immunosuppressive status. was included.

Of the 40 patients participating in the study, 27 (67,5%) were female and 13 (32,5%) were male; The average age of the patients is 21.87 ± 2.95 years; average body mass index is 22.51 ± 1.62 kg/m²; The average duration of acne vulgaris disease was 20.55 ± 9.20 months. While the mean Global Acne Rating Score of the patients at the beginning of the treatment was 24.93 ± 5.18 , it was 15.37 ± 5.23 at the end of the 3rd month of treatment; The mean score at the end of the 3rd month of treatment was statistically significantly lower than at the beginning of treatment ($p < 0.001$). The average serum triglyceride, total cholesterol, LDL, AST and GGT levels of the patients at the end of the 3rd month of treatment were statistically significantly higher compared to the beginning of treatment ($p = 0.003$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively).). The average serum hemoglobin and HDL levels of the patients at the end of the 3rd month of treatment were statistically significantly lower compared to the beginning of treatment ($p = 0.003$,

$p < 0.014$, respectively). While the average liver stiffness value of the patients at the beginning of the treatment was 4.42 ± 0.89 kPa (kilopascals), it was 5.59 ± 1.01 kPa at the end of the 3rd month of treatment; The average liver stiffness value at the end of the 3rd month of treatment was statistically significantly higher compared to the beginning of treatment ($p < 0.001$). There was a moderate, inverse correlation ($r: -0.330$) between triglyceride and HDL levels at the end of the 3rd month of treatment ($p = 0.037$). There was a moderate, same-directional ($r: 0.369$) correlation between total cholesterol and HDL levels at the end of the 3rd month of treatment ($p = 0.019$). There was a high, same-directional ($r: 0.950$) correlation between total cholesterol and LDL levels at the end of the 3rd month of treatment ($p = 0.000$). There was a moderate, inverse correlation ($r: -0.316$) between HDL and GGT levels at the end of the 3rd month of treatment ($p = 0.047$). While the liver stiffness value was similar in both genders at the beginning of treatment; This value at the end of the 3rd month of treatment was statistically significantly higher in males compared to females ($p < 0.005$). The average liver stiffness value of female patients at the end of the 3rd month of treatment was 1.44 times less than that of male patients (CI: $-2.625; -0.371$) ($p: 0.015$). While liver stiffness values were similar in all skin types at the beginning of treatment; Liver stiffness values at the end of the 3rd month of treatment were statistically significantly lower in patients with Fitzpatrick skin type 2 than in patients with Fitzpatrick skin type 3 or 4 ($p < 0.045$). The mean liver stiffness value of patients with Fitzpatrick skin type 2 at the end of the 3rd month of treatment was 0.7 times less than that of patients with Fitzpatrick skin type 3 or 4 (CI: $-1.287; -0.033$) ($p: 0.031$).

As a result, oral isotretinoin therapy may lead to stiffness of the liver parenchyma. However, this stiffness is not related to macro damage in the liver or an increase in lipid values, and different mechanisms may play a role in this phenomenon. Since, to our knowledge, this study is the first to examine whether oral isotretinoin treatment causes stiffness in the liver parenchyma, it may be useful to evaluate this issue in larger prospective studies. In addition, the pathogenesis of liver parenchymal stiffness observed in oral isotretinoin use, possible causes of stiffness and whether it is reversible are also open to research.

Keywords: Acne vulgaris, isotretinoin, liver fibrosis, shear wave elastography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR.....	XI
TABLO LİSTESİ.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akne Vulgaris.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	3
2.1.3.1. Aşırı Sebum Üretimi.....	4
2.1.3.2. Mikrobiyal Kolonizasyon.....	4
2.1.3.3. Foliküler Hiperkeratinizasyon.....	6
2.1.3.4. İnflamasyon.....	6
2.1.3.5. Etyopatogenezde Etkili Diğer Faktörler.....	7
2.1.4. Klinik Özellikleri.....	11
2.1.4.1. İnflamatuvar Olmayan Akne.....	11
2.1.4.2. İnflamatuvar Akne.....	11
2.1.4.3. Diğer Akne Tipleri.....	11
2.1.5. Histopatoloji.....	14
2.1.6. Laboratuvar Testleri.....	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.8. Aknenin Derecelendirilmesi ve Sınıflaması.....	15
2.1.9. Akne Komplikasyonları.....	16
2.1.10. Tedavi.....	17
2.1.10.1. Topikal Tedaviler.....	17
2.1.10.2. Sistemik Tedaviler.....	20

2.2. İso­tre­ti­noi­n.....	24
2.2.1. İso­tre­ti­noi­n Ki­mya­sal Ya­pı­sı.....	24
2.2.2. İso­tre­ti­noi­n Ta­ri­h­çesi.....	25
2.2.3. İso­tre­ti­noi­n Far­ma­ko­ki­ne­ti­ği.....	25
2.2.3.1. Ab­sor­bsi­yon.....	25
2.2.3.2. Da­ğı­lım.....	25
2.2.3.3. Me­ta­boliz­ma.....	25
2.2.3.4. El­i­mi­na­syon.....	26
2.2.4. İso­tre­ti­noi­n Et­ki Me­ka­niz­ması.....	26
2.2.5. İso­tre­ti­noi­n Ak­ne­de Kul­lanı­mı.....	27
2.2.6. İso­tre­ti­noi­n Yan Et­ki­leri.....	28
2.2.6.1. Mu­ko­ku­tanöz Yan Et­ki­ler.....	28
2.2.6.2. Kas-İs­ke­let Sis­te­mi Yan Et­ki­leri.....	28
2.2.6.3. Nö­ro­lo­jik Sis­te­m Yan Et­ki­leri.....	28
2.2.6.4. Psiki­ya­trik Yan Et­ki­ler.....	29
2.2.6.5. Te­ra­to­je­ni­te.....	29
2.2.6.6. La­bo­ra­tu­var Pa­ra­me­tre­le­rin­de Sap­ta­nan Yan Et­ki­ler.....	29
2.2.7. İso­tre­ti­noi­n Kon­tre­dik­a­syon­ları.....	30
2.2.8. İso­tre­ti­noi­n İlaç Et­ki­le­şim­le­ri.....	30
2.3. Ka­ra­ci­ğer Fi­bro­zi­si.....	31
2.4. So­no­e­las­to­gra­fi.....	32
2.4.1. So­no­e­las­to­gra­fi Tek­nik­le­ri.....	33
2.4.1.1. Ya­rı Sta­tik Yöntemler.....	34
2.4.1.2. Di­na­mik Yöntemler.....	35
3. GE­REÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Amaç.....	37
3.2. Etik Onay.....	37
3.3. Yöntem.....	37
3.4. İsta­tis­ti­k­sel Ana­liz.....	40
3.5. Çıkar Çatışması.....	40
4. BULGULAR.....	41

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	41
4.2. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri.....	42
4.3. Hastaların Laboratuvar Parametreleri, Global Akne Derecelendirme Sistemi Skorları ve Karaciğer Stiffness Değerleri Dağılımı.....	42
4.4. Hastaların Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Laboratuvar Parametrelerinin ve Karaciğer Stiffness Değerlerinin Korelasyon Analizi.....	45
4.5. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Tanımlayıcı Nicel Değişkenlerin Dağılımı.....	47
4.6. Hastaların Karaciğer Stiffness Değerlerinin Bazı Tanımlayıcı Verilere Göre Dağılımı.....	48
4.7. Hastaların Kontrol Karaciğer Stiffness Değerlerini Etkileyen Bazı Bağımsız Değişkenlerin Bootstrap Yöntemi ile Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....	49
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	67
7. KAYNAKÇA.....	68
EK-1. Hasta Takip Formu.....	98

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Transaminaz
AMP	: Antimikrobiyal Peptid
A-MSH	: Melanosit Uyarıcı Hormon
ARFI	: Akustik Radyasyon Kuvveti Elastografisi
AST	: Aspartat Transaminaz
AV	: Akne Vulgaris
C. ACNES	: Cutibacterium Acnes
CAMP	: Christie-Atkins-Munch-Petersen
CRH	: Kortikotropin Salgılayıcı Hormon
CYP	: Sitokrom
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dihidroepiandesteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FOXO	: Forkhead Box Sınıfı O
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GADS	: Global Akne Derecelendirme Sistemi
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GNRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HAIR-AN	: Hiperandrojenizm, İnsülin Direnci, Akantozis Nigrikans Sendromu
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HNE	: 4-Hidroksinonenal
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-3	: IGF Bağlayan Protein-3

IL	: İnterlökin
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KPA	: Kilopascal
KSD	: Karaciğer Stiffness Değeri
LASIK	: Laser İn Situ Kertaomileusis
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
M/S	: Metre/Saniye
MAPK	: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks Metalloproteaz
NFKB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokain
NK	: Doğal Öldürücü
Oİ	: Oral İzotretinoin
OKS	: Oral Kontraseptifler
OVOL1	: Ovo Benzeri Transkripsiyon Baskılayıcı 1
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Patern
PAPA	: Piyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenozum, Akne Sendromu
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PPAR	: Peroksizom Proliferatörle Etkinleştirilen Reseptör
RAR	: Retinoik Asit Reseptörü
ROI	: İnceleme Alanı-Region Of Interest
SAHA	: Sebore, Akne, Hırşutizm, Androjenik Alopesi Sendromu
SAPHO	: Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostozis, Osteit Sendromu
SE	: Sonoelastografi
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SWE	: Shear Wave Elastografi
TE	: Transient Elastografi
TGF β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

TLR	: Toll Like Reseptör
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TRAIL	: TNF İlişkili Apoptoz İndükleyen Ligand
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein



TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 1. Global Akne Değerlendirme Sistemi.....	16
Tablo 2. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflandırması.....	39
Tablo 3. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Dağılımı.....	41
Tablo 4. Hastaların Fitzpatrick Deri Tipi Dağılımı.....	42
Tablo 5. Hastalara Ait Tanımlayıcı Nicel Değişkenlerin Dağılımı.....	42
Tablo 6. Hastaların Oral İzotretinoin Tedavisi Başlangıcındaki ve Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Laboratuvar Parametreleri, GADS Skoru ve KSD'nin Dağılımı.....	45
Tablo 7. Hastaların Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Laboratuvar Parametrelerinin ve KSD'nin Korelasyon Analizi.....	47
Tablo 8. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Tanımlayıcı Nicel Değişkenlerin Dağılımı.....	48
Tablo 9. Hastaların Karaciğer Stiffness Değerlerinin Bazı Tanımlayıcı Verilere Göre Dağılımı.....	49
Tablo 10. Hastaların Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Karaciğer Stiffness Değerlerini Etkileyen Bazı Bağımsız Değişkenlerin Booststrap Yöntemi ile Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte sıklıkla adolesan ve genç erişkinleri etkiler. Papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar lezyonlar ya da açık ve kapalı komedonlar gibi inflamatuvar olmayan lezyonlarla karakterizedir (1, 2). Etyopatogeneizde suçlanan 4 temel mekanizma: sebum üretiminin artışı ve içeriğinin değişmesi, pilosebace ünite Cutibacterium acnes'in kolonizasyonu, foliküler hiperkeratinizasyon ve inflamasyondur (3).

Akne tedavisinde, mevcut lezyonları tedavi etmek, relapsları önlemek ve komplikasyonların gelişmesini engellemek amaçlanır. Akne tedavisinde kullanılan ilaçlar sebace bez aktivitesini inhibe ederek, foliküler hiperkeratinizasyonu düzenleyerek ve mikrobiyal kolonizasyonu azaltarak etki gösterirler. Akne tedavisi seçimi hastanın yaşı, hastalığın tutulum alanı ve şiddetine göre değişiklik gösterir (4, 5). Oral isotretinoin, sentetik bir retinoik asit türevidir ve akne oluşumundaki tüm patofizyolojik mekanizmalara etkili bir ajandır. Orta ve şiddetli akne vulgaris hastalarının tedavisinde kullanılır (6). Hastaların çoğunda oral isotretinoin tedavisinin 3. ayında belirgin iyileşme gözlenirse de kümülatif doza ulaşana kadar tedaviye devam önerilir (7). En sık görülen yan etki, deri ve mukozalardaki kuruluştur. Oral isotretinoin tedavisi, serum lipit panelini ve karaciğer fonksiyon testlerini etkileyebilir (8). Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin ve lipit panelinin tedavi başlangıcında ve tedaviye yanıt alınana kadar rutin olarak izlenmesi tavsiye edilir (6).

Karaciğer fibrozisi, karaciğer hasarı sonrasında ekstrasellüler matriks birikimi ile karakterize reversibl bir yara iyileşme yanıtıdır. Kronik karaciğer hasarı çoğu hastada, hasara yol açan sebebe ve konakçı faktörlerine bağlı olarak farklı oranda gelişir (9). Fibrozisin gelişimi için belirli bir süre yoktur. Hasar akut ya da kendi kendini sınırlar nitelikteyse, bu değişiklikler geçicidir ve sonrasında karaciğer yapısı eski haline döner (10). Hasar devam ederse kronik inflamasyon ile ekstrasellüler matriks birikimi devam eder, bu durum karaciğer parankiminde ilerleyici bir skar dokusu oluşmasına sebep olur (11).

Karaciğer; hepatosit, kupffer hücresi, endotelial ve yıldızlı hücreden oluşur. Ekstrasellüler matriksin başlıca üretim yeri yıldızlı hücredir. Ayrıca fibrozisin temel belirleyici hücresi olup; A vitamini de depolar. Karaciğerdeki bu hücreler arasındaki etkileşim, temel olarak TGF- β 'nın rol aldığı birtakım mediyatörler tarafından tetiklenir (12).

Sonoelastografi, dokuya uygulanan kuvvetin yanıtını ölçen bir görüntüleme yöntemidir. İncelenen dokunun elastikiyeti ve sertliği hakkında bilgi verir (13). Sonoelastografinin ucuz ve kolay uygulanabilir oluşu, kısa sürede yapılabilmesi ve X ışını içermemesi temel avantajlarındandır (14). Share Wave Elastografi, bir sonoelastografi yöntemi olup; Share Wave Elastografi'de dokuya akustik dalgalar gönderilerek dokuda oluşan shear dalgalarının yayılım hızı ölçülür. Shear dalgalarının ilerleyişinin tespiti, ultrasonografi görüntülerinin çok hızlı bir şekilde işlenmesiyle olur. Böylece veriler birkaç milisaniyede elde edilir ve iki ya da üç boyutlu görüntüler oluşturulur (15).

Oral isotretinoin tedavisinin karaciğer fonksiyon testleri ve lipit panelinde değişiklikler yaptığı bilinen bir gerçektir. Bu değişikliklerin karaciğer parankiminde makroskobik ya da mikroskopik düzeyde bir hasara yol açma durumu ve bu durumun karaciğer için sensitivitesi ve spesifitesi yüksek; noninvaziv bir görüntüleme yöntemi olan Share Wave Elastografi ile değerlendirilebilme olasılığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada; oral isotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında gelişebilecek olan karaciğer hasarının Share Wave Elastografi yöntemiyle değerlendirilmesi ve bu hasarın ilişkili olduğu parametrelerin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKNE VULGARİS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Akne vulgaris (AV), pilosebace üniteyi etkileyen kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır (2). AV, daha çok pilosebace ünitenin yoğun olarak bulunduğu yüz, boyun, sırt ve omuz gibi seboreik alanlarda görülmekte olup; açık ve/veya kapalı komedon ve papül ve/veya püstül gibi elementer lezyonlar ile karakterizedir (16).

Terim olarak “Akne” kelimesi ilk kez milattan önce 6. yüzyılda Aetius Amidenus tarafından kullanılmış olup, Yunancada “Uç” anlamına gelen “Acme” kelimesinden türediği düşünülmektedir (17). 19. yüzyılda da Erasmus Wilson tarafından AV tanımı yapıp, akne ve rozasea 2 ayrı hastalık olarak tanımlanmıştır (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Aknenin dünya popülasyonunun %4’ünü etkileyen, dünyanın en yaygın sekizinci hastalığı olduğu düşünülmektedir (19). Hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti erkeklerde 16-19, kızlarda ise 14-17 yaş aralığında en yüksek seviyeye ulaşır (20). Epidemiyolojik çalışmalar hastalığın ergenlikte, erkeklerde kızlardan daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir (19, 21, 22). Erişkin yaşta, erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık görülmekte olup; hastalık bu grupta yeni başlangıçlı akneden ziyade ergenlik dönemindeki hastalığın kronikleşmesi şeklindedir (23). Afroamerikanlarda ve Latin kökenlilerde, beyaz ırka göre sebum salgısı, akne prevalansı ve akne şiddeti daha yüksektir (24, 25).

2.1.3. Etiyopatogenezi

Akne patogenezi multifaktöriyel temele dayanmaktadır. Hedef organ, geniş multiasiner sebace bezler, kıl ve foliküler kanaldan oluşan pilosebace ünitedir (26, 27). Akne patogenezinde dört temel mekanizma rol oynamakta olup bunlar; sebum üretiminin artışı ve içeriğinin değişmesi, pilosebace üniteye Cutibacterium acnes (C. acnes)’in kolonizasyonu, foliküler hiperkeratinizasyon ve inflamasyondur. Aşırı sebum sekresyonu

ve sebase bezlerdeki folikül açıklıklarının obstrüksiyonuna yol açan anormal foliküler keratinizasyon, akne patogenezinin temel basamağıdır (3, 28).

2.1.3.1. Aşırı Sebum Üretimi

Sebase bezler, el içi ve ayak tabanı dışında tüm deride yer alır. Yüzün orta kısmı, üst göğüs ve sırt, sebase bezlerin en fazla bulunduğu alanlardır (29). Sebase bezler, sebum adı verilen; kolesterol, kolesterol esteri, skualen, yağ asidi, balmumu esteri ve trigliseridlerden oluşan bir lipit bileşeni üretir (30). Sebumun lipit bileşenlerindeki oransal değişim, sebum sekresyonunun artışı ve oksidan-antioksidan dengesini sağlayan yüzey lipitlerindeki değişim akne oluşumunda önemli rol oynar (29).

Sebositlerde, sebum salgısı esas olarak androjenler tarafından düzenlenir. Dihidrotestosteron (DHT), sebum salgılanmasından sorumlu temel androjendir. Ancak akne oluşumu, serum androjen seviyesinden çok sebase ünitenin androjene olan duyarlılığı ve androjenin lokal konsantrasyonu ile bağlantılıdır (31).

Östrojen, retinoid, vitamin D, PPAR (Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör), histamin, beta-endorfinler, CRH (Kortikotropin salgılayıcı hormon) gibi hormon reseptörleri de sebositlerin yüzeyinde bulunan diğer reseptörlerdir (32).

2.1.3.2. Mikrobiyal Kolonizasyon

C. Acnes, pilosebace ünitenin anaerobik, gram (+) bir basili olup, akne patogenezindeki inflamasyon ve hiperkeratinizasyon basamaklarında rol oynar (33).

Paul Gerson Unna tarafından ilk kez 1896 yılında akne ve bakteri kolonizasyonu arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Unna, yaptığı çalışmalar sonucunda mikroorganizmaların da akne gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir (34).

C. acnes, hem normal bireylerin hem de AV hastalarının derisinde yer alan kommensal bir bakteri olsa da; AV hastaları, sağlıklı bireylere göre foliküllerde daha fazla C. Acnes barındırmadıklarından, C. Acnes'in hiperkolonizasyonu, akne patogenezinde belirleyici faktör olarak yer almaz (35). Bunun yerine C. acnes, PAMP'ları (Patojenle ilişkili moleküler patern) tanıyarak doğal immüniteyi uyarır ve kronik inflamatuvar cevaba yol açar (36, 37).

C. acnes'in CC18 suşları ve ST3 klonunun virülans özellikleri ve antibiyotik direnciyle ilişkili olarak AV'li hasta derisinde baskın tipler olduğu bulunmuştur (33).

C. acnes tarafından salgılanan lipaz, hyaluronat liyaz, proteaz, endoglikoseramidaz, CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen) faktör ve nöraminidaz deride inflamasyona sebep olur. Lipaz, nötrofiller için kemotaktiktir ve sebumdaki trigliseridleri hidrolize ederek proinflamatuvar ve hiperkeratotik etkileri olan serbest yağ asitleri oluşturur (38). Matriks metalloproteaz (MMP) ve hyaluronat liyaz, hücre dışı matriksi parçalayarak C. acnes'in invazyonunu sağlar. Hücre dışı matriks parçalandığında lökositler ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler foliküler duvara sızar, böylece inflamasyon yavaş yavaş dermise yayılır. Matriksin bu şekilde parçalanması skar oluşumuna yol açan nedenlerdendir (39).

Toll like reseptörler (TLR), doğal immün sistemde ekzojen patojenlerin tanınmasını sağlayan transmembran reseptörlerdir. C. acnes, keratinositlerdeki TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonunu artırır. Ayrıca C. acnes, sebase foliküllerde bulunan nötrofil, monosit ve lökositlerdeki TLR-2'ye bağlanır. TLR-2 aktive olunca monositlerden IL-1 (İnterlökin 1), IL-8, IL-12 ve TNF- α (Tümör nekrozis faktör-alfa) gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. IL-12, Th-1 yanıtını uyarırken; IL-8, nötrofil artışına, lizozomal enzimlerin salınmasına ve folikül epitelinde bozulmaya yol açar (40). C. acnes, IL-1 sekresyonunu TLRs üzerinden uyarak hiperkeratinizasyonu artırır. C. acnes, T hücrelere mitojenik etki göstererek de inflamasyon uyarır (41).

C. acnes'in diğer virülans faktörü, biyofilm oluşumudur. Biyofilm, deri yüzeyine yapışma amacıyla mikroorganizmalar tarafından salınan, hücre dışı polimerik madde içinde mikroorganizmaların oluşturduğu topluluktur. Biyofilm, mikroorganizmaların metabolizmasını düzenleyen, antibakteriyel ajanlara ve konağın inflamatuvar yanıtına karşı direnç oluşturan bir sistemdir (42). AV hastalarında ve sağlıklı kişilerde biyofilm oluşumunu karşılaştıran bir çalışmada; AV hastalarının biyopsi örneklerinde, sağlıklı kişilere göre daha yüksek miktarda biyofilm tespit edilmiştir (43).

Foliküler florada bulunan ve akne patogenezinde rol oynayan diğer mikroorganizmalar ise; Staphylococcus Epidermidis, Propionibacterium Avidum, Pityrosporum Ovale ve Propionibacterium Granulosum'dur (44). Bu mikroorganizmalar lipaz enzimi aracılığıyla, sebum içeriğindeki trigliseridleri parçalayarak serbest yağ

asitleri oluşturur. Oluşan serbest yağ asitleri hem irritasyona neden olur hem de proinflamatuvar etki göstererek akne oluşumunu destekler (45).

2.1.3.3. Foliküler Hiperkeratinizasyon

Foliküler hiperkeratinizasyon AV oluşumunda saptanan ilk değişikliktir ve AV'nin temel lezyonu olan mikrokomedon oluşumuna sebep olur (16, 46). Keratinositlerdeki hiperproliferasyon ve keratinositler arasındaki adezyonun artması komedon oluşum sürecindeki primer değişikliklerdir. Diğer adı lameller granüller olan keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler keratinositlerin arasındaki adezyonun artmasını sağlar. Hücrelerin sayısındaki ve adezyonundaki bu artış, foliküler kanalda bir tıkaç oluşturur; bu tıkaçın ardında biriken sebum ve keratin, kıl folikülünü dilate ederek mikrokomedon oluşmasına yol açar (47).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 α , lokal irritasyona karşılık foliküler keratinositlerden salınmakta olup; keratinosit proliferasyonunu artırır ve mikrokomedon oluşumuna katkı sağlar. Ayrıca akneli hastalarda hem lezyon bulunmayan normal deride hem de komedonlarda IL-1 α seviyesinin bariz yüksek olduğu gözlemlenmiştir. IL-1 α , IL-1 α reseptörleri ile endotelial büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımını artırarak infundibuler keratinositleri etkiler (47-49).

2.1.3.4. İnflamasyon

Komedonlar rüptüre olunca dermise sebum, keratin, C. Acnes ve hücre içeriğinin boşalmasıyla inflamatuvar basamak tetiklenir. İnflamasyon, sadece komedon rüptürünün sonucunda değil, aynı zamanda akne oluşumunun erken döneminde de görülür (50). Folikül rüptürü sonucunda makrofajlar aktive olur ve TLR-2 vasıtasıyla foliküler keratinositlerden IL-6 ve IL-8; makrofajlardan TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve IL-12 salınır (51). Ayrıca lezyon alanında IL-17A (+) T lenfositlerin olması ve Th17 ilişkili sitokinlerdeki artış da IL-17 yolağının aktive olduğu gösterir. Bu yolak aktivasyonu IL-17A (+) T lenfositler ve CD83 (+) dendritik hücre sayısında anlamlı bir artış olur (52).

İnflamasyondaki hücre tipi akne lezyonlarının görünümünü belirler. Nötrofillerin ağırlıkta olduğu inflamasyonda süpüratif püstüller; yardımcı T hücreleri ve yabancı cisim tipi dev hücrelerden zengin inflamasyonda ise papül, nodül ve kistler daha yoğun gözlenir. İnflamatuvar cevabın tipi, skatris gelişim sürecinde önemli rol oynamakta olup;

geç dönemde ortaya çıkan spesifik inflamatuvar cevap, erken dönemde gelişen spesifik olmayan inflamatuvar cevaba kıyasla daha şiddetli skar gelişimine neden olur (53).

2.1.3.5. Etyopatogeneizde Etkili Diğer Faktörler

2.1.3.5.1. Hiperhidroz

AV hastalarının %15-20'sinde terleme ile akne lezyonlarının arttığı bilinmektedir. Terleme, sıcak hava ve nem foliküler tıkanmaya yol açarak lezyonların şiddetini artırabilir (54-56).

Baş boyun bölgesinde hiperhidrozisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada; sempatektomi sonrasında hastaların akne lezyonlarında önemli ölçüde azalma görülmüştür (57). Sempatektomi sonrasında melatonin ve α -MSH (Melanosit uyarıcı hormon) düzeylerinin azalmasıyla sebum üretimi de azalmaktadır (58).

2.1.3.5.2. Genetik

AV, poligenik bir kalıtım gösterse de genetik faktörlerin akne oluşumu üzerine etkisi tam olarak çözümlenememiştir (59). 11p11.2 ve 1q24.2 kromozomları, inflamatuvar süreçle ve skar oluşumu ile ilgilidir (60).

AV'li deride, lezyonsuz deriye kıyasla; TGF- β (Dönüştürücü büyüme faktörü beta), TGF- β 2 ve OVOL1 (Ovo benzeri transkripsiyon baskılayıcı 1) gen lokuslarında ekspresyon azalmıştır. Bu da TGF- β sinyal yolağının akne oluşumunda önemli rol oynadığını gösterir (61).

Ebeveynlerde akne olması, kişide akne gelişme riskini artırır. Özellikle erkeklerde androjen reseptör duyarlılığıyla bağdaştırılan CAG (Sistein-Adenin-Guanin) trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne gelişme riskini azaltır. Ayrıca IL-1 α , CYP (Sitokrom) P4501A1, TNF- α , TLR-2, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm de akne oluşumunda rol oynar (62).

2.1.3.5.3. Hormonlar

Androjen, östrojen, progesteron, büyüme hormonu, IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1), CRH, α -MSH ve glukokortikoidler sebace bezlerde aktivasyon yaparak akne gelişiminde rol oynar (63).

Kıl foliküllerindeki keratinositler ve sebositler, androjenlerle direkt ya da indirekt olarak etkileşim halindedir (45). Endojen androjenler haricinde nöropeptitler, hormon benzeri lipitler ve diyetle alınan androjenler de akne oluşumunda rol oynar. Akne oluşumunu uyaran hormonal faktörlerin temelinde androjenlerin yapımının artışı yer alsa da androjenlerin dokularda aktif metabolitlere dönüşümünün artması, 5 α -redüktaz enzim seviyesinin yüksek olması, androjenleri bağlayan proteinlerin azalması ve androjenlere karşı hedef hücre yanıtının artması da akne oluşumu üzerinde etkilidir (64, 65). Sebace bezlerin bazal tabakasında bulunan androjen reseptörleri, testosteron ve DHT'ye duyarlıdır. DHT, sebum üretimini sağlayan başlıca androjen türüdür (66). Androjenlerden DHEA-S (Dihidroepiandesteron sülfat) ise erken dönem akne oluşumunda önemli rol oynar (67, 68). Ayrıca DHEA-S, postmenopozal kadınlarda sebum üretimini düzenler (69).

Östrojen, androjenlere karşı etki göstererek androjen sekresyonunu inhibe edip, sebace bezlerin büyüme ve fonksiyonundan sorumlu genlerin regülasyonunu sağlayarak sebum üretimini azaltır (70, 71).

Progesteronun androjen benzeri etki gösterdiği düşünülmekle birlikte foliküller üzerindeki etkisi net değildir (72).

Büyüme hormonu, IGF-1'in üretimini artırır. Sebositlerdeki IGF-1 reseptörü, IGF-1 ile etkileşir ve sebum üretimi artar (73). IGF-1 ayrıca 5 α redüktazı, sebosit proliferasyonunu ve lipogenezi uyarır; gonadlardan ve adrenal bezlerden androjen sentezini artırır (74).

CRH, hem lipit üretimini hem de sebositlerde DHEA-S'nin testosterona dönüşümünü artırır (75). CRH ayrıca, akne oluşumunda yer alan sitokinlerin salınımını artırarak inflamatuvar basamakta da görev alır (76).

α -MSH, sebositlerdeki MC1R ve MC5R (Melanokortin reseptör 1 ve 5)'e bağlanarak lipit üretimini artırır (77, 78).

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar etki gösterse de sistemik veya topikal olarak kullanılan kortikosteroidler akneiform erüpsiyona yol açar. Hidrokortizon, doz bağımlı olarak sebosit proliferasyonunu; kortizol de sebosit farklılaşmasını uyarır. Bir çalışmada deksametazon ve kortizol gibi glukokortikoidlerin TLR-2 gen ekspresyonunu artırdığı

gösterilmiştir. Kortikosteroidler ve C. Acnes, TLR-2 aracılığıyla akne oluşumunu indükler (79).

2.1.3.5.4. Premenstrüel Alevlenme

Kadınlarda menstrüasyon döneminde de akne alevlenme olabilir. Premenstrüel dönemde östrojen, pilosebace ünitede hidrasyon artışıyla foliküler tıkaç oluşumuna neden olarak akneyi tetikleyebilir (59). Kadınların %70'inde premenstrüel dönemde akne lezyonlarında artış görüldüğüne dair bildiri bu durumu destekler (80).

2.1.3.5.5. Kozmetikler ve Nemlendiriciler

Komedojenik özellikli maddeler (bütil stearat, kakao yağı, oleik asit, lanolin, stearyl alkol ve izopropil miristat vb), halojenli hidrokarbon içeren yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetik ürünler ve yağ bazlı nemlendiriciler akne oluşumuna yol açabilir (59).

Saç jölesi ve saç spreyi de akne lezyonlarına yol açabilir (1).

2.1.3.5.6. Sigara

Sigara; nikotin, karbon monoksit, katran, formaldehit, siyanürik asit, amonyak, civa, kurşun ve kadmiyum gibi binlerce kimyasal madde içerir (81). Bu kimyasal maddeler, transepidermal su kaybını ve deri bağ dokusunun dejenerasyonunu artıran, kollajen ve elastik lifleri parçalayan MMP-1 ve MMP-3'ün regülasyonunu artırır (82). Sigara, oksidatif strese ve lipit peroksit birikimine yol açıp IL-1 α 'yı artırarak inflamasyona ve komedogeneze neden olur (83).

2.1.3.5.7. Stres

Artan stres, CRH salınımını artırarak adrenal androjenlerin sekresyonunu uyarır. CRH'nin artmasıyla sebositlerdeki CRH reseptörleri aktive olur; sebositlerde lipit sentezi artar ve sebosit hiperplazisi gelişir. Bu da komedogeneze yol açarak akne oluşumuna sebep olur (1). Ayrıca stres sonucunda periferik sinir uçlarından Substant P salınımı artar ve bu artış sebace bezin proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyarır (84).

2.1.3.5.8. Travma

Tekrarlayan cilt travmalarıyla komedonların rüptürü sonucu, inflamasyon cevabı artabilir (85).

2.1.3.5.9. İlaçlar

Pek çok ilaç akneiform erüpsiyona sebep olur. Bu erüpsiyonlarda, foliküler hiperkeratoz ve sebum artışı görülmezken; folikül epitelindeki hasarlanma ön plandadır. İlaç kaynaklı akneiform erüpsiyonlar, daha çok monomorfik papülopüstüler lezyonlar şeklindedir (59).

Siklosporin, kortikosteroid, nistatin, izoniyazid, kotrimaksazol, doksisisiklin, halojenli bileşikler, naproksen, hidroksiklorokin, azatiopürin, propiltiourasil, antiepileptikler, antidepresanlar, lityum, B vitamini kompleksleri akneiform erüpsiyona yol açan başlıca ilaçlardır (40, 86).

2.1.3.5.10. Ultraviyole

Ultraviyole (UV), sebum miktarında artışa neden olarak komedon oluşumunu tetikler (87). Hem UVB hem de UVA'nın; sebace hiperplaziye, stratum korneumda kalınlaşmaya, sebum sekresyonunda ve komedon sayısında artışa yol açtığı bildirilmiştir (88).

2.1.3.5.11. Diyet

Yapılan çalışmalarda beslenmenin akne gelişimi üzerine doğrudan bir etkisinin olmadığı; daha çok gıdaların genetik yatkınlık ve hormonal etki vasıtasıyla akne oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Glisemik indeksi yüksek gıdalar, serum insülin düzeyini artırarak sebum üretiminde artışa neden olur. İnsülin ayrıca SHBG'nin (seks hormonu bağlayıcı globulin) kan konsantrasyonunu baskılayarak serbest androjen miktarını artırır. Doymuş yağlardan zengin beslenme ve süt tüketimi, IGF-1 düzeyini artırarak akne gelişimini artırırken; omega-3'ten zengin diyet IGF-1 düzeyini azaltarak akne oluşumunu önler (89-91).

2.1.3.5.12. Uyku

Uyku kalitesindeki bozukluk, stres hormonlarını artırır. Bu sebeple uyku kalitesindeki bozukluğun akneyi şiddetlendirdiği ve yetişkin aknesinde önemli bir etyolojik faktör olduğu bilinmektedir (92, 93).

2.1.4. Klinik Özellikleri

Akne lezyonları daha çok yüz, göğüs, sırt, omuz gibi sebace bezlerin yoğun olduğu yerlerde görülür. Klinik görünümlerine göre inflamatuvar olmayan ve inflamatuvar lezyonlar olmak üzere 2 ana gruba ayrılır (94).

2.1.4.1. İnflamatuvar Olmayan Akne

Bu akne tipi daha çok açık ve kapalı komedonlarla karakterizedir. Açık komedonlar, dilate foliküler açıklığa sahip olup; melanin içeriği sebebiyle siyah renkte görülür. Kapalı komedonlar ise bariz foliküler açıklık ve eritem olmadan cilt rengindeki papüllerdir (95). Folikülde sınırlı olan değişiklikler, dermal inflamasyonu tetiklemediğinden inflamatuvar olmayan lezyonlar genellikle skarsız iyileşir (96).

2.1.4.2. İnflamatuvar Akne

Komedonların dermise açılmasıyla inflamatuvar akne lezyonları gelişir. İnflamatuvar akne papül, püstül ve farklı şiddette nodüllerle prezente olur. Püstüllerde beyaz pürülan materyal ile *C. acnes*'i de içeren normal deri flora elemanları bulunur. Lezyonların şiddeti arttıkça nodüller gelişir. İnflamasyonun derinliği ve genişliğine göre farklı derece ve tipte skar gelişebilir (96).

2.1.4.3. Diğer Akne Tipleri

2.1.4.3.1. Akne Neonatorum

Yenidoğanların yaklaşık %20'sinde yaşamın 2. ve 4. haftaları arasında görülen geçici bir tablo olan akne neonatarum, erkek çocuklarda kız çocuklarına kıyasla daha sık görülür. Özellikle alın, yanak, çene ve göz kapağı gibi alanlarda lokalize kapalı veya açık komedon olarak başlayan lezyonlar, sonrasında papül, püstül gibi yapılara dönüşür. Patogeneizde neonatal ve plasental androjenlerin sebum salgısını artırması suçlanmaktadır. Spontan gerileyen tabloda hafif temizleyici ve su kullanımı genellikle

yeterli olur. Açık ve kapalı komedonlar için topikal retinoid ve azelaik asit; inflamatuvar lezyonlar için ise topikal antibiyotikler kullanılabilir (97).

2.1.4.3.2. İnfantil Akne

Yaşamın 3. ve 6. ayları arasında görülen infantil akne, erkeklerde daha sıktır. Nadir de olsa komedon, kist ve nodüllerin varlığı, skar gelişim riski sebebiyle neonatal akneden ayrılır. Adrenal bezden salınan DHEA (Dehidroepiandrosteron) miktarının geçici yüksekliği etyolojide rol oynar. Lezyonlar genellikle 1–2 yaşında geriler. Hastalık nadiren adölesan döneme kadar devam eder (40, 98, 99).

2.1.4.3.3. Akne Tarda

Akne tarda ya da diğer adıyla postpubertal akne, 25 yaş üzerindeki erişkinlerde görülen akne çeşididir. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Rekürren, geç ve persistan akne olarak 3 gruba ayrılır. Rekürren akne tarda, adölesan dönemde başlayan ardından aknesiz bir süre geçirdikten sonra erişkin dönemde AV'nin tekrar başladığı durumdur. Geç akne, erişkin dönemde başlayan form olup; persistan akne ise adölesan çağda başlayıp, erişkin dönemde de devam eder (97).

Erişkin dönemde, endokrinolojik hastalıklar da AV oluşumuna yol açabilir. Geç başlangıçlı menarşi, düzensiz menstrüel siklusları olan hastalarda; PCOS (Polikistik over sendromu), adrenal hiperplazi ya da virilizan tümörler sorgulanmalıdır (100).

2.1.4.3.4. Akne Konglobata

Aknenin nadir görülen, şiddetli bir alt tipi olan akne konglobata; nodüller, süpüratif kistler, komedonlar, skarlaşan ve drene olan sinüs traktlarıyla karakterizedir. Fulminan formda görülen ülsere hemorajik nodüller, akne konglobatada izlenmez. AV'nin aksine yüz tutulumu sık değildir. Erkeklerde, kadınlardan daha sık görülür. Bazı hastalarda tabloya ateş, artralji, halsizlik ve hepatosplenomegali gibi sistemik semptomlar eşlik eder. Kanda inflamatuvar belirteçlerde artış gözlenir. Tedavisinde isotretinoin sistemik kortikosteroidle kombine edilerek kullanılabilir (101-103).

2.1.4.3.5. Akne Fulminans

Akne fulminans, daha çok genç erkeklerde görülen nadir fakat çok şiddetli bir akne formudur. Sırt, yüz ve göğüste hemorajik krutlu inflamatuvar plak, nodül, erozyon

ve ülserlerin aniden ortaya çıktığı akut bir tablodur. Kanda inflamatuvar parametreler artmakta; ateş, eklem ağrısı, kemik ağrısı, halsizlik gibi sistemik semptomlar eşlik edebilmektedir. De novo olarak gelişebildiği gibi AV'li hastalarda oral isotretinoin (OI) tedavisi sırasında da ortaya çıkabilir (104).

2.1.4.3.6. Kozmetik Akne

En sık 20-40 yaş arasındaki kadınlarda görülen kozmetik aknenin temel sebebi komedojenik ürün içeren kozmetiklerin kullanımıdır. Klinikte kapalı komedonlar görülür. Neden olan ürünün bırakılmasıyla lezyonlar yavaşça geriler. Kozmetik aknenin bir çeşidi olan pomad akne ise genellikle Afroamerikanlarda yüz ve saçlı deriye uygulanan gres yağı sebebiyle ortaya çıkar (105).

2.1.4.3.7. Akne Ekskoriye

Akne ekskoriye genellikle adelösan kızlarda görülür. Anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, vücut dismorfik bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıklar akne ekskoriye oluşumdaki temel sebeplerden biridir. Hastaların akne lezyonlarını travmatize etmesi nedeniyle postinflamatuvar pigmentasyon ve skar gelişimi gözlenir (106).

2.1.4.3.8. İlaça Bağlı Akne

İlaça bağlı akneiform erüpsiyon, seboreik alan harici bölgeleri de etkileyebilen monomorfik papüllerle karakterizedir. Anormal başlangıç yaşı ve ani lezyon çıkışı tarifleyen hastalarda ilaç anamnezi alınmalıdır. Lezyonlar genellikle şüpheli ilacın kesilmesi ile geriler (107).

2.1.4.3.9. Mesleki Akne

En sık klorlu halojenlere temas sonrası gelişen klor aknesi görülmekle birlikte halojenli kimyasallar, petrol yağları, endüstriyel yağlar, kömür katranı ürünleri de mesleki akne nedenlerindendir. Klor aknede, etkenle temastan haftalar veya aylar sonrasında lezyonlar ortaya çıkmakta olup, etkenin uzaklaştırılması kliniğin ilerleyişini önlemeyebilir. Lezyonlar genellikle dev komedonlar şeklinde olup; yüz, aksilla ve skrotum yerleşimlidir (108).

2.1.4.3.10. Akne Mekanika

Pilosebaze kanalın tekrarlayıcı mekanik ve friksiyonel tıkanması sonucu (kask, çeşitli askılar, giysi yakalıklarına bağlı) oluşan akne türü olup; yer yer komedonların eşlik ettiği, iyi sınırlı likenifiye hiperpigmente papül veya plaklar ile karakterizedir. Geometrik şekilli lezyonlar görülebilir (40).

2.1.4.3.11. Akne Aestivalis (Akne Mollarca)

İlkbahar ve yaz aylarında görülen akne aestivalis, 25-40 yaş arasındaki kadınları etkiler. Daha çok yüz, göğüs ve omuz yerleşimli olup; milimetrik, kırmızı papüllerle karakterizedir (86).

2.1.4.3.12. Tropikal Akne

Tropikal iklimin hakim olduğu bölgelerde aşırı sıcak sebebiyle oluşan şiddetli foliküler bir erüpsiyondur. Özellikle kalça ve gövdede derin ve büyük inflamatuvar nodüller şeklinde görülür, sekonder stafilokokal enfeksiyonlar tabloya sıklıkla eşlik eder (40, 109).

2.1.4.3.13. Radyasyon Aknesi

İyonize radyasyon, hiperkeratotik tıkaç oluşumuna yol açarak komedon benzeri papüller ile karakterize akne tablosu oluşturur (40).

2.1.4.3.14. Sendromal Akne

Akne, bazı sistemik hastalıkların veya sendromların komponenti olabilir. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), PCOS, HAIR-AN (Hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans) sendromu, Apert sendromu (Akrocefalosindaktili), SAPHO (Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteit) sendromu, PAPA (Piyojenik artritis, piyoderma gangrenozum, akne) sendromu, SAHA (Sebore, akne, hirsütizm, androjenik alopesi) sendromu aknenin eşlik ettiği tablolardır (110).

2.1.5. Histopatoloji

Erken lezyonların histopatolojisinde, mikrokomedon ve dar bir foliküler açıklık ile dökülmüş keratinositlerden oluşan hafif genişlemiş bir folikül gözlenir. Granüler tabaka bu dönemde belirginleşir. Kapalı komedonda foliküler gerginlik artar ve kist yapısı

oluşur. Açık komedon geniş bir foliküler açıklığa sahip olup, foliküler gerginlik daha fazladır. Sebace bezler atrofiye uğrar ya da yoktur. Genişlemiş foliküllerin çevresinde hafif derecede perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Kist içeriğinin dermise boşalmasıyla inflamasyon tetiklenir ve olay yerine gelen nötrofiller püstül oluşumuna yol açar. Süreç ilerledikçe foliküler epitelde granülomatöz inflamasyon ve son evrede skatris gelişir (111).

2.1.6. Laboratuvar Testleri

AV hastalarında rutin olarak hormonal inceleme önerilmez; fakat hirsutizm ve düzensiz menstrüel siklus gibi hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği, geç başlangıçlı ve tedaviye dirençli aknesi olan, metabolik sendrom açısından şüpheli olan hastaların; geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, over ve adrenal bez tümörleri, PCOS ve Cushing Sendromu açısından tetkik edilmesi gerekir. Bu hastalarda serbest ve total testosteron, androstenedion, DHEA-S, 17-hidroksiprogesteron, prolaktin, kortizol, açlık ve tokluk insülini, FSH (Folikül stimulan hormon), LH (Luteinizan hormon)'nin incelenmesi önerilir (6, 112).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Yaş grubuna göre ayırıcı tanıda aşağıdaki hastalıklar yer alır:

Yenidoğan ve süt çocuğu: Geçici neonatal püstüler melanoz, eritema toksikum neonatarum, enfeksiyon, sebace hiperplazi, milia, miliarya, hiperimmünglobulin E sendromu

Oyun ve okul çocuğu: Verrü plana, molluskum contagiozum, anjiofibrom, keratozis pilaris, granülomatöz periorifisyel dermatit

Adölesan ve erişkin: Foliküler kontakt dermatit, keratozis pilaris, akneiform ilaç erüpsiyonu, tinea fasiyei, molluskum contagiozum, folikülit, rozasea, demodikozis, psödofolikülit, perioral dermatit, sifiliz, sarkoidoz, dermatitis herpetiformis, lupus miliaris disseminatus faciei, behçet hastalığı (113).

2.1.8. Aknenin Derecelendirilmesi ve Sınıflaması

Akne şiddetini ve tedavi cevabını değerlendirme amacıyla pek çok derecelendirme sistemi oluşturulmuş; ancak bu sistemler üzerinde fikir birliğine varılamadığı için akneye standart bir yaklaşım biçimi oluşturulamamıştır (114).

Global akne derecelendirme sistemi (GADS), akne şiddetini değerlendirmede en çok kullanılan skorlama sistemidir. Uygulama kolaylığı ve uygulama süresinin kısalığı gibi avantajları olsa da lezyonların sayıca fazla ama birkaç bölgeye sınırlı olduğu durumlarda skor daha düşük hesaplanabilir (115). Bu skorlama sisteminde yüzey alanına göre farklı katsayısı olan 6 bölge ayrı ayrı değerlendirilir (alın, sağ yanak, sol yanak, burun, çene, göğüs ve sırt üst kısmı). Baskın lezyonun tipine göre 0 (lezyon yok), 1 (komedon), 2 (papül), 3 (püstül) veya 4 (nodül) şeklinde puan verilir. Bölge katsayısı ile lezyon katsayısı çarpılır. Çarpım sonucu çıkan sonuçlar toplanır. Toplamda 0 puan akne yok, 1–18 puan hafif akne, 19-30 puan orta akne, 31-38 puan şiddetli akne, 39 ve üzeri puan çok şiddetli akne olarak skorlanır. GADS'a ait parametreler Tablo 1'de gösterildi (116).

Tablo 1. Global Akne Değerlendirme Sistemi

Anatomik Bölge Faktörü	Katsayı	Global Skor
Alın	2	Lezyon yok 0 1-18 Hafif
Sağ yanak	2	Komedon 1 19-30 Orta
Sol yanak	2	Papül 2 31-38 Şiddetli
Burun	1	Püstül 3 >39 Çok şiddetli
Çene	1	Nodül 4 Faktör x katsayı= Lokal skor
Göğüs ve üst sırt	3	Lokal skorun toplamı: Global skor

2.1.9. Akne Komplikasyonları

Akne, hem psikososyal hem de fiziksel komplikasyonlara yol açan bir dermatozdur.

Psikososyal komplikasyonlar: Hastalarda özsaygı ve yaşam kalitesinde azalma, depresyon, anksiyete, sosyal fobi ve suicidal fikirlerin prevalansında artış olduğu bildirilmiştir (117-119).

Fiziksel komplikasyonlar: Sistemik isotretinoin kullanımıyla tetiklenebilen ya da spontan olarak gelişebilen akne fulminans, uzun süre sistemik antibiyoterapi kullanımı

sonrasında gelişebilen gram negatif folikülit, şiddetli hastalık sonrası nadiren görülen solid fasyal ödem (Morbihan hastalığı) ve osteoma kutis gelişen diğer komplikasyonlardandır (120-122).

Postinflamatuvar eritem ve hiperpigmentasyon, aknenin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon tüm deri tiplerinde görülse de en sık koyu tenli kişilerde oluşur (123). Postinflamatuvar eritem ve hiperpigmentasyonun temel sebebi aknenin iyileşme sürecinde görülen melanogenez ve vazodilatasyondur (124). Hiperpigmentasyon tedaviyle 6-12 ayda gerileyebilirken, tedavisiz bırakıldığında yıllarca sebat edebilir (125).

Aknenin bir diğer önemli ve sık görülen komplikasyonu akne skarları olup, hastaların yaklaşık %30'unda şiddetli düzeyde skar gelişir. Tedavi edilen akne hastalarında da görülebilen bu komplikasyon, hastalar için kozmetik ve psikososyal bir sorundur (126).

2.1.10. Tedavi

Akne tedavisindeki temel amaç mevcut lezyonları tedavi etmek, relapsları önlemek, skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon gibi komplikasyonların oluşmasını engellemektir. Akne tedavisinde kullanılan ajanlar genel olarak sebase bez aktivitesini inhibe ederek, foliküler hiperkeratinizasyonu düzenleyerek, mikrobiyal kolonizasyonun azaltarak ve antiinflamatuvar etki göstererek etki ederler. Aknede tedavi seçimi hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastalığın tutulum alanı ve hastanın tercihine göre değişkenlik gösterir (4, 5, 127).

Akne tedavisi topikal ve sistemik tedavi olmak üzere ikiye ayrılır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için 3-6 haftalık bir tedavi periyodu gerekir (128).

2.1.10.1. Topikal Tedaviler

2.1.10.1.1. Topikal Retinoidler

Mevcut komedonların sayısını ve yeni lezyon çıkışını azaltırlar. Antiinflamatuvar etkileri de vardır. Foliküler epiteldeki anormal deskuamasyonu önleyip diğer ilaçların (topikal antibiyotikler, benzoil peroksit vb.) emilimine yardımcı olurlar. Hem

inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan lezyonlara etki ettiğinden her iki tabloda da monoterapi olarak kullanılabilirler (129, 130).

Yan etki olarak en çok eritem, kuruluk, kaşıntı, yanma, batma görülür. Bu lokal irritasyon bulguları tedavi başlangıcının ilk ayında en yüksek düzeye ulaşır, sonrasında azalma eğilimde olur (8). Tretinoin, adapalen ve tazaroten akne tedavisinde kullanılan topikal retinoidlerdir (128). Retinoidlerin gebelik döneminde kullanılmaları kontrendikedir (131).

2.1.10.1.2. Topikal Antibiyotikler

Akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler eritromisin, klindamisin, nadifloksasin ve tetrasiklin olup; hafif ve orta şiddetli akne de kullanılırlar. *C. acnes* sayısını azaltıp, kemotaksisi baskılayarak antiinflamatuvar etki yaparlar. Topikal retinoidlerle kombine kullanımları etkinliğini artırır (132). *C. acnes* direnci nedeniyle eritromisine nazaran klindamisin daha çok tercih edilir. Direnç gelişimini azaltma amacıyla topikal antibiyotiklerin idame tedavide ve monoterapi olarak kullanımı önerilmez. Topikal antibiyotiklerin benzoil peroksit ve retinoidlerle birlikte kullanımında yanma, eritem, kaşıntı gibi yan etkiler gözlenebilir (133).

Eritromisin: Bakteriyel ribozomun 50S subünitine bağlanıp peptidil-tRNA'nın translokasyonunu bloke eder, polipeptid zincirini ve protein sentezini bozar. *C. acnes*, gram pozitif koklar ve gram negatif basiller üzerine etki gösterir. Hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde günde 1 veya 2 kez kullanımı önerilir. %2 ve %4'lük jel formu monoterapi olarak kullanılabilir. Ayrıca benzoil peroksit, çinko veya tretinoin ile kombine preparatları da vardır (132, 134).

Klindamisin: Ribozomal RNA'nın 50S subünitine reversibl bağlanır ve protein sentezi inhibisyonu yapar. Bakterisidal etkisi de vardır. Topikal klindamisin, açık komedonlara penetre olarak onları steril komedonlara dönüştürür. Solüsyon, jel ve losyon formları olup günde 1 ya da 2 kere ince bir tabaka halinde kullanımı önerilir (132, 135).

Nadifloksasin: Antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliğe sahip bir kinolon türevidir olup bakterisidal etki gösterir. Gram pozitif, gram negatif ve anaerob bakterilere etki eder. %1'lik krem formunda preparatı vardır. Monoterapi olarak değil, kombine tedavi olarak

kullanılır. Günde 2 kez uygulanması önerilir. Düşük yan etki profiline sahip olduğundan hastalar tarafından iyi tolere edilir (136, 137).

Tetrasiklin: Geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Aminoasıl-tRNA'yı bağlayıp prokaryotik 30S ribozomu inhibe eder. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı bakteriyostatik etki gösterir. Akne ve rozasea dışında impetigo tedavisinde de kullanılır. Fotosensitivite yaptığından dikkatli kullanılmalıdır. Akne üzerindeki etkisi diğer topikal antibiyotiklere göre daha azdır (132, 138).

2.1.10.1.3. Benzoil Peroksit

Güçlü antimikrobiyal, zayıf komedolitik ve zayıf antiinflamatuvar etkisi vardır. Foliküllerde serbest oksijen radikalleri oluşturarak *C. acnes*'i öldürür. *C. acnes*'e karşı rezistans bildirilmemiştir (139). Hafif ve orta dereceli aknede monoterapi veya topikal antibiyotiklerle kombine olarak birinci basamak tedavide kullanılır (130).

2.1.10.1.4. Salisilik Asit

Epitel hücrelerini bir arada tutan intersellüler maddeyi eriten bir keratolitik ajan olarak bilinir. Güçlü komedolitik, zayıf antiinflamatuvar etkilidir. Düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik etki de gösterir. Diğer akne ilaçlarının deriye penetre olmasına da katkı sağlar (128).

2.1.10.1.5. Azelaik Asit

C. acnes miktarını azaltıp antimikrobiyal etki gösterir ve keratinizasyonu düzenler. Komedolitik etkisi de vardır. Bakteriyel direnç oluşumu bildirilmemiştir. Azelaik asidin inflamatuvar lezyonlara karşı aktivitesi, komedonlara karşı aktivitesinden daha büyüktür. Ayrıca postinflamatuvar hiperpigmentasyonda da iyi bir alternatiftir. Gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Hipopigmentasyona sebep olabileceği için koyu tenli kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (16, 140).

2.1.10.1.6. Sülfür, Sodyum Sülfasetamid, Rezorsinol

Sodyum sülfasetamid, paraaminobenzoik asit inhibisyonu yaparak antibakteriyel etki gösterir ve *C. acnes* çoğalmasını inhibe eder (40). Tek başına kullanılabilmeyle birlikte genellikle %5 sülfürle kombine edilir (98). Sülfür, serbest yağ asitlerinin

oluşumunu inhibe eder ve keratolitik etki gösterir. Rezorsinol de antimikrobiyal özelliğe sahip olup, akne tedavisinde %2 konsantrasyonda %5 sülfür ile kombine edilir (141).

2.1.10.1.7. Nikotinamid

%4'lük jel formunda olan nikotinamid, vitamin B3'ün bir amid türevi olup güçlü antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Antiinflamatuvar etkisini, sitokin üretimi ve lökosit kemotaksisini inhibe ederek gösterir. Ayrıca keratinositlerden C. acnes aracılı IL-8 üretimini ve NFκB (Nükleer faktör kappa B) ile MAPK (Mitojen aktive edici protein kinaz) yollarını da inhibe eder (4, 142).

2.1.10.1.8. Dapson

Lökositlerin göçünü ve lökositlerden salınan mediyatörlerin üretimini baskılayarak antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etki gösterir. Ayrıca C. acnes'in sayısını ve aktivitesini de azaltır. Hızlı etki gösterir ve irritasyon ihtimali azdır. %5'lik formu günde 2 kez, %7,5'lik formu günde 1 kez kullanılır (143, 144).

2.1.10.2. Sistemik Tedaviler

2.1.10.2.1. Oral Antibiyotikler

Tetrasiklin

Akne tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik grubu tetrasiklidir. Orta ve şiddetli inflamatuvar aknede, topikal tedavilere yanıt alınamayan, topikal tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, topikal tedavi etkinliğinin düşük olduğu sırt, omuz, gövde lezyonlarında ve skar bırakmaya meyilli aknelerde kullanılır (145, 146).

Oral kullanımda sebum üretiminde değişiklik olmaz; ancak bakteriyel lipazları inhibe ederek serbest yağ asidi konsantrasyonunu azaltır. Serbest yağ asitleri, sebum içerisindeki temel irritanlardan olmamakla birlikte; serbest yağ asidi miktarı, C. acnes ve salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin metabolik aktivitesinin bir göstergesidir. Serbest yağ asidi seviyesindeki azalma haftalar içinde olduğundan klinik cevap geç oluşur (141).

Tetrasiklin, çoğunlukla 500–1000 mg/gün dozunda başlanır ve aç karnına kullanılır. Şiddetli akne olgularında karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edildiği takdirde 3500 mg/güne kadar doz artımı yapılabilir. Demir içeren ilaçlar ve süt ürünleri

ilacın emilimini azaltır. Bu sebeple ilaç bu gıdalarla birlikte kullanılmamalıdır. En sık görülen ilaç yan etkileri gastrointestinal sistemle ilgilidir. Hastalarda özofajit ve pankreatit gelişebilir. Vajinal kandidiyazis görülebilir. Nadir görülen diğer yan etkiler hepatotoksisite, lökositöz, trombositopenik purpura, hipersensitivite reaksiyonları ve psödotümör serebridir. 9 yaş altında ve gebelerde kontrendikedir; ayrıca dişlerde diskolorasyon yapar (98, 141).

Bakteriyel direnç gelişimi sebebiyle en fazla 4-6 ay süreyle kullanılmalıdır. Benzoil peroksit, azelaik asit ve topikal retinoidlerle beraber kullanılması bakteriyel direnç gelişmesini azaltır ve daha etkili tedavi sağlar. Tedaviye cevap 6-8. haftada değerlendirilir ve ideal olan ilaç kullanım süresi 12 haftadır (68, 147).

Doksisiklin ve minosiklin bir tetrasiklin derivativesi olup akne tedavisinde kullanılırlar. Tetrasikline göre daha lipofilik olduklarından pilosebace üniteye penetrasyonları daha fazladır. Tetrasikline göre daha az gastrointestinal yan etki gözlenir ve absorpsiyonları gıdalardan bağımsızdır. Doksisiklin günde 2 kez 50–100 mg; minosiklin de günde 2 kez 100–200 mg/gün şeklinde kullanılabilir (98, 141). Limesiklin ise ikinci kuşak bir tetrasiklin olup, etkinliği minosikline benzer. Limesiklinin önerilen dozu 300–600 mg/gündür (146).

Makrolid

Eritromisin, gastrointestinal yan etki yapmadığı için tetrasiklini tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilmekle birlikte eritromisine karşı direnç gelişimi mevcuttur. Eritromisin gebelerde de kullanılabilir. Bir diğer makrolid grubu olan azitromisin 250–500 mg/gün dozda, haftada üç gün, üç ay süreyle inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne tedavisinde kullanılır (109, 146).

Klindamisin

Oral klindamisin, psödomembranöz enterokolit yapabildiği için çok fazla tercih edilmemektedir (109).

Trimetoprim- Sülfametoksazol

Yan etkilerinden dolayı diğer antibiyotik tedavilerine yanıtız şiddetli akne olgularında tercih edilir. Tavsiye edilen doz 400–600 mg/gün'dür (109, 148).

2.1.10.2.2. Dapson

Diğer sistemik tedavilere direnç gösteren şiddetli inflamatuvar akneli hastalarda 3 ay süreyle 50–100 mg/gün dozunda kullanılır. Hemoliz yapabildiği için tedavi öncesi glukoz–6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi ölçülmelidir (109).

2.1.10.2.3. Hormonal Tedaviler

Geç başlangıçlı ve antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan hastalarda ve hirsutizm, menstrüasyonda düzensizlik, androjenetik alopesi gibi hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği kadınlarda kullanılırlar. Androjenlerin sebace bezler üzerindeki etkisini ortadan kaldırarak etki gösterirler. Oral kontraseptifler (OKS), kortikosteroidler, androjen reseptör blokörleri ve GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) agonistleri akne tedavisinde kullanılan hormonal tedavilerdir (70, 109, 148).

Oral Kontraseptifler

OKS'ler, östrojen (çoğunlukla etinil estradiol) ve progestin kombinasyonundan oluşur. OKS'ler sebum üretimini baskırlar. SHBG düzeyini artırıp, serbest testosteron seviyesini azaltırlar. Ayrıca ovulasyonu ve overlerden androjen salınımını baskırlar (146).

Serebrovasküler olay, venöz tromboembolizm, miyokardiyal infarkt, meme kanseri, kontrolsüz hipertansiyon, auralı migren öyküsü olan ve 35 yaş üstü sigara içen kadınlarda kullanılmamalıdır. Sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, memede hassasiyet, menstrüasyonda düzensizlik ve pretibial ödemdir (149).

Kortikosteroidler

Şiddetli akne hastalarında, isotretinoin tedavisi başlangıcında alevlenmeyi baskılama amacıyla antiinflamatuvar etkileri sebebiyle kısa süreli olarak kullanılırlar. Uzun süre kullanımları sonucunda steroid aknesi gelişebilir (109).

Androjen Reseptör Blokörleri

Spirolakton, hem androjen reseptör blokajı yapar hem de 5 α -redüktaz enzimini inhibe eder. Günde 2 kez 50–100 mg dozda kullanılır. Sebum üretimini azaltır ve akne

lezyonlarında gerileme sağlar. Gebelerde kullanılırsa erkek fetusta feminizasyon ve hipospadiası yol açabilir. Yan etkileri arasında hiperkalemi, halsizlik, baş ağrısı, menstrüasyonda düzensizlik ve memede hassasiyet vardır (70, 109, 150, 151)

Androjen reseptör blokörü Siproteron Asetat; DHEA'nın androstenediona dönüşmesini ve adrenal androjen üretimini baskılar. En önemli yan etkisi doz bağımlı hepatotoksisite olup; baş ağrısı, bulantı, memede hassasiyet ve menstrüasyonda düzensizlik diğer yan etkileridir (70, 109, 150, 151).

Flutamid, nonsteroid androjen reseptör blokörüdür. Hirsutizmin eşlik ettiği akne hastalarında 250 mg dozda günde 2 kez, OKS ile kombine halde kullanılır. Fatal hepatite yol açabilir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri sık kontrol edilmelidir. Gebelikte kullanılmamalıdır (70, 109, 150, 151).

GnRH Agonistleri

Löprolid bir GnRH agonisti olup; gonadotropinlerin siklik salınımını bozar. Endokrinolojik patoloji varlığına bakılmaksızın akne ve hirsutizm tedavisinde etkilidirler. Nazal sprey ve enjektabl formları mevcuttur. Menopozal semptomlar ve kemik kaybı gibi yan etkileri olduğundan kullanımı kısıtlıdır (109, 152, 153).

2.1.10.2.4. Akne Tedavisinde Kullanılan Diğer Yöntemler

Ketokonazol, imidazol grubu antifungal olup; adrenal ve gonadal steroid sentezini baskılayarak antiandrojenik etki gösterir. Standart tedavilere yanıtız hastalarda kullanılabilir (154).

Çinko, TNF- α üretimini azaltıp; keratinositlerin yüzeylerindeki TLR-2 ekspresyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir ve C. acnes' in çoğalmasını inhibe eder. Çinko glukonat, inflamatuvar aknenin tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılabilir (145).

Çay ağacı yağı, Melaleuca alternifolia bitkisinden elde edilir. Uçucu bir yağ olup monoterpen bakımından zengindir. Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri vardır (155).

Yeşil çay, içeriğindeki epigallocateşin-3-gallat ile antimikrobiyal, antilipojenik, antiinflamatuvar etki göstererek sebum üretiminin azalmasına yardımcı olur (156).

Akne cerrahisi, komedolitik ajanlarla tedaviye cevap vermeyen komedonların ve yüzeysel püstüller tedavisinde uygulanabilir. Lokal eksizyon, kollajen enjeksiyonu, kimyasal peeling, otolog yağ enjeksiyonu ve dermabrazyon akne skarlarında kullanılan alternatif yöntemlerdir (4).

Kriyoterapi, hipertrofik skarlarda ve nodülökistik lezyonlarda kullanılabilen fiziksel bir tedavi çeşididir. Açık komedonların tedavisinde ise komedon ekstraksiyonu uygulanabilir (109).

İntralezyonel kortikosteroid uygulamaları, nodüler ve kistik lezyonlara uygulanabilir ve hızlı bir iyileşme sağlar. Dilüe triamsinolon asetonid intralezyonel olarak 2–3 hafta arayla uygulanabilir. Enjeksiyon sonrası hipopigmentasyon ve atrofi gibi yan etkiler gözlenebilir (109).

Lazer tedavisi hem inflamatuvar akne lezyonlarının hem de akne skarlarının tedavisinde kullanılır. 1320 nm Nd: YAG lazer orta ve şiddetli aknenin inflamatuvar lezyonlarının tedavisinde ve sebum üretimini azaltma amacıyla kullanılabilir. Er: YAG lazer, skar tedavisinde oldukça etkilidir. Pulse dye lazer ve 1450 nm diod lazer de inflamatuvar akne tedavisinde başarıyla kullanılan yöntemlerdir (157-159).

2.2. İSOTRETİNOİN

2.2.1. İ isotretinoin Kimyasal Yapısı

A vitamini (All-trans-retinol), hidrofilik bir molekül olup; siklik halka, polien yan zinciri ve polar son grup olmak üzere 3 yapıdan oluşur. Retinoidler, A vitamininin doğal ve sentetik analoglarıdır. Retinol formundaki A vitamini, gastrointestinal sistemden emilir ve karaciğerde retinal formuna metabolize edilir. Retinal ise kendi içinde dönüşüm gösterebilen retinoik asitlere irreversibl oksitlenir. Retinoidler üreme, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi, embriyogenez, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi vücuttaki birçok mekanizmada rol oynar. Retinoidler 4 kuşaktan oluşur:

1. kuşak retinoidler: Aromatik olmayan, doğal olarak oluşan retinoidlerdir. Retinaldehit, retinol, alitretinoin (9-cis-retinoik asit, 9-cis-RA), isotretinoin (13-cis-retinoik asit, 13-cis-RA) ve tretinoin (ATRA, all-trans-RA) bu kuşaktır.

2. kuşak retinoidler: A vitamini siklik halkasındaki değişikliklerle oluşturulan sentetik monoaromatik bileşiklerdir. Asitretin ve etretinat bu kuşaktadır. Başta psöriyazis olmak üzere diskeratotik dermatozların tedavisinde kullanılır.

3. kuşak retinoidler: Polien yan zincirinin siklizasyonu ile oluşurlar. Adapalen, tazaroten, beksaroten, arotinoid, arotinoid etil, metil sülfon arotinoid bu kuşaktadır.

4. kuşak retinoidler: Trifaroten bu kuşaktadır (160-163).

2.2.2. İsoetreinoin Tarihçesi

1. kuşak retinoid türevi olan İsoetreinoin, sentezlenen ilk retinoid molekül olup, akne tedavisindeki etkinliği ilk kez 1970'te anlaşılmış ve 1982 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)'dan akut nodüler akne tedavisinde kullanım onayı almıştır (163, 164). Klinik tecrübelerin artışıyla dirençli hafif ve orta şiddetli akne hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır (165).

2.2.3. İsoetreinoin Farmakokinetiği

2.2.3.1. Absorbsiyon

İsoetreinoin lipofilik bir molekül olup, oral biyoyararlanımı %25 civarındadır. Açken alındığında emilimi ciddi şekilde azalmaktadır. Bu sebeple yağ oranı yüksek olan besinlerle beraber alınması ilacın biyoyararlanımını artırır (166, 167).

2.2.3.2. Dağılım

İlaç alındıktan yaklaşık 30 dakika sonra kanda tespit edilebilir düzeylere, 2-4 saat sonraysa maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Etkin eşik konsantrasyona ulaşma süresi ise yaklaşık 7 gündür. İsoetreinoin %99 oranında plazma albüminine bağlanır. Deri ve deri altı dokularda depolanmasa da yağ dokusunda depolanabilir; bu da isotreinoinin etki süresini uzatır (168, 169).

2.2.3.3. Metabolizma

İlaç karaciğerde oksidasyon ile metabolize olur. İsoetreinoinin ana metabolitleri, 4-hidroksi-isotreinoin, 4-oksi-isotreinoin ve ATRA'dır. İsoetreinoin, karaciğere ulaşır ve burada retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturur. Bu kompleks prealbümine ve sebositlerdeki bağlayıcı proteinlere bağlanır ve hücre içinde ATRA'ya dönüşür. Aktif

metabolit olan ATRA, nükleer retinoik asit reseptörlerine (RAR) bağlanır ve sebositin gen ekspresyonunu etkiler (166, 170).

2.2.3.4. Eliminasyon

İsotretinoinin yarılanma ömrü 10-29 saat, metabolitlerinin ise 11-50 saattir. Retinoidler yağ dokuda depolanabildiği için kilolu hastalarda isotretinoinin yarılanma ömrü 7 günü bulabilir (171). Metabolitler, karaciğerde glikolizasyona uğrayarak safra ve idrarla atılır. İsotretinoin, tedavi bittikten sonraki bir ay içerisinde vücuttan tamamen atılır (166, 171).

2.2.4. İsotretinoin Etki Mekanizması

Sebosit Apoptozu: İsotretinoin, sebosit apoptozu yapıp hücre siklusunu durdurarak sebum miktarını azaltır. Bu etkiyi; apoptoz artırıcı protein olan tümör nekrozis faktör (TNF) ilişkili apoptoz indükleyen ligandı (TRAIL) eksprese ederek, IGF bağlayan protein-3 (IGFBP-3) ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokain (NGAL) düzeylerini artırarak yapar. NGAL, doğal immün sistemde rol alır ve sebosit apoptozunu düzenler. İsotretinoin, NGAL düzeyini artırarak sebositlerde apoptoza yol açar (172). İsotretinoin; ATRA'ya dönüştükten sonra RAR'a bağlanır ve forkhead box sınıfı O3a (FoxO3a) transkripsiyon faktörünü artırır. FoxO3a, TRAIL ve FoxO1 düzeylerini artırır. Artan TRAIL, kaspaz 3 ve 8'i aktive edip apoptoza yol açar. Ayrıca FoxO1, p21 ve p27'yi artırarak hücre siklusun durmasını sağlar. Bu etkiler deriye sınırlı olmayıp farklı organlarda da görülür. Hepatosit apoptozu, transaminaz artışına; intestinal epitelyal hücre apoptozu, inflamatuvar barsak hastalığına yol açabilir. Fakat bu yan etkiler, özellikle RAR α gen polimorfizmi sebebiyle herkeste ortaya çıkmaz (173).

FoxO Transkripsiyon Faktörleri: FoxO, insülin/IGF-1-sinyalizasyon, PPAR- γ (Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör) ve karaciğer X reseptör- α aracılı lipogenez, androjen reseptörü transaktivasyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz, reaktif oksijen homeostazı gibi etkileri olan bir transkripsiyon faktörüdür. İsotretinoin, terapötik ve advers etkilerini FoxO gen transkripsiyonunun upregülasyonu ile gerçekleştirir. FoxO; insülin, IGF-1 ve fibroblast growth faktör gibi büyüme faktörleri tarafından indüklenir. İsotretinoin, FoxO1'i upregüle ederek doğal immün sistemi uyarır, T hücre yanıtını

azaltır, antimikrobiyal peptid (AMP) salgısını artırarak *C. Acnes* kolonizasyonunu azaltır. FoxO'nun antiinflamatuvar etkisi de vardır (174-176).

İmmünolojik Etkiler: IL-17, IL-1- β , IL-6 ve TGF gibi Th17 bağımlı sitokinler farklı aşamalarında akne patogenezinde rol oynar. ATRA, RAR α regülasyonunu azaltarak Th17 yolağını süprese eder. Ayrıca isotretinoin, T lenfositlerden salınan TNF- α , IFN- γ ve IL-4 düzeylerini de azaltır (177, 178).

Matriks Metalloproteinazlara Etkisi: İsoetretinoin, MMP-9 ve MMP-13 miktarını azaltarak skar oluşumunu azaltır (179).

Antimikrobiyal Peptidler ve Toll like Reseptörlere Etkisi: İsoetretinoin; laktoferrin, psoriasin, kathelisinidin, human beta defensin 2 ve koebnerisin gibi AMP'lerin düzeyini azaltır. İsoetretinoin TLR-2 ve 4'ü azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (180, 181).

2.2.5. İsoetretinoin Akne Kullanımı

AV'de standart tedavi dozu 0,5-1 mg/kg arasında olup, isotretinoin genellikle orta ve şiddetli AV'de tercih edilir. AV'de 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşılması hedeflenir (113, 182). İsoetretinoin tedavisinin düşük ve yüksek doz uygulamaları da vardır. Ancak günde 1 mg/kg dozunda hastaların %98'inde yan etki görülürken; günde 0,25 mg/kg'ın altındaki dozlarda yan etki insidansının büyük oranda azaldığı bildirilmektedir. Ayrıca 1 mg/kg/gün dozunda yüksek skar riski varken; 0,1 mg/kg/gün dozunda akne skarı riski daha azdır (183, 184).

İsoetretinoin, lipofilik bir ilaç olduğundan yağlı yiyeceklerle birlikte alınması emilimini artırır. Tek seferde veya 2 ayrı doz şeklinde alınabilir. Günde 2 ayrı doz şeklinde kullanım, etkinlikte bir farklılık oluşturmaz ve mukokutanöz yan etkileri azaltır (185).

10-20 mg/gün isotretinoinin 6 aylık sürede, inflamatuvar lezyonları %87-94, inflamatuvar olmayan lezyonları ise %81-88 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca foliküler keratinizasyon %55-70, sebace bez boyutu %35-58, sebum üretimi %90-95, *C. acnes* kolonizasyonu %33-73, deri yüzey lipidleri ise %6 oranında azalmıştır (186).

Yüksek isotretinoin dozunun en büyük dezavantajlarından biri 3-6 haftalık tedaviden sonra akne lezyonları sayısındaki artıştır. Bu durumun günde 0,2 mg/kg'ın altındaki dozlarda büyük oranda önlenemeyen sebosit apoptozunun miktarıyla ilgili

olduğu düşünülmektedir. İzotretinoin dozu arttıkça, otoimmün yanıtı uyaran antijen yükü ve sebositlerin apoptozisi artar. Etki ve yan etki dengesinin sağlanabilmesi için günlük isotretinoin dozunun hastaya göre ayarlanması önerilir. İzotretinoin tedavisine akne lezyonları temizlendikten sonra yaklaşık 3-4 ay kadar daha devam edilmesi önerilir. Şiddetli AV'de ise tedavi süresi en az 6 aydır (183).

İzotretinoin ayrıca rozasea, folikülit, kutanöz T hücreli lenfoma, nöroblastom, hidraadenitis süpurativa, viral siğil tedavisinde ve nonmelanom deri kanserlerinin profilaksisinde kullanılabilir (6, 187).

2.2.6. İzotretinoin Yan Etkileri

2.2.6.1. Mukokutanöz Yan Etkiler

Kserozis ve keilit, hastaların tama yakınında görülen yan etkilerdir. Mukokutanöz yan etkiler doz bağımlıdır. Sebum üretiminde azalma, stratum korneum kalınlığında incelme ve artmış transepidermal su kaybı mukokutanöz yan etkilerin temel sebebidir. (188).

Nadir görülen diğer mukokutanöz yan etkiler paronişi, tırnak kırılması, tırnak batması, burun kanaması, vajinal kuruluk ve saç dökülmesidir. Ayrıca meibomian bezlerinin salgısında azalma ve meibomian bez atrofisi; göz kuruluğu, korneal opasite gelişimi ve keratite sebep olabilir. 11-cis-retinol dehidrojenazın inhibisyonu sonucu rodopsin azalır ve niktalopi gelişebilir. Ek olarak isotretinoin kullanan hastalarda özafajit, özefajial ülser, kolit, spesifik olmayan gastrointestinal bulgular, gingivit ve pankreatit geliştiğine dair olgu bildirileri de vardır (189, 190).

2.2.6.2. Kas-İskelet Sistemi Yan Etkileri

Oİ kullanımında eklem, kas ve kemik ağrıları sık görülür. Kreatinin kinaz seviyeleri de yükselebilir. Retinoidler, kortikal kemiklerdeki osteoklast sayısını artırıp kortikal kemik oluşumunu inhibe edebilir. Retinoidlerin moleküler düzeydeki bu kemik metabolizmasındaki etkileri bilinmekle birlikte iskelet sistemi üzerindeki uzun dönem klinik etkileri hala belirsizdir. Görülebilen diğer iskelet değişiklikleri, iskelet hiperostozu, bağ ve tendonların ekstrapinal kalsifikasyonudur (191).

2.2.6.3. Nörolojik Sistem Yan Etkileri

İlaç hafif bir baş ağrısı yapabilmekle birlikte psödotümör serebri, kalıcı baş ağrıları, papilödem gibi yan etkileri de mevcuttur (190, 191).

2.2.6.4. Psikiyatrik Yan Etkiler

Depresyon ve suisid riskine yönelik yapılan çalışmalarda net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu olası yan etkiler açısından hastaların tedavi boyunca ve tedavi bitiminden 1 yıl sonrasına kadar yakın takip edilmesi önerilir (192-194).

2.2.6.5. Teratojenite

İsotretinoin insanlarda teratojenik etki gösterir. Konotrunkal kalp defektleri, aortik ark anomalileri, mikrotia, anotia, mikrognati, timik aplazi ve serebellar vermis agenezisi isotretinoinin yol açtığı en karakteristik anomalilerdir. Anomali gelişiminin temel sebebi ilacın nöral krest hücreleri üzerindeki etkisidir. ATRA, apoptozisin artışına yol açan kranial sinir krestli geni ekspresyonunu regüle eder (195).

2.2.6.6. Laboratuvar Parametrelerinde Saptanan Yan Etkiler

İsotretinoin; trigliserid, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve total kolesterolü artırır, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein)'yi ise azaltır. Karaciğer enzimleri ise genellikle ilk 2-8 haftalık süreçte yükselir ve sonraki ay içinde çoğu hastada normal aralığa döner. Transaminazların üst sınırın 3 katından fazla artışında tedavi kesilmelidir (196). Trigliserid düzeyi 150-500 mg/dL ise yakın takip, diyet, egzersiz, omega-3 yağ asitleri önerilir, düzeyde düşme olmazsa doz azaltılır. Trigliserid düzeyi 500-600 mg/dL ve total kolesterol düzeyi 250-300 mg/dL ise diyet, egzersiz önerilmeli ve doz azaltılmalıdır. Dozun azaltılması yeterli olmazsa statin veya fibrat grubu ilaçlar tedaviye eklenebilir. Trigliserid düzeyi 600-700 mg/dl'nin üzerindeyse ya tedavi sonlandırılmalı ya da lipit düşürücü ilaçlar tekrar düzenlenmelidir (197).

Trombositopeni, trombositoz, lökopeni ve sedimentasyon hızında artış da sık karşılaşılabilen laboratuvar değişiklikleri olup, bu parametreler tedavi bittikten sonra normal seviyeye iner (40).

Tedavi başlangıcında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), kreatin fosfokinaz, lipit profili (trigliserid, VLDL, LDL ve HDL ve total kolesterol), B-

HCG düzeylerine bakılmalıdır. Bu laboratuvar parametrelerinin hala net bir takip aralığı yoktur (40, 198, 199). Zaenglein ve ark.'nın (6) hazırladığı kılavuzda; karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol ve trigliseridin tedavi başlangıcında ve tedaviden yanıt alınana kadar rutin olarak ayda 1 kez tekrarlanması önerilmiş, tam kan sayımının rutin takibi önerilmemiştir. British National Formulary kılavuzu; karaciğer fonksiyon testlerinin ve lipit profilinin başlangıçta, 1 ay sonra ve ardından her 3 ayda bir takibini önermiştir (200). Türkiye'ye ait Karadağ ve ark.'nın (197) hazırladığı kılavuzdaysa tedavi başlangıcında, 2. ayda ve sonrasında 3 ayda bir lipit profili takibinin yapılması önerilmiştir.

Tedavi öncesinde makrokomedon fazlalığı, şiddetli, uzun süreli ve gövde yerleşimli akne olması, 25 yaş üzeri olma, kadın cinsiyet, prepubertal dönemde isotretinoin kullanımı hikayesi, eşlik eden endokrin bozuklukların olması ve toplamda düşük doz isotretinoin kullanımı tedavi sonrası relaps riskini artırır (146, 201).

2.2.7. İsoetretinoin Kontrendikasyonları

Retinoidler teratojenik ilaçlar olduğundan gebelikte kullanımları kesin olarak kontrendikedir. FDA risk kategorisinde X grubunda yer alırlar (171).

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, A hipervitaminozu varlığında, paraben ve yer fıstığı alerjisi olan hastalarda isotretinoin tedavisi kontrendikedir (202)

İsoetretinoinin bir diğer kontrendikasyonu da LASIK (Laser in situ kertaomileusis) operasyonudur. Operasyondan 6 ay önce ve sonra isotretinoin kullanılmamalıdır (203).

2.2.8. İsoetretinoin İlaç Etkileşimleri

İsoetretinoin ve itakonazol: Sebum miktarı, itakonazolün stratum korneuma geçişinde önemli rol oynar. İsoetretinoin sebum üretimini azalttığından, enfekte olmuş bölgelerde itakonazolün etkinliği azalabilir (204).

İsoetretinoin ve tetrasiklin: İsoetretinoin ile tetrasiklinin birlikte kullanımında baş ağrısı, bulanık görme, halsizlik, bulantı gibi yan etkilerin gelişme riski artar (205).

İsoetretinoin ve asitretin, tretinoin, etretinat gibi vitamin A kombinasyonları: Birlikte kullanımlarında hipervitaminoz A riski artar. İntrakranial basınç artışı, yüksek kolesterol-trigliserid değerleri, görme bozukluğu, gastrointestinal sisteminin

inflamasyonu ve karaciğer hasarı gibi yan etkiler görülebilir. Diş etlerinde ve dudaklarda kanama; kuru, kaşıntılı, eritemli deri; saçlarda dökülme ve baş ağrısı hipervitaminoz A'nın erken belirtilerindendir (205).

İsotretinoin ve beksaroten: Birlikte kullanımlarında pankreatit riski artar (205).

Ayrıca metotreksat ve bazı oral kontraseptiflerin de isotretinoinle beraber kullanılması kontrendikedir (6).

2.3. KARACİĞER FİBROZİSİ

Fibrozis, parankimal organlarda aşırı bağ doku birikimi anlamına gelir. Karaciğer fibrozisi, hepatik hasar sonrası ekstrasellüler matriks (ECM) birikimi ile karakterize reversibl bir yara iyileşme yanıtı olup; kronik karaciğer hasarı olan hemen hemen tüm hastalarda, karaciğer hastalığının nedenine ve konakçı faktörlerine bağlı olarak farklı oranlarda gelişir (9). Fibrozisin gelişimi için belirli bir hasar süresi yoktur. Hasar akut ya da kendi kendini sınırlar nitelikteyse, bu değişiklikler geçici olup; sonrasında karaciğer yapısı normale geri döner (10). Hasar devam ederse kronik inflamasyon ile ECM birikimi devam eder ve bu da karaciğer parankiminde ilerleyici bir skar dokusu oluşmasına sebep olur (11).

Karaciğer hepatosit, kupffer hücresi, endotelial hücre ve yıldızsı (İto) hücreden oluşur. Yıldızsı hücre, ECM'nin başlıca üretim yeridir. Ayrıca fibrozisin temel belirleyici hücresi olup; A vitamini de depolar. Karaciğerdeki bu hücreler arasındaki etkileşim, temel olarak TGF- β 'nın rol aldığı birtakım mediyatörler tarafından tetiklenir (12).

Hepatositlerde trigliserid birikmesiyle birlikte iyi huylu steatoz başlar; steatozun gelişimi engellenemezse steatohepatite ilerler. Hepatik trigliserid birikiminin %60'ı dolaşımdaki serbest yağ asitleri, %25'i de novo lipogenez ve %15'i diyetten kaynaklanır. Steatohepatit; lobüler inflamasyon, hepatosit vakuolizasyonu, fibrozis ve siroz ile karakterizedir (206, 207).

Lipit peroksidasyonunun da fibrozis gelişiminde önemli bir yeri vardır. Serbest kolesterol artışı, oksitlenmiş kolesterol metabolitleri, serbest yağ asidi ve reaktif oksijen ürünlerinin miktarının artmasıyla karaciğer için lipotoksik bir atmosfer oluşur (208). Lipit

peroksidasyonu ile oluşan oksidatif stres sonucunda karaciğer hücrelerinde apoptoz ve nekroz gelişir; 4-hidroksinonenal (HNE), malondialdehit (MDA) ve çeşitli sitokinler oluşur. MDA ve HNE, karaciğerdeki yıldızlı hücreleri aktive eder; nötrofil kemotaksisi, kollajen üretimi ve fibrozise yol açar. MDA, NFkB'yi aktive eder. NFkB de TNF- α , IL-8 gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol ederek inflamasyonun artmasına yol açar. Perisinüzoidal bölgede kollajen I, III ve IV, fibronektin, undulin, hyalüronik asit, elastin, laminin, proteoglikan gibi moleküllerin birikimi aşırı ECM üretimine, bu da karaciğer fibrozisine yol açar (209). İnflamasyon sonucu oluşan EGF (Epidermal büyüme faktörü), TGF- α , PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü), VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü), trombin ve reseptörü, IGF-1, FGF (Fibroblast büyüme faktörü), fibronektin ve TGF- β 1 düzeyinin artışı da fibrojenik gücü yüksek diğer sitokinlerdir (210-213).

Kronik karaciğer hastalıklarının çoğu fibrozis ile ilişkili olup; parankimal hasar ve inflamasyon ile karakterizedir. Uzun süreli aşırı alkol tüketimi, biliyer hastalıklar, otoimmün hepatit, ilaçlar, metabolik bozukluklar, viral hepatitler karaciğer fibrozisinde etyolojide suçlanan faktörlerdir (214).

Kronik karaciğer parankim hastalıklarında prognozun belirlenmesi ve tedavi sürecinin yönetiminde fibrozis oranı önemli rol oynar. Fibrozis tedavi edilmezse, klinik siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilir (215).

Karaciğer biyopsisi, fibrozisin değerlendirilmesinde altın standarttır; ancak kanama riski, invaziv bir işlem olması, gözlemcilerin değişkenliği, maliyet yüksekliği ve hasta isteksizliği gibi birçok dezavantajı vardır (216). Karaciğer biyopsisindeki bu dezavantajlar, karaciğer fibrozisini ölçmede noninvaziv yöntemlere olan ihtiyacı artırmıştır (217). Shear Wave Elastografi (SWE), noninvaziv bir yöntem olup; ultrason probu ile gönderilen mekanik uyarılara karşı oluşan doku yanıtının değerlendirildiği bir ultrason tekniğidir (218).

2.4. SONOELASTOGRAFI

Sonoelastografi (SE), dokunun elastikiyetini ve sertliğini ölçen bir görüntüleme yöntemidir (13). Ucuz ve kolay uygulanabilir oluşu, kısa sürede yapılabilmesi ve X ışını içermemesi SE'nin avantajlarından. SE'de dokulara bir dış kuvvet uygulanır ve dokuda

oluşan deformasyon ve yer değişimi gözlenir. Kuvvet ortadan kalktıktan sonra doku eski haline döner. Dokulardan gelen bu sinyallerle elde edilen görüntüler elastogram olarak adlandırılır. Kuvvet uygulanan dokuda ve çevresinde oluşan değişiklikler, SE ile ölçülerek dokuların elastikiyetini temsil eden kantitatif elastografi değerleri hesaplanır (14). SE konusundaki terimler şu şekilde özetlenebilir:

Stiffness: Dokunun dış kuvvete karşı şeklini koruyabilme gücü anlamına gelir. Dokunun sertliğini gösterir.

Strain (Gerinim): Uygulanan kuvvet sonucu dokunun aksiyel plandaki hareketini gösterir.

Shear wave (SW-Shear Dalgası-Kayma Dalgası): Akustik radyasyon kuvvetiyle uyarılan dokuda; uygulanan kuvvete dik planda, dokunun lateraline doğru hareket eden dalgalardır.

Shear Wave Elastografi (SWE): Dokuda oluşan shear dalga hızları ölçülür ve böylece dokunun elastisitesi kantitatif olarak değerlendirilir.

Transient Elastografi (TE): Dokuları titreşimle uyarıp, oluşan shear dalgalarının hızını ölçen bir yöntemdir.

ARFI (Akustik radyasyon kuvveti elastografisi): Akustik radyasyon kuvvetiyle dokuların uyarıldığı bir yöntemdir. Oluşan shear dalgalarının hızı ölçülür (219).

SE, başta karaciğer olmak üzere böbrek, pankreas, dalak, uterus ve prostat gibi pek çok organın değerlendirilmesinde kullanılır (14).

2.4.1. Sonoelastografi Teknikleri

SE’de dokuya uygulanan dış kuvvetin sonucunda dokuda yer değişimi ve deformasyon gelişir. SE’nin temelini, dokunun kuvvete verdiği yanıtın ve dokunun çevresinde oluşan değişikliklerin ölçülmesi oluşturur. Kullanılan kuvvet; operatörün eli, eksternal mekanik cihaz, fizyolojik hareket veya doğrudan ultrasonografi (USG) probundan çıkan akustik dalgalar ile oluşturulur. Dokunun uygulanan bu kuvvete verdiği cevap, elastikiyetine ve sertliğine göre değişim gösterir. Elde edilen bu doku elastisite verileri kullanılarak, Young Modülü aracılığıyla elastogramlar oluşturulur. Elastogramlar,

genellikle renkli olsa da gri pencerede veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde gerçek zamanlı olarak da izlenebilir (220).

SE teknikleri, uygulanan kuvvete ve sinyal elde etme biçimine göre farklılık gösterir. SE, uygulanan kuvvete göre yarı statik ve dinamik olarak 2'ye ayrılır. Yarı statik yöntemde dokular, prob ile mekanik olarak; dinamik yöntemdeyse doku, probdan çıkan akustik dalgalarla uyarılır. Her iki teknikte de dokuların dış kuvvete verdikleri yanıt, farklı yöntemlerle ölçülür. Strain Elastografi yarı statik; SWE, TE ve ARFI ise dinamik SE yöntemleridir. SWE, shear dalga hızının ölçüldüğü, doku sertliğinin kilopascal (kPa) ya da metre/saniye (m/s) ile ifade edildiği dinamik bir yöntemdir (14).

2.4.1.1. Yarı Statik Yöntemler

2.4.1.1.1. Strain Elastografi

Bu teknikte dokuya proba kuvvet uygulanır. Bu kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan dokudaki yer değişimi ve deformasyon görüntülenir. Uygulanan kuvvet, USG probuyla dokuya kompresyon ve dekompresyon şeklinde yapılır. Dokunun, uygulanan kuvvet yönünde kontrakte ya da ekspanse olması strain (gerinim) olarak adlandırılır. Oluşan kompresyon ve dekompresyon, USG cihazında sinüzoidal dalgalar oluşturur. Dekompresyon dalgası dokuya uygulanan kompresyon sonrasında dokunun eski haline dönme süreci olup; dokunun uygulanan kuvvete verdiği cevabı gösterir. Bu fazda yapılan ölçümler, dokunun elastisitesini, kompresyon fazından daha iyi gösterir. Bu sebeple strain değeri hesaplanmasında, dekompresyon dalgasından ölçüm yapılması tavsiye edilir. Gerçek zamanlı görüntüleme aracılığıyla kompresyon ve dekompresyon esnasındaki doku hareketi de renkli elastogram ve B-mod olacak şekilde 2 ayrı pencerede izlenebilir. Renkli elastogramda genellikle mavi renk, sert dokuları; kırmızı renk, yumuşak dokuları; yeşil renk, orta sertlikteki dokuları gösterir (14, 220).

Dokunun uygulanan kuvvete bağlı oluşan deformasyonu ve yer değişimi, dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Sert dokular, yumuşak dokulara göre daha az deforme olur ve daha az yer değiştirir. Bu yüzden sert dokuların strain değeri, yumuşak dokulara göre daha düşüktür. Yumuşak dokular, kolayca komprese edilebildiğinden USG probuna yakın alanlar, uzak alanlara göre daha fazla yer değişimine uğrar. Sert dokular, yumuşak

dokulara göre daha homojen olduğundan, uygulanan kuvvete daha homojen bir yanıt oluştururlar (14).

Strain oranı, dokunun çevresindeki strain değerlerinin, incelenen dokunun strain değerlerine bölünmesiyle hesaplanır. İncelenecek olan doku alanına, o alanı temsil edecek büyüklükte bir inceleme alanı (ROI-Region of interest) yerleştirilir. Bu alan ile aynı hizada olan referans dokudan ROI ölçümü yapılır ve bu referans ROI, ilk ROI'ye oranlanır. Strain oranı, farklı lezyonların elastisitelerinin karşılaştırılmasında da kullanılabilir (14).

Prob bası hızı, bası kuvveti ve pencere genişliği strain elastografide görüntü kalitesini etkileyen 3 temel faktördür. Dokuların elastisitesini daha iyi değerlendirmek için prob ile alan arası 3-4 cm'den az olmalı ve daha çok homojen dokular incelenmelidir. Elastisitesi hesaplanacak alan ile prob arasına, bası dalgalarını absorbe edebilecek büyük venler gibi yapılar dahil edilmemelidir. Görüntü gürültüsünü azaltmak için elastografi pencerelerinin boyutları incelenen alana lokalize olacak şekilde alınmalı, palpasyon hızı dikkatli seçilmeli, prob hareketi tek yönlü yapılmalı ve prob basısı eşit aralıklarla olmalıdır. Yavaş prob basısının görüntü kalitesi, hızlı basıya göre daha yüksektir (221, 222).

2.4.1.2. Dinamik Yöntemler

Dinamik SE'de, titreşim dalgaları veya akustik impulslar ile bir kuvvet oluşturulur ve dokulara uygulanan bu kuvvet sonucu oluşan SW hızları ölçülür. SW, mekanik dalgalar ve USG dalgalarına benzer özellik gösterirler. SW'nin yayılımı için elastik bir ortam gereklidir. Yumuşak dokularda, sert dokulara göre daha iyi yayılırlar. SW, kompresyon düzlemine dik olarak lateral tarafa doğru, aksiyel düzlemde hareket eder. Bu esnada dokunun aşağı ve yukarı yönde hareketiyle sonografik dalgalar saptanır ve SW hızları ölçülür. SE'de SW, USG dalgalarıyla oluşturulur ve SW'nin hızı USG ile ölçülür. SW hızlarının ölçümüyle renkli ya da siyah beyaz haritalar oluşturulur ve incelenen dokular değerlendirilir (223).

2.4.1.2.1. Shear Wave Elastografisi

SWE'de dokuya akustik dalgalar gönderilir ve sonrasında dokuda oluşan SW'nin yatay düzlemde yayılım hızı ölçülür. SW'nin ilerleyişinin tespiti, USG görüntülerinin çok

hızlı bir şekilde işlenmesiyle olur. Böylece veriler, birkaç milisaniyede elde edilir ve 2 ya da 3 boyutlu görüntüler oluşturulur (15).

SWE gerçek zamanlı bir SE yöntemi olup; elastogramlardaki renkli görüntüler ROI'deki her bir piksel için SW hızı (m/s) ya da elastisiteyi (kPa) gösterir (224). Renk skalası çoğunlukla koyu mavi (0 kPa) ve kırmızı (+180 kPa) arasındadır. Mavi renk daha yumuşak elastisiteyi, yeşil ve turuncu renk orta sertlikteki elastisiteyi, kırmızı renk ise sert elastisiteyi belirtir. Sinyalsiz alanlar (signal void) ise basit kistleri ya da yoğun kollojen içeren sert yapıları gösterir. SW dalgaları çok sert dokularda yayılamaz (225).

Dokudaki SW hızı, lezyon sertliğinin karekökü ile orantılıdır (Young modülü). Dokunun elastisitesi $E=3\rho c^2$ formülüyle hesaplanır. E, doku elastisitesini (kPa); P, doku dansitesini (kg/m^3); C ise SW hızını (m/s) gösterir (15).

Sağlıklı insanlarda karaciğer stiffness değerleri (KSD), young modülüne göre 4,4 ila 5,5 kPa arasındadır. KSD genellikle sağlıklı erkeklerde, sağlıklı kadınlara oranla daha yüksektir; ayrıca yaş farkından ve vücut kitle indeksinden (VKİ) etkilenmez (226-230).

Postprandial ilk 3 saat yapılacak olan ölçümlerdeki KSD, fibrozisten bağımsız bir şekilde yüksektir. Bu durum fibrozis evresinin yanlış yorumlanmasına, hatta açlık KSD ölçümleri normal olan bireylerin fibrozis lehine değerlendirilmesine yol açabilir. Ölçümler yemekten en az 3 saat sonra yapılmalıdır (231-233).

Egzersizler ve yoğun hareket KSD'yi artırabildiğinden, ölçümler en az 20 dakikalık dinlenme sonrasında yapılmalıdır (234).

ALT, AST değerlerinin normalin 5 katı ve üzerine çıktığı karaciğer inflamasyonun belirgin olduğu durumlar, akut hepatit, obstrüktif kolestaz, karaciğer konjesyonu ve infiltratif karaciğer hastalıkları gibi faktörlerin ideal ölçüm yapılabilmesi için dışlanması gerekir (235).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. AMAÇ

Oİ tedavisi alan AV hastalarında olası karaciğer parankim hasarını inceleyen az sayıda literatür bilgisi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı; Oİ tedavisi alan AV hastalarında gelişebilecek olası karaciğer parankim hasarını SWE yöntemiyle değerlendirmek ve bu hasarla ilişkili olabilecek parametreleri saptamaktır.

3.2. ETİK ONAY

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22-KAEK-225 sayılı etik kurul kararı ile onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

3.3. YÖNTEM

Aralık 2022-Mart 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 40 AV hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalara verilecek Oİ dozu 0,5 mg/kg/gün olarak belirlendi. Katılımcıların tedavi başlangıcından 90. güne kadar, 4 haftada bir olacak şekilde 4 kez değerlendirilmesi planlandı. Her vizitte hastaların vücut ağırlıkları sorgulanarak tedavi dozu düzenlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Klinik olarak AV tanısı almak
- 18-65 yaş arası olmak
- Karaciğer fibrozisi, portal hipertansiyon, obstrüktif kolestaz, karaciğer konjesyonu, akut ve kronik hepatit, infiltratif karaciğer hastalıkları, hepatik ve splenik inflamasyon yönünden klinik ve/veya hikâyesi negatif olmak
- Hepatosplenomegalisi ve hepatosteatozu olmamak

- HBV ve/veya HCV enfeksiyonu geçirmemek
- VKİ 25'in altında olmak
- Gebelik veya emzirme döneminde olmamak
- Son 3 ay içerisinde AV nedeniyle sistemik ya da topikal tedavi almamış olmak
- Mevcut malignite tanısı olmamak
- İmmünsüpresif (hastalık veya tedavi nedeniyle) olmamak

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- AV dışında başka bir dermatolojik hastalığı bulunmak
- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Karaciğer fibrozisi, portal hipertansiyon, obstrüktif kolestaz, karaciğer konjesyonu, akut ve kronik hepatit, infiltratif karaciğer hastalıkları, hepatik ve splenik inflamasyon yönünden klinik ve/veya hikâyesi pozitif olmak
- Hepatosplenomegalisi ve hepatosteatozu olmak
- HBV ve/veya HCV enfeksiyonu geçirme hikayesi olmak
- VKİ 25'in üstünde olmak
- Gebelik veya emzirme döneminde olmak
- Son 3 ay içerisinde AV nedeniyle sistemik ya da topikal tedavi almış olmak
- Aktif malignite tanısı olmak
- İmmünsüpresif (hastalık veya tedavi nedeniyle) olmak
- Gebelik planlamak ya da kontrasepsiyona uyum sağlayamayacak olmak
- Bilinen başka bir hastalık sebebiyle düzenli ilaç kullanmak ya da A vitamini takviyesi almak
- İlacın koruyucu maddelerine karşı hipersensitivite varlığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, medeni durum, öğrenim durumu, çalışma durumu, sigara ve alkol kullanım alışkanlığına ek olarak; AV başlangıç yaşı, hastalık süresi sorgulanarak kaydedildi. Alkol kullanımı olan hastalar, tedavi süresince alkol alımına dikkat etmesi konusunda uyarıldı. Tüm hastaların dermatolojik muayenesi yapıldı.

Hastaların lezyonları klinik muayene ile değerlendirilerek AV klinik şiddetinin belirlenmesi için minimum değeri 0 ve maksimum değeri 44 olan GADS skorları hesaplandı (Tablo 1).

Hastaların deri tipleri Fitzpatrick sınıflandırmasına göre belirlendi ve I-VI arasında skorlandı (Tablo 2).

Tablo 2. Fitzpatrick Deri Tipi Sınıflandırması

Deri tipi	Görünüm	Güneşe karşı reaksiyon
I	Açık ten rengi, kızıl veya sarı saçlar, mavi-yeşil gözler	Oldukça duyarlı, kolay yanma, bronzlaşma yok ya da çok az
II	Açık ten rengi, sarı veya kahverengi saçlar, mavi-ela gözler	Oldukça duyarlı, kolay yanma, hafif bronzlaşma
III	Daha koyu ten rengi ve beyaz ırka dahil kişilerin bilinen tüm özellikleri	Orta derecede duyarlı, orta derecede yanma, yavaş bronzlaşma
IV	Açık kahverengi ten, koyu kahverengi saçlar, koyu renkli gözler	Orta derecede duyarlı, nadiren ve çok az yanma, kolay bronzlaşma
V	Esmer ten rengi, koyu renkli gözler	Çok az duyarlı, nadiren yanma, kolay bronzlaşma
VI	Zenciler	Yanma yok, bronzlaşma oldukça iyi

Oİ tedavisinin takibinde kullanılan laboratuvar parametreleri (WBC, Hemoglobin, Platelet, BUN, Kreatinin, GGT (Gama glutamil transferaz), ALT (Alanin Transaminaz), AST (Aspartat Transaminaz), Triglicerid, LDL kolesterol, HDL Kolesterol, Total Kolesterol) tedavi başlangıcında ve 3 ay boyunca her ay olmak üzere değerlendirildi ve veriler kaydedildi.

SWE ölçümleri, hasta supin pozisyonunda ve her iki kol maksimum ekstansiyondayken, sağ midklaviküler hattın, karaciğerin net olarak görülebildiği bir interkostal aralıktan yapıldı. Karaciğerdeki büyük vasküler yapılar, kesit düzlemine alınmadı. Ölçümler Logiq E9 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazı ile yapıldı ve ölçümlerde 1–6 MHz prob kullanıldı. SWE ölçümü sırasında hastaya nötral pozisyonunda nefes tutturuldu. Ölçüm yapılacak alan görüntü düzlemindeyken, B mod görüntülerde parankimal alan net bir şekilde görüldükten ve inceleme düzleminde artefakt bulunmadığından emin olunduktan sonra dokuya SWE uygulandı. Oluşan görüntüler üzerinde sirküler bir ROİ işaretlemesi yapılarak parankim elastisitesi ölçüldü. Stiffness değerleri cihaz tarafından otomatik olarak kPa cinsinden hesaplandı.

Her bir hastanın karaciğer parankimal alanlarından, ölçüm kutucuğunun en az %80'inde ve homojen renk kodlaması gerçekleşen 10'ar adet ölçüm yapıldı.

Tüm ölçümler aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi ve ölçüm öncesi hastalarda 8 saatlik açlık şartı arandı. Ölçüm öncesinde hastaların en az 20 dakika istirahat etmeleri sağlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların genel özellikleri hakkında bilgi verme amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sayısal veriler normal dağılıyorsa ortalama±standart sapma şeklinde; normal dağılmıyorsa ortanca (minimum-maximum) şeklinde verildi. Kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Nicel değişkenlerin tekrarlayan ölçümleri karşılaştırılırken Bağımlı Gruplarda T Testi ve Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. Oluşturulan gruplara göre nicel değişkenlerin gösterdiği farklılıklara bakılırken Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. Kategorik veriler Dummy (kukla değişken) yöntemi ile regresyona hazır hale getirilerek Bootstrap Yöntemi ile Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi yapıldı. P değerleri 0,05'ten küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (SPSS 29.0 Chicago, IL, USA).

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda maddi manevi herhangi bir ilişki yoktur.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 40 AV hastası dahil edildi. Hastaların 27'si (%67,5) kadın, 13'ü (%32,5) erkekti.

Medeni durum dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların 7'si (%17,5) evliyken, 33'ü (%82,5) bekarı.

Öğrenim durumu dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların 10'u (%25) lise mezunu, 30'u (%75) üniversite eğitimi tamamlamış veya üniversitede eğitim görmekte idi.

Çalışma durumu dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların 12'si (%30) bir işte çalışıyor, 3'ü (%7,5) bir işte çalışmıyordu ve 25'i (%62,5) öğrenciydi.

Hastaların 20'si (%50) sigara; 7'si (%17,5) alkol kullanmaktaydı.

Hastaların cinsiyet, medeni durum, öğrenim, çalışma, sigara ve alkol kullanım durumları sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Dağılımı

Tanımlayıcı Bilgiler	n (40)	%
Cinsiyet		
Kadın	27	67,5
Erkek	13	32,5
Medeni durum		
Evli	7	17,5
Bekâr	33	82,5
Öğrenim durumu		
Lise	10	25
Üniversite	30	75
Çalışma durumu		
Çalışıyor	12	30
Çalışmıyor	3	7,5
Öğrenci	25	62,5
Sigara kullanma durumu		
Evet	20	50
Hayır	20	50
Alkol kullanma durumu		
Evet	7	17,5
Hayır	33	82,5

Fitzpatrick deri tipi dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların 12'si (%30) Fitzpatrick deri tipi 2'ye, 26'sı (%65) Fitzpatrick deri tipi 3'e, 2'si (%5) Fitzpatrick deri tipi 4'e sahipti. Hastalar arasında Fitzpatrick deri tipi 1, 5 ve 6 olan hasta yoktu.

Hastaların Fitzpatrick deri tipi dağılımı, sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 4'te verildi.

Tablo 4. Hastaların Fitzpatrick Deri Tipi Dağılımı

Fitzpatrick deri tipi	n (40)	%
Fitzpatrick deri tipi 2	12	30
Fitzpatrick deri tipi 3	26	65
Fitzpatrick deri tipi 4	2	5

4.2. HASTALARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

Hastaların yaş ortalaması $21,87 \pm 2,95$ yıl; VKİ ortalaması $22,51 \pm 1,62$ kg/m²; AV hastalık süresi ortalaması ise $20,55 \pm 9,20$ ay idi.

Hastaların yaş, VKİ ve hastalık süresinin minimum, maksimum ve ortalama $\pm$ SS değerleri Tablo 5'te verildi.

Tablo 5. Hastalara Ait Tanımlayıcı Nicel Değişkenlerin Dağılımı

	Min.	Maks.	Ortalama $\pm$ SS
Yaş	18	31	$21,87 \pm 2,95$
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	19	25	$22,51 \pm 1,62$
Hastalık süresi (ay)	6	36	$20,55 \pm 9,20$

4.3. HASTALARIN LABORATUVAR PARAMETRELERİ, GLOBAL AKNE DERECELENDİRME SİSTEMİ SKORLARI VE KARACİĞER STİFFNESS DEĞERLERİ DAĞILIMI

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum hemoglobin düzeyi $14,02 \pm 1,87$ gr/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $13,59 \pm 1,93$ gr/dl olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum hemoglobin düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0,003$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum trigliserid düzeyi $91,92 \pm 36,30$ mg/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $122,87 \pm 70,77$ mg/dl olup; tedavinin 3. ayının

sonundaki ortalama serum trigliserid düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0,003$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum total kolesterol düzeyi $160,92\pm28,08$ mg/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $183,39\pm33,75$ mg/dl olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum total kolesterol düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum HDL düzeyi $56,58\pm12,97$ mg/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $53,57\pm13,08$ mg/dl olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum HDL düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0,014$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum LDL düzeyi $100,38\pm23,88$ mg/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $120,03\pm30,24$ mg/dl olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum LDL düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum AST düzeyi $18,45\pm4,29$ U/L iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $22,12\pm7,44$ U/L olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum AST düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum GGT düzeyi $14,17\pm7,63$ U/L iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $18,42\pm9,26$ U/L olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum GGT düzeyi, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama GADS skoru $24,93\pm5,18$ iken, tedavinin 3. ayının sonundaki skor $15,37\pm5,23$ olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama GADS skoru, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p<0,001$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama KSD $4,42\pm0,89$ kPa iken, tedavinin 3. ayının sonundaki değer $5,59\pm1,01$ kPa olup; tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama KSD, başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0,001$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum lökosit (WBC) düzeyi $7,80 \pm 1,82 \cdot 10^3$ μ l iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $7,82 \pm 2,03 \cdot 10^3$ μ l olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum platelet düzeyi $268,70 \pm 58,34 \cdot 10^3$ μ l iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $278,17 \pm 55,11 \cdot 10^3$ μ l olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum üre düzeyi $11,10 \pm 3,08$ mg/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $13,08 \pm 14,62$ mg/dl olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum kreatinin düzeyi $0,75 \pm 0,15$ mg/dl iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $0,77 \pm 0,18$ mg/dl olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Oİ tedavisi başlangıcındaki ortalama serum ALT düzeyi $15,14 \pm 8,28$ U/L iken, tedavinin 3. ayının sonundaki düzey $16,61 \pm 9,56$ U/L olup; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Hastaların Oİ tedavisi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki laboratuvar parametreleri, GADS skoru ve KSD'nin minimum, maksimum, ortalama $\pm$ SS ve p değerleri Tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Hastaların Oral İzotretinoin Tedavisi Başlangıcındaki ve Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Laboratuvar Parametreleri, GADS Skoru ve KSD'nin Dağılımı

Tedavi Başlangıcı				Tedavinin 3. Ayının Sonu			
Parametreler	Min.	Maks.	Ortalama±SS	Min.	Maks.	Ortalama±SS	p
WBC	5,17	13,04	7,80±1,82	4,20	12,50	7,82±2,03	0,935 ^a
Hemoglobin	10,80	17,90	14,02±1,87	10,0	17,80	13,59±1,93	0,003^{*a}
Platelet	171,0	402,0	268,70±58,34	176,0	402,0	278,17±55,11	0,069 ^b
Trigliserid	38,30	224,0	91,92±36,30	6,0	305,50	122,87±70,77	0,003^{*a}
Total kolesterol	93,30	227,80	160,92±28,08	113,50	255,50	183,39±33,75	<0,001^{*b}
HDL	30,90	98,20	56,58±12,97	31,10	97,80	53,57±13,08	0,014^{*b}
LDL	42,50	167,60	100,38±23,88	57,90	191,0	120,03±30,24	<0,001^{*b}
Üre	5,40	18,90	11,10±3,08	5,30	101,10	13,08±14,62	0,882 ^a
Kreatinin	0,53	1,18	0,75±0,15	0,52	1,43	0,77±0,18	0,553 ^a
ALT	5,0	48,30	15,14±8,28	7,50	50,40	16,61±9,56	0,192 ^a
AST	12,60	32,80	18,45±4,29	14,60	52,80	22,12±7,44	<0,001^{*a}
GGT	7,0	43,0	14,17±7,63	10,0	53,0	18,42±9,26	<0,001^{*a}
GADS skoru	14,0	34,0	24,93±5,18	6,0	26,0	15,37±5,23	<0,001^{*b}
KSD	2,86	7,03	4,42±0,89	3,81	8,36	5,59±1,01	<0,001^{*b}

WBC (Lökosit), HDL (Yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein), ALT (Alanin transaminaz), AST (Aspartat aminotransferaz), GGT (Gama glutamil transferaz), GADS (Global akne derecelendirme sistemi) skoru, KSD (Karaciğer stiffness değeri)

*($p<0,05$; ^a Wilcoxon işaretli sıralar testi; ^b Bağımlı gruplarda t testi)

4.4. HASTALARIN TEDAVİNİN 3. AYININ SONUNDAKİ LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN VE KARACİĞER STİFFNESS DEĞERLERİNİN KORELASYON ANALİZİ

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemoglobin ile platelet düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü ($r:-0,315$) bir korelasyon vardı ($p=0,048$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemoglobin ile HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü ($r:-0,400$) bir korelasyon vardı ($p=0,010$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemoglobin ile üre düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,430$) bir korelasyon vardı ($p=0,006$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemoglobin ile kreatinin düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,619$) bir korelasyon vardı ($p=0,000$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki platelet ile HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,342$) bir korelasyon vardı ($p=0,031$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki trigliserid ile HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü ($r:-0,330$) bir korelasyon vardı ($p=0,037$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki total kolesterol ile HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,369$) bir korelasyon vardı ($p=0,019$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki total kolesterol ile LDL düzeyleri arasında yüksek düzeyde, aynı yönlü ($r:0,950$) bir korelasyon vardı ($p=0,000$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki HDL ile GGT düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü ($r:-0,316$) bir korelasyon vardı ($p=0,047$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki üre ile kreatinin düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,589$) bir korelasyon vardı ($p=0,000$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki AST ile ALT düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,604$) bir korelasyon vardı ($p=0,000$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki ALT ile GGT düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü ($r:0,324$) bir korelasyon vardı ($p=0,042$).

Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki laboratuvar parametrelerinin ve KSD değerlerinin korelasyon analizi Tablo 7’de verildi.

Tablo 7. Hastaların Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Laboratuvar Parametrelerinin ve KSD'nin Korelasyon Analizi

		Wbc	Hb	Plt	Tg	T. kol	HDL	LDL	Üre	Kr	ALT	AST	GGT	KSD
Wbc	r		-0,047	0,217	0,146	-0,175	-0,034	-0,151	-0,033	0,058	-0,060	-0,013	0,051	0,025
	p		0,775	0,178	0,369	0,280	0,833	0,351	0,840	0,722	0,713	0,938	0,755	0,877
Hb	r	-0,047		-,315	0,110	-0,153	-,400	-0,027	,430	,619	0,074	-0,206	0,311	0,269
	p	0,775		0,048	0,499	0,347	0,010	0,869	0,006	0,000	0,648	0,203	0,051	0,094
Plt	r	0,217	-,315		0,059	0,089	,342	-0,009	-0,144	-0,134	-0,181	0,075	-0,135	-0,240
	p	0,178	0,048		0,717	0,587	0,031	0,958	0,376	0,409	0,264	0,645	0,406	0,136
Tg	r	0,146	0,110	0,059		0,076	-,330	0,041	-0,070	-0,035	0,114	0,072	0,132	-0,069
	p	0,369	0,499	0,717		0,643	0,037	0,802	0,668	0,830	0,482	0,661	0,416	0,674
T. kol	r	-0,175	-0,153	0,089	0,076		,369	,950	0,006	0,034	-0,057	0,075	0,044	0,129
	p	0,280	0,347	0,587	0,643		0,019	0,000	0,970	0,835	0,727	0,646	0,790	0,427
HDL	r	-0,034	-,400	,342	-,330	,369		0,205	-0,088	-0,094	-0,086	0,171	-,316	-0,096
	p	0,833	0,010	0,031	0,037	0,019		0,204	0,591	0,566	0,596	0,290	0,047	0,557
LDL	r	-0,151	-0,027	-0,009	0,041	,950	0,205		0,073	0,172	-0,110	-0,017	0,153	0,210
	p	0,351	0,869	0,958	0,802	0,000	0,204		0,652	0,288	0,500	0,915	0,345	0,194
Üre	r	-0,033	,430	-0,144	-0,070	0,006	-0,088	0,073		,589	0,170	-0,121	0,137	0,218
	p	0,840	0,006	0,376	0,668	0,970	0,591	0,652		0,000	0,295	0,459	0,399	0,176
Kr	r	0,058	,619	-0,134	-0,035	0,034	-0,094	0,172	,589		0,012	-0,172	0,298	0,311
	p	0,722	0,000	0,409	0,830	0,835	0,566	0,288	0,000		0,943	0,287	0,062	0,051
ALT	r	-0,060	0,074	-0,181	0,114	-0,057	-0,086	-0,110	0,170	0,012		,604	,324	0,061
	p	0,713	0,648	0,264	0,482	0,727	0,596	0,500	0,295	0,943		0,000	0,042	0,708
AST	r	-0,013	-0,206	0,075	0,072	0,075	0,171	-0,017	-0,121	-0,172	,604		-0,039	-0,092
	p	0,938	0,203	0,645	0,661	0,646	0,290	0,915	0,459	0,287	0,000		0,810	0,573
GGT	r	0,051	0,311	-0,135	0,132	0,044	-,316	0,153	0,137	0,298	,324*	-0,039		0,042
	p	0,755	0,051	0,406	0,416	0,790	0,047	0,345	0,399	0,062	0,042	0,810		0,799
KSD	r	0,025	0,269	-0,240	-0,069	0,129	-0,096	0,210	0,218	0,311	0,061	-0,092	0,042	
	p	0,877	0,094	0,136	0,674	0,427	0,557	0,194	0,176	0,051	0,708	0,573	0,799	

Wbc: Lökosit, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, Tg: Trigliserid, T. kol: Total kolesterol, Kr: Kreatinin, KSD: Karaciğer stiffness değeri (r: 0=İlişki yok, 0.01-0.29=Düşük düzey ilişkisi, 0.30-0.70= Orta düzey ilişkisi, 0,71-0.99= Yüksek düzey ilişkisi; p<0,05)

4.5. HASTALARIN CİNSİYETLERİNE GÖRE TANIMLAYICI NİCEL DEĞİŞKENLERİN DAĞILIMI

Kadın hastaların yaş medyan değeri 21 [19-23] iken, erkek hastaların yaş medyan değeri 22 [20,50-24] idi. Yaş, cinsiyet değişkenine göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Kadın hastaların VKİ medyan değeri 21,64 [20,40-23,31] iken, erkek hastaların VKİ medyan değeri 24,22 [23,27-24,40] idi. VKİ, cinsiyet değişkenine göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001).

Kadın hastaların AV hastalık süresi medyan değeri 18 [12-24] iken, erkek hastaların AV hastalık süresi medyan değeri 24 [15-30] idi. Hastalık süresi, cinsiyet değişkenine göre kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hastaların cinsiyet değişkenine göre; yaş, VKİ ve hastalık süresinin medyan [%25-%75] ve p değerleri Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. Hastaların Cinsiyetlerine Göre Tanımlayıcı Nicel Değişkenlerin Dağılımı

	Cinsiyet	N	Medyan[%25-%75]	p
Yaş	Kadın	27	21[19-23]	0,322
	Erkek	13	22[20,50-24]	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Kadın	27	21,64[20,40-23,31]	<0,001*
	Erkek	13	24,22[23,27-24,40]	
Hastalık süresi (ay)	Kadın	27	18[12-24]	0,226
	Erkek	13	24[15-30]	

* $p<0,05$, Mann-Whitney U testi kullanıldı

4.6. HASTALARIN KARACİĞER STİFFNESS DEĞERLERİNİN BAZI TANIMLAYICI VERİLERE GÖRE DAĞILIMI

Tedavi başlangıcındaki KSD’de kadın ile erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), tedavinin 3. ayının sonundaki KSD’de kadın ile erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,005$).

Tedavi başlangıcındaki KSD, tüm Fitzpatrick deri tiplerinde benzerken ($p>0,05$), tedavinin 3. ayının sonundaki KSD’de Fitzpatrick deri tipi 2 olan hastalar ile Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4 olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,045$).

Tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki KSD’de sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki KSD’de alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki KSD’nin cinsiyet, sigara ve alkol kullanma durumu, deri tipi değişkenlerine göre medyan ve p değerleri Tablo 9’de verildi.

Tablo 9. Hastaların Karaciğer Stiffness Değerlerinin Bazı Tanımlayıcı Verilere Göre Dağılımı

Başlangıç KSD			Kontrol KSD	
	Medyan[%25-%75]	p	Medyan[%25-%75]	p
Cinsiyet				
Kadın	4,08[3,67-4,66]	0,279	5,26[4,61-5,77]	0,005*
Erkek	4,61[3,81-5,50]		6,18[5,54-6,42]	
Sigara kullanma durumu				
Evet	4,07[3,53-5,44]	0,829	5,66[5,23-6,29]	0,552
Hayır	4,23[3,96-4,68]		5,38[4,76-6,27]	
Alkol kullanma durumu				
Evet	4,62[3,84-5,63]	0,383	5,26[3,91-7,32]	0,606
Hayır	4,13[3,74-4,81]		5,62[5,15-6,25]	
Deri tipi				
Fitzpatrick deri tipi 2	4,47[3,98-4,68]	0,745	5,26[4,14-5,69]	0,045*
Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4	4,09[3,66-5,31]		5,72[5,15-6,43]	

* p<0,05, Mann-Whitney U testi kullanıldı

4.7. HASTALARIN KONTROL KARACİĞER STİFFNESS DEĞERLERİNİ ETKİLEYEN BAZI BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLERİN BOOSTSTRAP YÖNTEMİ İLE ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ

Kadın hastaların tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama KSD'si, erkek hastalardan 1,44 kat daha azdı (GA:-2,625;-0,371) (p:0,015).

Fitzpatrick deri tipi 2 olan hastaların, tedavinin 3. ayının sonundaki KSD'si, Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4 olan hastalardan 0,7 kat daha azdı (GA:-1,287;-0,033) (p:0,031).

Tedavinin 3. ayının sonundaki hemoglobin değeri azaldıkça KSD artmakla beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,486;0,13) (p:>0,05).

Tedavinin 3. ayının sonundaki AST değeri azaldıkça KSD artmakla beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,045;0,045) (p>0,05).

Tedavinin 3. ayının sonundaki GGT değeri azaldıkça KSD artmakla beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,05;0,021) (p>0,05).

Tedavinin 3. ayının sonundaki GADS skoru azaldıkça KSD artmakla beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,087;0,029) (p>0,05).

Tedavinin 3. ayının sonundaki HDL ile KSD beraber artsa da; bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,002;0,046) (p>0,05).

Tedavinin 3. ayının sonundaki LDL ile KSD beraber artsa da; bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,003;0,016) ($p>0,05$).

Hastaların VKİ'si ile 3. ayının sonundaki KSD beraber artsa da; bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (GA:-0,098;0,382) ($p>0,05$).

Hastaların Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki KSD'sini etkileyen bazı bağımsız değişkenlerin Booststrap Yöntemi ile Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi Tablo 10'da verildi.

Tablo 10. Hastaların Tedavinin 3. Ayının Sonundaki Karaciğer Stiffness Değerlerini Etkileyen Bazı Bağımsız Değişkenlerin Booststrap Yöntemi İle Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

	β	Standart Hata	p	%95 Güven Aralığı (GA)	
				Alt Değer	Üst Değer
Cinsiyet	-1,439	0,568	0,015*	-2,625	-0,371
Deri tipi	-0,694	0,312	0,031*	-1,287	-0,033
VKİ (kg/m ²)	0,128	0,125	0,328	-0,098	0,382
3. ay Hemoglobin	-0,129	0,161	0,435	-0,486	0,13
3. ay HDL	0,022	0,011	0,055	-0,002	0,046
3. ay LDL	0,007	0,004	0,109	-0,003	0,016
3. ay AST	-0,003	0,021	0,871	-0,045	0,045
3. ay GGT	-0,005	0,017	0,688	-0,05	0,021
3. ay GADS	-0,031	0,029	0,288	-0,087	0,029

R²:0,431 Adj. R²:0,260 Durbin-Watson:2,177 F:2,523 p:0.028*

5. TARTIŞMA

AV, pilosebase üniteyi etkileyen kronik seyirli inflamatuvar bir hastalık olup; yüz, boyun, sırt, omuz gibi seboreik alanlarda görülür. Açık komedon, kapalı komedon, papül, püstül gibi elementer lezyonlar ile karakterizedir (2, 16).

Dünya popülasyonunun yaklaşık %4'ünü etkileyen AV'nin, dünyada en sık görülen 8. hastalık olduğu düşünülmektedir (19). Hastalığın görülme sıklığı ve şiddeti erkeklerde 16-19, kızlarda ise 14-17 yaşlarında en yüksek seviyeye ulaşır (20). Erişkin yaşta kadınlarda, erkeklerden daha sık görülür (23).

Oİ tedavisi alan hastalarda cildin nem, sebum değerlerini ve deri elastikiyetini SWE ile inceleyen ülkemizde yapılan bir çalışmada; kadın hasta sayısının daha fazla olduğu bildirilmiş ve hastaların yaş ortalaması $21,2 \pm 3,6$ olarak saptanmıştır (236). Bu çalışmada da benzer şekilde kadın hasta sayısı (%67,5) daha yüksekti ve hastaların yaş ortalaması $21,87 \pm 2,95$ 'ti. Ancak 2017'deki bir meta-analizde AV'nin erkeklerde bariz şekilde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (237). 2020'de yapılan bir sistematik derlemede AV insidansının, kadınlara göre erkeklerde hafifçe arttığı; AV'nin preadölesan dönemde kadınlarda, adölesan dönemde erkeklerde, erişkin dönemde ise yine kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (238). Bu çalışmadaki kadın oranının erkeklere göre bariz yüksek olması; kadınların erkeklere kıyasla kozmetik ve dış görünüş kaygısının daha fazla olması ve erişkin yaştaki AV hastaları arasındaki kadın predominansı fazlalığıyla ilgili olabilir.

Fitzpatrick deri tiplendirme testi, insan ten rengine yönelik bir sınıflandırma şeması olup; Amerikalı dermatolog Thomas B. Fitzpatrick tarafından 1975 yılında, farklı cilt türlerinin UV ışığa tepkisini tahmin etme amacıyla geliştirilmiştir (239). Amerika Birleşik Devletleri'nin Teksas eyaletinde 909 hastanın katıldığı, adapalen ve benzoil peroksit tolerabilitesinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde; hastaların %63'ü Fitzpatrick deri tipi I-III'e, %37'si ise Fitzpatrick deri tipi IV-VI'ya sahipti (240). Atrofik akne skarlarını inceleme amacıyla ülkemizden yapılan 2 ayrı tez çalışmasında da en sık görülen deri tipi %45,8 ve %53,3 oranıyla tip 3'tü (241, 242). Bu çalışmada da en sık görülen deri tipi Fitzpatrick 3 (%65) iken, bunu sırasıyla Fitzpatrick deri tipi 2 (%30) ve tip 4 (%5) takip etmekteydi. Hastalar arasında Fitzpatrick deri tipi 1, 5 ve 6'ya sahip hasta yoktu.

Yapılan pek çok çalışmada, koyu tenli hastalarda akne prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Hispanik ve Afroamerikan kadınlarda; beyaz ırk ve Asya ırkı kadınlara göre akne sıklığı daha fazladır (243). Deri rengi koyulaştıkça inflamatuvar akne prevelansı da artar ve koyu tenli hastalarda postinflamatuvar hiperpigmentasyon, keloid ve hipertrofik skar riski daha fazladır (244, 245).

Suudi Arabistan'da 290 AV'li hastada yapılan bir çalışmada VKİ ortalaması $25,23 \pm 5,29$ 'du (246). Ülkemizden Cemil ve ark.'nın (247) yapmış olduğu AV hastalarında Oİ'nin VKİ, serum adiponektin, leptin ve ghrelin düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen çalışmada; VKİ ortalaması $21,86 \pm 3,56$ iken; bu çalışmada da benzer şekilde VKİ ortalaması $22,51 \pm 1,62$ 'ydi. Ülkeler arasında VKİ ortalamasındaki bu değişiklikler; batı tarzı diyet, protein ağırlıklı beslenme, spor ve egzersiz yapma, sedanter yaşam gibi faktörlerle açıklanabilir. Bu çalışmada VKİ ortalamasının düşük çıkmasının bir nedeni de VKİ>25 olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.

Akne ile sigara kullanımı arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Schäfer ve ark. (246) genel popülasyonda, sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenler arasında akne prevalansının daha yüksek olduğunu ve aknenin şiddeti ile içilen sigara sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Mills ve ark. (248) ise akne görülme sıklığı ile sigara kullanımı arasında ters bir ilişki bildirmiştir. Klaz ve ark. (249) tarafından yapılan bir çalışmada da akne şiddeti ile içilen sigara sayısı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada sigara ile akne ilişkisi doğrudan araştırılmamış olsa da hastaların %50'si sigara kullanmaktaydı.

Çin'de yapılan bir çalışmada, alkol kullanımının akne ile ilişkili olduğu bulunmuş; alkol kullananların %41'inin akne problemi yaşadığı saptanmıştır (250). Litvanya'da 1277 hastayla yapılan bir çalışmada ise akne ile alkol kullanımı arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (251). Shen ve ark.'nın (250) yaptığı çalışmada, akne prevalansının ağır alkol kullananlarda %5,5, hafif ila orta derecede alkol kullananlarda %5,8 ve alkol kullanmayanlarda %5,5 olduğu, dolayısıyla alkol kullanımının akne için bir risk faktörü gibi görünmediğini bildirmiştir. Bu çalışmada alkol ile akne ilişkisi doğrudan araştırılmamış olsa da hastaların %17,5'i alkol kullanmaktaydı. Alkol ve sigara kullanımıyla akne arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalarda bu tür tutarsızlıklar; kültürel

geleneklerdeki farklılıklar, farklı dini değer yargıları, ülkelerdeki alkol ve sigara kullanım kısıtlamaları, ergenlikte alkol tüketimini denetleyen yasal düzenlemeler ile açıklanabilir.

GADS, akne şiddetini değerlendirmede en sık tercih edilen skorlama sistemidir. Uygulama kolaylığı ve uygulama süresinin kısalığı gibi avantajları vardır (115). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında, 55 AV hastasının Oİ tedavisi altında GADS skoru incelenmiş ve GADS skorunda tedavinin 2. ve 3. ayında, tedavi başlangıcına göre anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (252). Yine ülkemizde adölesan çağıdaki AV hastalarında Oİ tedavisi sonrasında GADS skorunda tedavi başlangıcına kıyasla anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (253). Bu çalışmada, Oİ tedavisi başlangıcında hastaların GADS skoru ortalaması $24,93 \pm 5,18$ iken; tedavinin 3. ayının sonunda GADS skorunun $15,37 \pm 5,23$ 'e gerilediği gözlemlendi. Bu sonuç da 3 aylık Oİ tedavisinin şiddetli akneyi, orta şiddetli akneye geriletebileceğini gösterir. Oİ tedavisinin, AV'de yıllardır yüz güldürücü sonuçlar oluşturduğu bilinmektedir. Şiddetli AV tedavisinde Oİ dozu 4-6 ay süreyle 0,5-1 mg/kg/gün olarak önerilir (254). Şiddetli AV'de Oİ tedavisinin ilk aylarında inflamatuvar olmayan lezyonlar, inflamatuvar lezyonlara dönüşerek hasta kliniğinde alevlenmeye ve hastada skar oluşumuna yol açabilir. Bu yüzden bazı kılavuzlarda; şiddetli AV hastalarında, Oİ tedavisinin ilk ayında ilaç dozunun, standart dozun altında olması ve tedavinin 2. ayında ilaç dozunun yükseltilmesi önerilir (255). Bu çalışmada, ortalama tedavi süresinin yarısında olunmasına rağmen akne şiddetinde bu şekilde anlamlı bir gerileme sağlanmasında; tedavi başlangıcında hastaların büyük çoğunluğunun şiddetli akne lezyonlarına sahip olması, tedaviye kış mevsiminde başlanması, hastaların aylık poliklinik kontrollerine randevu sistemi olmadan tedavilerini takip eden hekime doğrudan ulaşabilmesi gibi faktörler etkili olmuş olabilir.

AV, topikal veya sistemik ajanlarla tedavi edilebilmesine rağmen özellikle şiddetli nodüloistik ve papülopüstüler lezyonu olan hastalarda, Oİ tedavisi tercih edilir. Yakın tarihli Avrupa, Kanada ve Amerika klinik uygulama kılavuzları, orta ve şiddetli AV tedavisi için Oİ kullanımını önerir (256). Oİ, laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; kan lipit düzeyleri ön planda olmak üzere karaciğer fonksiyon testlerini etkiler. Oİ'nin, serum trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL konsantrasyonlarını artırdığı; HDL'yi azalttığı bildirilmiştir. İlaç kullanımında rutin tam kan sayımı önerilmemiştir (6). Lipit parametrelerindeki bu değişikliğin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir (257, 258). Laboratuvar parametrelerinin hangi sıklıkla takip

edileceği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Farklı kılavuzlar, takip konusunda birbirine yakın önerilerde bulunmuştur. Kılavuzlardaki öneri benzerliğinin sebebi, serum lipit parametrelerindeki değişimin genellikle tedavinin ilk 2 ayında olmasıdır (6, 197).

13772 hastanın katılımıyla gerçekleşen bir çalışmada; hemogloblin düzeyi, Oİ tedavisi boyunca takip edilmiş ve tedavi başlangıcına göre hemogloblin düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (259). Ülkemizde yapılan Ertam ve ark.'nın (260) çalışmasında, hastaların Oİ tedavisi öncesindeki ve tedavinin 5. ayındaki hemogram parametreleri karşılaştırılmış fakat anlamlı bir değişiklik bildirilmemiştir. Ülkemizde yapılan Özüguz ve ark.'nın (261) yaptığı başka bir çalışmada ise Oİ tedavisi başlanan hastaların tedavinin 3. ayında, tedavi başlangıcına göre hemogloblin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada da Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki ortalama serum hemogloblin düzeyi, tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü.

Seçkin ve ark.'nın (262) çalışmasında, 3 aylık Oİ tedavisi ile platelet düzeylerinde anlamlı bir artış bildirilmişken; Ataseven ve ark. (263) çalışmasında platelet düzeylerinde anlamlı bir düşüş bildirmiştir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasındaysa Oİ tedavisinin 3. ayında, tedavi başlangıcına göre platelet düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (252). Bu çalışmada da hastaların Oİ tedavisi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki ortalama serum platelet düzeyleri benzerdi. Ayrıca Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemogloblin ve platelet düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü; platelet ile HDL düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü bir korelasyon vardı.

Önder ve ark.'nın (264) yaptığı çalışmada; 3 aylık Oİ tedavisinden sonra tedavi başlangıcına göre, lökosit düzeyinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bununla birlikte Hansen ve ark. (265) çalışmasında; Oİ tedavisinin hemogram parametrelerinde bir değişikliğe yol açmadığını bildirmiştir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında da Oİ tedavisinin 3. ayında, tedavi başlangıcına göre lökosit düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (252). Bu çalışmada da hastaların Oİ tedavisi başlangıcındaki serum lökosit düzeyi ile Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki serum lökosit düzeyleri benzerdi.

Ataseven ve ark.'nın (258) 110 AV hastasıyla yaptığı çalışmada 3 aylık Oİ tedavisinden sonra, tedavi başlangıcına göre üre ve kreatinin düzeylerinde anlamlı bir

değişik saptamamıştır. Bu çalışmada da hastaların Oİ tedavisi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki serum üre ve kreatinin düzeyleri benzerdi. Ayrıca Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki üre ile kreatinin düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü; hemoglobin ile üre ve hemoglobin ile kreatinin düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü bir korelasyon vardı.

Vieira ve ark. (266) çalışmalarında, AV hastalarının %8,6'sında AST, %7,3'ünde ALT yüksekliği saptamıştır. Alcalay ve ark.'nın (267) çalışmasında karaciğer enzimlerinde, tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde bir yükseklik gözlemlenmediği bildirilmiştir. Tallab ve ark. (268) hastaların AST düzeyinde %6, ALT düzeyinde %2,5 yükselme olduğunu belirtmiştir. Altman ve ark.'nın (198) çalışmasında hastalarda düşük düzeyde karaciğer enzim yüksekliği gelişmiştir. Barth JH ve ark. (269) karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit etmemişlerdir. Zane LT ve ark. 'nın (259) çalışmasında ALT ve AST düzeylerinde %11 oranında yükselme tespit etmişler ve bu yüksekliğin reversibl olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizden Ataseven ve ark. 'nın (258) yaptığı çalışmada, 3 aylık Oİ tedavisinden sonra, tedavi başlangıcına göre AST düzeyinde anlamlı bir fark varken, ALT düzeyinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada da hastaların Oİ tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayı sonundaki serum AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken; serum ALT düzeyleri benzer saptandı. Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki AST ile ALT düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü bir korelasyon vardı.

Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında, Oİ tedavisinin 2. ayında GGT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (252). Polat ve ark.'nın (270) 74 AV hastası ve 80 kişilik kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ise; Oİ tedavisinin 45. gününde ölçülen GGT düzeyinin, tedavi öncesine göre arttığı belirtilmiştir. 120 AV hastası ve 100 sağlıklı gönüllünün katıldığı Gökalp ve ark.'nın (271) çalışmasında; hastalar 0,5-1 mg/kg/gün dozunda Oİ tedavisi almış ve tedavinin 6. ayındaki GGT düzeyi, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Bu çalışmada da Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki serum GGT düzeyi, tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti.

Ataseven ve ark.'nın (258) 110 AV hastasıyla yaptığı çalışmada; Oİ tedavisinin başlangıç ve 3. ayındaki laboratuvar parametreleri karşılaştırılmış; total kolesterol, LDL

ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir yükselme olduğu gösterilmiştir. Zech ve ark. (272) ise Oİ tedavisi alan hastaların lipit profillerini tedavi öncesinde, tedavinin 1. ve 4. ayında incelemiş; tedavi öncesine göre trigliserid düzeyinde %67, total kolesterol düzeyinde %16, LDL düzeyinde %22 yükselme, HDL düzeyinde ise %10 azalma olduğunu saptamıştır. Bershad ve ark. (273) da Oİ kullanan 60 hastanın lipit düzeylerindeki değişimi incelemişler ve hastaların tedavi sonunda trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu, HDL düzeylerinde ise düşüş olduğunu ifade etmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında da total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde; tedavi başlangıcına göre, tedavinin 1., 3. ve 6. aylarında anlamlı bir artış, HDL düzeyinde de düşüş olduğu bildirilmiştir (274). Bu çalışmada da Oİ tedavisinin başlangıç ve 3. ayındaki trigliserid, LDL, total kolesterol ve HDL düzeyleri karşılaştırıldığında; tedavi başlangıcına göre trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinde yükselme; HDL düzeyinde ise azalma vardı. Ayrıca Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki HDL ile trigliserid düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü; HDL ile total kolesterol düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü; total kolesterol ile LDL düzeyleri arasında yüksek düzeyde, aynı yönlü bir korelasyon vardı. Çalışmanın bu bulguları mevcut literatür verilerinin bulgularıyla benzerdi.

Karaciğer fibrozisi, hepatik hasar sonrasında ECM birikimi ile karakterize olup; özellikle fibrozisin başlangıç aşamasında reversibl bir süreçtir. Karaciğer hasarı olan çoğu hastada, hastanın immün yanıtına ve karaciğer hastalığının nedenine göre farklı oranda gelişir. Fibrozisin gelişimi için nedene göre süre değişmekle birlikte; karaciğer hasarının birkaç aydan birkaç yıla kadar sürmesi gerekir. Karaciğerdeki hasar akut gelişmiş veya kendi kendini sınırlayan bir hasarsa, bu fibrotik değişiklikler çoğunlukla geçicidir. Etken ortadan kaldırıldıktan veya hastalık tedavi edildikten sonra karaciğer yapısı normale döner. Ancak hasarın devam etmesi durumunda, kronik inflamasyonun tetiklediği ECM birikimi giderek artar ve bu da karaciğer parankiminde ilerleyici hasarla beraber bir skar dokusu oluşmasına yol açar (9-11).

Karaciğer parankim hastalıklarında gelişen fibrozisin miktarı, prognozun belirlenmesinde önemli oranda rol alır. Fibrozis tedavi edilmezse süreç siroz ve HCC'ye kadar ilerler (9-11, 215, 275). Başlangıç aşamasındaki fibrozis çoğunlukla geri dönüşümlüken, ileri derecedeki fibrozis skar ve çeşitli komplikasyonlarla sonlanır (11, 276).

Fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarının çoğuyla ilişkili olup; parankimal hasar ve inflamasyonla karakterizedir. Hepatik fibrozisin sık sebepleri arasında; biliyer hastalıklar, otoimmün hepatit, metabolik bozukluklar, akut ve kronik viral hepatit, aşırı alkol kullanımı, nonalkolik yağlı karaciğer varlığı ve ilaçlar yer alır (214).

İlaça bağlı karaciğer hasarı, gelişmiş ülkelerde akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir (277). İlaça bağlı karaciğer hasarının 100.000’de 14-19 kişide görüldüğü tahmin edilmektedir (278, 279). İlaça bağlı karaciğer hasarı; ilacın aşırı dozunda, ilacın terapötik dozunda, ilacın metabolitlerinin hepatotoksitesitesiyle, idiosenkratik olarak ya da doğrudan ortaya ortaya çıkabilir. Karaciğer hasarı oluşmasının net bir süresi olmasa da direkt hepatotoksitede hasar, ilaç alımından 1-5 gün sonra; idiosenkratik hepatotoksitede ise ilaç alımından 5-90 gün sonra gerçekleşir. Ancak daha önce ilaca maruziyet söz konusu olduysa idiyosenkratik hepatotoksiste daha erken ortaya çıkabilir. Spesifik bir laboratuvar parametresi olmasa da karaciğer enzimlerinin ve kolestatik belirteçlerin yüksekliği sık görülür (280). Ayrıca ilaca bağlı karaciğer hasarını, otoimmün hepatitten ayırmak zor olabilir; çünkü otoimmün hepatitte görülen otoantikörler, ilaca bağlı karaciğer hasarında da pozitif olabilir. Pek çok ilaçla karaciğer hasarı gelişebilse de; dermatoloji pratiğinde sık kullanılan kortikosteroidler, metotreksat, infliksimab, retinoid, siklosporin, amoksisilin, ketokonazol, minosiklin, nitrofurantoin ve terbinafin karaciğer hasarına yol açabilen ilaçlardır (278).

Metotreksat dermatoloji pratiğinde sık kullanılan bir ilaç olup; hepatotoksiste riski doz bağımlı ancak karşılaşma olasılığı yüksek bir durumdur. Metotreksat ile ilişkili karaciğer hasarı sadece ilaca bağlı değildir. Metabolik sendrom, obezite, diyabet gibi komorbiditelerin varlığı da karaciğer hasarıyla doğrudan ilişkilidir. Son zamanlarda metotreksat tedavisinin karaciğerde yaptığı hasar ve fibrozisi değerlendirmek için pek çok görüntüleme yöntemi çalışması yapılmış; SWE bu çalışmalar arasında yer almasa da TE ile ilgili güncel çalışmalar vardır (281-284). Cheng ve ark.’nın (284) 2018 yılında yaptıkları çalışmasında metotreksat tedavisi başlanan hastalarda başlangıç TE’nin ilk 6 ay içinde yapılmasını; eğer KSD<7.5 kPa ise TE’nin her 3 yılda bir tekrarlanması; KSD 7.5–9.5 kPa arasındaysa TE’nin yılda 1 kez tekrarlanması ve hastanın gastroenterolojiye yönlendirilmesini; KSD>9.5 kPa ise hastanın karaciğer biyopsisi ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca 2 ayrı çalışmada metotreksat kaynaklı karaciğer hasarı gelişen hastaların karaciğer biyopsi sonuçları histopatolojik olarak incelenmiş ve

nükleer pleomorfizm, portal fibrozis, steatoz, ito hücre hipertrofisi tespit edilmiştir (285, 286). İto hücreleri, karaciğerin A vitamini depolayan hücreleridir (287).

Bir retinoid türevi olan ve başlıca psöriazis olmak üzere pek çok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılan asitretinin karaciğere toksik etki gösterdiğini ve hepatite yol açtığını bildiren pek çok vaka bildirimi vardır (288-291). Şiddetli psöriazis vulgaris sebebiyle asitretin kullanan bir hastanın karaciğer biyopsisinde; sentroportal köprüleşme fibrozisi, lenfositlerle genişlemiş portal triadlar, belirgin nekrozla birlikte ilerleyici karaciğer hasarı bulguları saptandığı belirtilmiştir (292). Yine şiddetli psöriazis vulgaris sebebiyle asitretin kullanan hastaların tedavi boyunca takip edildiği bir çalışmada, hastalardan 2'sinde hafif derecede periportal fibroz, 1'inde kronik aktif hepatite benzer değişiklikler ve 1'inde de siroz gelişiminin saptandığı belirtilmiştir (293).

Asitretin gibi retinoid türevi olan isotretinoinin; karaciğere olan patofizyolojik etkileri, karaciğer hasarı ve karaciğer enzim yüksekliği gelişen hastalarda enzim düzeylerindeki yükselişin olası nedenleri hala tam olarak netliğe kavuşmamıştır. İsoetretinoin; TRAIL eksprese ederek, IGFBP-3 ve NGAL düzeylerini artırarak etki gösterir (172). İsoetretinoin; ATRA'ya dönüştükten sonra RAR'a bağlanır; FoxO3a'yı ve transkripsiyon faktörünü artırır. FoxO3a da TRAIL ve FoxO1 düzeylerini artırır (173). İsoetretinoin; IL-17, IL-1 β , IL-6 ve TGF, TNF- α , IFN- γ ve IL-4 gibi Th17 bağımlı sitokinlerin salınımını; MMP-9 ve MMP-13 miktarını; laktoferrin, psoriasin, kathelisinidin, human beta defensin 2 ve koebnerisin gibi AMP'lerin düzeyini, TLR-2 ve 4'ün ekspresyonunu azaltır (177-181).

Mundt ve ark. (294) çalışmasında, viral hepatitte ve alkol alımına bağlı hepatosteatozda TRAIL ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca kronik hepatit C'nin karaciğer hasarına etkisinin araştırıldığı 2 ayrı çalışmada da NK (Doğal öldürücü) hücre aracılı TRAIL ekspresyonunun önemli derecede arttığı vurgulanmıştır (295, 296). Zhou ve ark. (297) çalışmasında IGFBP-3 ekspresyonu artışının iskemik karaciğer hasarını ağırlaştırdığını belirtmiştir. Adamek ve ark.'nın (298) 2013 yılında kronik hepatit C hastalarında yapmış oldukları çalışmada hepatik IGFBP-3 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Lu J ve ark. (299) çalışmasında, serum NGAL düzeyi yüksekliğinin akut ve kronik karaciğer yetmezliği prognozunda önemini vurgulamıştır. NGAL, LCN2 geninin bir ürünü olup; Ariza ve ark. (300), LCN2

geni ekspresyonunun, kronik zeminde gelişen akut karaciğer hasarında belirgin oranda arttığını belirtmişlerdir. Hong-min Ni ve ark. (301) çalışmasında etanol verilen farelerin hepatositlerinde FoxO3a sinyallerinin önemli oranda arttığını ve FoxO3a'nın alkole bağlı otofaji ve hepatotoksistide kritik rolü olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca FOXO3a'nın karaciğerde oksidatif hasar gelişmesinde önemli rolü vardır (302). Tüm bu patofizyolojik mekanizmalar dikkate alındığında, Oİ tedavisinin karaciğer hasarı, hepatosteatoz ve karaciğer enzim yüksekliğine bu patofizyolojik mekanizmalarla yol açabileceği düşünülebilir.

Literatür taramasında, Oİ tedavisinin karaciğer fibrozisine yol açtığına ya da karaciğer parankim sertliğini değiştirdiğine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Oİ'ye bağlı gelişmiş olabileceği düşünülen 2 ayrı otoimmün hepatit vakası bildirilmiştir. İlk vaka Guzman Rojas ve ark. (303) tarafından bildirilmiştir. Şiddetli akne tedavisi için 3 ay süreyle 40 mg/gün Oİ ve hashimato hastalığı sebebiyle levotiroksin kullanan 16 yaşında kadın hastanın; tedavi başlangıcındaki AST değeri 28 U/L ve ALT değeri 28 U/L iken; 3 ay sonraki AST değeri 756 U/L'ye, ALT değeri 1199 U/L'ye yükselmiştir. Viral hepatit markerları negatif ve ANA (1/160) pozitifliği saptanan hastanın karaciğer biyopsisinin otoimmün hepatitle uyumlu olduğu bildirilmiştir. Hastanın Oİ tedavisi kesilmiş ve bir hafta sonra 40 mg/gün prednizon tedavisi başlanmıştır; tedavi takibinde hastanın laboratuvar değerleri normale dönmüştür. Diğer olgu, ülkemizden Varol ve ark. (304) tarafından bildirilmiştir. 30 mg/gün Oİ tedavisi başlanan 17 yaşındaki hastanın tedavi başlangıcındaki AST değeri 36U/L, ALT değeri 43U/L iken; 3 hafta sonraki AST değeri 102U/L, ALT değeri 130U/L olarak bildirilmiştir. Tedavi kesildikten 1 ay sonraki AST değeri 145U/L'ye, ALT değeri 214U/L'ye yükselmiştir. Karaciğer biyopsisi sonucunda otoimmün hepatit tanısı alan bu hastada da hashimato hastalığı sebebiyle levotiroksin kullanımı bildirilmiştir. Her 2 hastada da hashimato hastalığının olması; Oİ tedavisinin otoimmün hastalığı olan hastalarda hepatit aktivasyonu yapabileceğini düşündürmüştür.

Kapp ve ark.'nın (305) bildirdiği bir vakada; Oİ kullanan 20 yaşındaki bir hastanın karaciğer enzimlerinin giderek artması üzerine, hastadan karaciğer biyopsisi yapılmış ve biyopsi incelemesinde; İto hücrelerinde hiperplazi, lipit ve A vitamini depolanmasında artış, perisinüzoidal fibrozis, sinüzoidal duvar hasarı, kupffer hücrelerinin sayısında artış, hepatositlerde kısmi nekroz ve kolestaz belirtileri gibi bulgular saptanmıştır. Tüm bu

literatür bilgileri Oİ tedavisinin hepatotoksisiteye, karaciğer parankim hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir.

Yeni Zelanda'dan bildirilen bir vakada; 27 yaşında kadın hasta, 5 ay boyunca 20 mg/gün Oİ tedavisi alırken; aynı zamanda 1 kapsülünde 3 mg retinol içeren takviye gıda kullanmıştır. Bu süreçte ara ara karın ağrısı atakları olan hastanın karaciğer USG'si normalken; karaciğer biyopsisinde perisantral fibroz, belirgin sinüzoidal fibrozis, perisantral ve perisinüzoidal alanlarda belirgin kollajen birikimi, yıldızlı hücrelerde A vitamini depolanmasında artış olduğu belirtilmiştir (306).

2018 yılında ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; isotretinoinin karaciğerde inflamasyon, nekroz, hepatosit nükleuslarının şekil ve boyutunda değişiklik, artmış mononükleer hücre infiltrasyonu, kupffer hücrelerinde vakuolizasyon yaptığı ve portal alanın çevresinde apoptotik hepatositlerin saptandığı bildirilmiştir (307).

Karaciğer hastalıklarının prognozu ve hastaların tedavi takibi, fibrozis şiddeti ile doğrudan ilişkili olup; karaciğer fibrozisinin hem doğru hem de erken tanısı çok önemlidir (308). Karaciğerdeki fibrozis düzeyini belirlemede altın standart olan tanı yöntemi, karaciğer iğne biyopsisidir. Karaciğer iğne biyopsisi, karaciğer parankiminin doğrudan histopatolojik olarak incelenebilmesine olanak sağlar. Karaciğer biyopsisi; yüksek maliyetli olması, örnekleme hataları, karaciğerin sadece 1/50.000'lik kısmının değerlendirilebilmesi, işlemi yapan kişiler arasındaki teknik farklılıklar, patologlar arasındaki biyopsi materyalini değerlendirme farklılığı nedeniyle tam anlamıyla kusursuz bir tanı metodu değildir (309, 310). Yıllar içinde pek çok biyopsi tekniği geliştirilmiş olsa da işlemin bazı komplikasyonları vardır. İntraperitoneal hemoraji, biliyer peritonit, abse, hemobili, septis başlıca komplikasyonlardır (311). Ayrıca ciddi koagülopatisi olan ve ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda karaciğer biyopsisi kontrendikedir. Tüm bu oluşabilecek komplikasyonlar ve işlemin kontrendikasyonları sebebiyle karaciğer fibrozisinin tanısını ve hastaların tedavi takibini yapabilme amacıyla bazı noninvaziv yöntemler geliştirilmiştir (312). Karaciğer fibrozisini değerlendirmeye yönelik bu noninvaziv yöntemlerden bazıları, karaciğer sertliğinin fiziksel bir uyararla ölçümünü sağlayan görüntüleme modaliteleri olup; SWE de bu yöntemlerin başında gelir (313).

SWE, son zamanlarda sık kullanılan ve invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olup; karaciğer sertliği de bu yöntemle ölçülebilir. SWE'nin diğer USG temelli görüntüleme yöntemlerine göre pek çok avantajı vardır. USG cihazlarına entegrasyon kolaylığı, B-mod aracılığıyla USG esnasında incelenen bölgenin tam ve net bir şekilde lokalizasyonunun sağlanması, geleneksel USG cihazlarına göre daha yüksek kare hızında görüntü kaydetmesi ve asit yükü olan hastalarda stiffness ölçümünde sınırlama olmaması gibi özellikler belirgin avantajlarıdır (314, 315).

SWE'de yumuşak dokunun elastisite özelliği haritalandırılır. SWE'de dış kuvvet yerine USG probuyla dokuya, yüksek güçlü (2,67 MHz) ve kısa süreli (0,03-0,4 msn) akustik itici radyasyon kuvveti uygulanır. Böylece ses dalgalarının karaciğer parankiminde oluşturduğu horizontal düzlemdeki yer değişimi ölçülerek doku stiffness değeri hesaplanır. Doku sertliği ile SW hızı arasında doğru orantı vardır. Bu ölçüm yönteminde hafif prob basısı yeterlidir ve kullanıcılar arasındaki değişkenlik minimaldir (15, 316).

KSD, daha çok karaciğer fibrozisi olmak üzere, pek çok karaciğer hastalığının tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir (14). Karaciğerdeki inflamasyonun KSD'yi artırdığı bilinmektedir (235).

Ferraioli ve ark.'nın (218) 121 kronik hepatit C hastasıyla yaptığı çalışmada, SWE'nin karaciğer fibrozisini saptamada ve skorlamada spesifitesi %75-99, sensitivitesi %67-99 olarak bildirilmiştir. Koizumi ve ark.'nın (317) 70 hastayla yaptığı çalışmada, SWE'nin karaciğer fibrozisini saptamada ve skorlamada spesifitesi %90-92, sensitivitesi %82-90 olarak bildirilmiştir. Her 2 çalışmada da karaciğer biyopsisi referans teknik olarak kabul edilmiştir. SWE'nin B-mod eşliğinde yapılması, ROI noktalarına karaciğer parankimindeki vasküler yapıların dahil edilmemesinin elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırdığını belirtmişlerdir.

Literatür taramasında Oİ tedavisinin karaciğer parankimi üzerine olan etkisini sonoelastografi yoluyla değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır; ancak Oİ'nin karaciğer üzerine olan etkisini USG ile inceleyen 1 adet çalışma bulunmuştur. Ülkemizden Aktaş ve ark.'nın (318) yaptığı bu çalışmada; 10'u erkek, 40'ı kadın olan toplamda 50 hasta 6 ay boyunca 0,5 mg/kg/gün Oİ tedavisi almıştır. Karaciğer USG bulguları, serum ALT, AST, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri incelenmiştir. 6. ayın

sonunda; yaşları 42 ile 62 arasında değişen 5 hastada grade 1 hepatosteatoz tespit edilmiştir. Bu 5 hastada serum ALT, AST, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri tedavi başlangıcına göre normal aralıkta bulunmuştur. Ancak ALT düzeyi ortalaması, grade 1 hepatosteatozu olan hastalarda 24,2 U/L iken; USG bulguları normal olanlarda ise 15,1 U/L olarak belirtilmiştir. Ayrıca karaciğer USG bulguları normal olmasına rağmen 1 hastada ALT, 1 hastada ise trigliserid düzeyinin üst sınırın üzerinde olduğu belirtilmiştir. Aktaş ve ark.'nın yapmış olduğu bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı Oİ tedavisi öncesinde hastaların USG kontrollerinin yapılmamış oluşudur. Bu çalışmada ise hastaların hem tedavi başlangıcında hem de tedavinin 3. ayında SWE ölçümleri gerçekleştirilmiş ve Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki ortalama KSD, tedavi başlangıcına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Tedavinin 3. ayının sonundaki AST değeri azaldıkça KSD artmakla beraber bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ülkemizden yapılan bir tez çalışmasında hepatosteatoz derecesiyle fibrozis şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve steatoz derecesinin, karaciğer fibrozisinde bağımsız bir öngörücü olduğu bildirilmiştir (319). Literatürdeki pek çok çalışmada da hepatosteatoz derecesinin, fibrozis evresi ve fibrozis ilerleyişinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu karaciğer biyopsisiyle doğrulanmış ve gösterilmiştir. Ancak Perumalswami ve ark.'nın (320) kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer fibrozisi tanısıyla takip edilen hastalarda yaptığı çalışmada, hepatosteatoz derecesi ile fibrozis varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İsotretinoinin serum lipit düzeylerini artırma potansiyeli olduğundan, isotretinoin hepatositlerde dolaylı yoldan lipit birikimine sebep olarak hepatosteatoza yol açabilir. Hepatotoksisite çok nadir de olsa isotretinoin kullanan hastalarda endişe verici bir durumdur (321). Taylor ve Mitchison (322) tarafından bildirilen bir olguda, Oİ tedavisinden sonra USG'yle doğrulanmış hepatosteatozu olan genç bir erkek hasta bildirilmiş fakat; sonrasında hastanın vücut geliştirme amacıyla takviye edici gıda aldığı bildirilmiştir; ayrıca bu olgu bildiriminde tedavi başlangıcındaki karaciğer USG bulgularına yer verilmemiştir. Yapılan literatür taramasında bu olgu bildirimini haricinde şu ana kadar Oİ tedavisi ile ilgili yayınlanmış bir hepatosteatoz bildirimine rastlanmadı.

Oİ'nin hepatotoksitesinin araştırıldığı bir çalışmada; 11 Gilbert sendromlu hastaya Oİ tedavisi başlanmış ve şaşırtıcı bir şekilde Oİ kullanımı sırasında hastaların bilirubin düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (323).

Hepatik inflamasyonun derecesiyle serum ALT düzeyi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kim WR ve ark.'nın (324) yaptığı çalışmada, ALT düzeyi yüksek olan hastalarda, ALT düzeyi normal olan hastalara göre, karaciğer inflamasyonunun ve fibrozisin daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Ancak serum ALT düzeyi ve karaciğer fibrozis derecesi arasındaki korelasyon, ALT ilişkisine göre daha zayıf bulunmuştur. Ayrıca ALT düzeyindeki yüksekliğin, elastografi duyarlılığını ve özgüllüğünü azalttığını; bu yüzden yanlış pozitif sonuçların olabileceğini belirtmişlerdir. Chao DT ve ark. (325) yaptığı çalışmada ise; serum ALT düzeyinin, karaciğer inflamasyonunu göstermede daha sınırlı olduğunu belirtmiştir. Nitta ve ark. (326), fibrozis tanısı karaciğer biyopsisiyle doğrulanmış 165 kronik hepatit C hastasıyla yaptıkları çalışmada, ALT değeri ile KSD arasında anlamlı bir ilişki saptamış ve inflamatuvar aktivitenin elastisite değerlerini etkilediğini belirtmiştir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmada fibrozis derecesinin yüksek olduğu hasta grubunda AST, ALT, GGT, ALP değerlerinin; fibrozis derecesinin düşük olduğu hastalara göre daha yüksek ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Ancak her iki fibrozis grubu arasında cinsiyet değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda fibrozis derecesi yüksek hastalarda hiperlipidemi varlığının daha çok görüldüğünü belirtmişlerdir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (319). Cengiz ve ark.'nın (327) kronik hepatit C'ye bağlı fibrozis tanısı almış hastalar arasında yaptığı çalışmada, fibrozis derecesinin yüksek olduğu hasta grubunda serum AST, ALT, INR düzeyleri, fibrozis derecesinin düşük olduğu hastalara göre daha yüksek saptanmış ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir. Fibrozis derecesinin yüksek ve düşük olduğu gruplar arasında cinsiyet, GGT, hemoglobin, hiperlipidemi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki KSD ölçümleriyle AST, GGT, HDL, LDL ve hemoglobin düzeyleri dikkate alındığında; AST ve GGT değerleri azaldıkça KSD artsa da bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hemoglobin değeri azaldıkça KSD artmış; ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HDL ve LDL değeri arttıkça KSD de artmıştır; fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu çalışma Oİ tedavisi başlangıcındaki elastografi ölçümlerini içermekte ve bu değerler aynı zamanda sağlıklı insanların KSD'sini ifade etmektedir. Bu yönüyle de literatüre katkı sağlandığı düşünülmüştür. Sağlıklı insanlarda KSD, Young modülüne göre 4,4-5,5 kPa arasındadır. KSD, genellikle sağlıklı erkeklerde sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksektir (226-230). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ortalama KSD 5.36 ± 1.40 olarak bulunmuştur (328). Bu çalışmada Oİ tedavisi başlangıcındaki KSD değeri $4,42 \pm 0,89$ 'du.

Castera L. ve ark.'nın (329) çalışmasında, obez kişilerde SWE'nin yaklaşık %20 oranında başarısız olduğu bildirilmiş ve sebep olarak SWE ölçümlerinin cilt altı yağ dokudan etkilendiği gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında $VKİ < 25$ olan hastaların SWE değerleri ile $VKİ > 25$ olan hastaların SWE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve $VKİ \geq 30$ olan hastaların SWE değerlerinin, karaciğerdeki fibrozisi olduğundan daha yüksek evrede gösterdiği bildirilmiştir (330). SWE değerlerinin optimal şartlarda ölçülebilmesi ve gerçeğe en yakın değerlerin elde edilebilmesi için bu çalışmaya $VKİ < 25$ olan hastalar dahil edilmiştir.

Arda ve ark.'nın (331) 89 kadın ve 38 erkekten oluşan sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, cinsiyetler arasında SWE ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yapılan 3 ayrı çalışmada KSD'nin sağlıklı erkeklerde, sağlıklı kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (228, 229, 332). Ülkemizdeki bir tez çalışmasında, cinsiyetler arasında SWE ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirilmemiştir (328). Bu çalışmada da Oİ tedavisi başlangıcındaki KSD, cinsiyet değişkenine göre benzerdi; ancak tedavinin 3. ayının sonunda erkeklerde kadınlara kıyasla KSD daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Karaciğer parankiminde oluşan bu sertliğin tedavi bitiminden sonra ne kadar süreyle sebat ettiği, gerileyip gerilemediği araştırmaya açık konulardır. Karaciğerde oluşan sertliğin süresi özellikle relaps gösteren aknede Oİ tedavisini tekrarlarlarken de önem arz edebilir.

Sigaranın karaciğer SWE ölçümüne etkisini inceleyen bir çalışmada; sigara ile ölçüm değerleri arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (333). Alkolün karaciğerdeki fibroze olan etkisini inceleyen bir çalışmada; alkol kullanımıyla SWE ölçümleri arasında güçlü bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (334). Sigara ve alkolün pankreas SE'sine

etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada ise; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (335). Bu çalışmada ise tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki SWE ölçümleri sigara-alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasında benzerdi.

SWE ölçümlerinin, fibrozise bağlı olmayan patolojik ya da fizyolojik süreçlerde de artabileceği unutulmamalıdır. Karaciğeri saran, sert ve genişleyebilme kapasitesi minimal olan Glisson kapsülü; karaciğer parankimindeki hacimsel artışa hızlı ve yeterince ayak uyduramadığı için konjesyon, kolestaz gibi tablolarda karaciğer parankim sertliği orantısız artmaktadır (336). Ayrıca valsalva manevrası ve nefesin ekspiryumda değil de inspiryumda tutularak ölçüm yapılması da KSD'yi artırır (337). Ağır fiziksel egzersiz, postprandiyal hiperemi gibi diğer faktörler de SWE ölçümünü etkileyebilir (338). Hepatosteatoz varlığının, SWE ölçümü üzerindeki etkilerine yönelik literatürde çelişkili sonuçlar vardır (339). Birbirinden farklı pek çok SE yöntemi olduğundan; fibrozis evrelemede tüm teknikleri içeren ortak bir sınır değeri belirlenmesi ve farklı ölçüm teknikleriyle elde edilen KSD arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılabilmesi de mümkün gözükmemektedir (340).

Karaciğer fibrozisinde, tanı koyma ve tedavi takibi süreçleri hala net bir şekilde sistematize edilememiştir. Fibrozis tanısını erken evrede koyabilmek ve şiddetinin derecesini saptayabilmek; prognoz, tedavi ve tedavi izlemi için önemlidir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda birkaç önemli noktanın ele alınması gerekir. Günümüzde laboratuvar parametreleri, skorlama sistemleri ve görüntüleme yöntemleri hastaların fibrozis evrelerine göre sınıflandırılması ve tedavi takibinin yapılabilmesi için muhtemel sınırlarına ulaşmıştır. Bu sebeple hem fibrozis derecesinin değerlendirmesi hem de prognoz tayini için yeni laboratuvar parametreleri, skorlama sistemleri ve görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. Karaciğerdeki fibrozis patofizyolojisinin tam olarak anlaşılması, yeni tanı yöntemlerinin bulunmasının önünü açabilir. Patofizyolojiye yaklaşım, aynı zamanda fibrozisteki ilerleme veya gerilemenin değerlendirilmesine de yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın başlıca avantajları şunlardır: Hastaların başlangıç SWE ölçümleri kaydedilip tedavinin devamında, başlangıca göre SWE ölçümleri karşılaştırılmıştır. Hastaların ayda 1 kontrolünde, Oİ tedavi takibi için gerekli tüm parametreler kaydedilmiş

ve bu parametrelerin SWE ölçümleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Aynı zamanda literatürde daha önce Oİ tedavisinin karaciğer parankiminde değişiklik yapıp yapmadığını araştıran bir çalışma bulunmadığından, çalışmanın bu alana katkı sağladığı düşünülebilir.

Bu çalışma tasarlanırken; hastaların demografik özellikleri, VKİ değerleri, sigara ve alkol kullanım durumları, Fitzpatrick deri tipleri kaydedilmiş olup: SWE ölçümlerinin bu değişkenlerden etkilenip etkilenmediği de istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Çalışmanın diğer çalışmalara kıyasla bir diğer avantajı da SWE ölçümlerini ve laboratuvar değerlerini negatif yönde etkileyecek tüm kriterler göz önünde bulundurularak, bu kriterlere sahip hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle SWE ölçümleri tek gözlemci tarafından yapılmış olup, birden fazla gözlemci ile ölçüm yapılmadığından veriler kıyaslanamamıştır. Bu sebeple SWE'nin gözlemciler arası değişkenliğini ve güvenilirliğini değerlendiren geniş kapsamlı çalışmaların yapılması faydalı olabilir. Bu çalışmada karaciğer parankiminden 10 ayrı ölçüm yapılmış ve tutarsız ölçümleri çalışmaya dahil etmeme amacıyla IQR/median oranı > %30 olan ölçümler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada karaciğer parankimi, histopatolojik olarak incelenmemiş olup; histopatolojik değişiklikler ile SWE ölçümleri karşılaştırılamamıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hasta sayısı görece az olup, cinsiyet dağılımı dengesi de sağlanamamıştır.

Çok merkezli, prospektif şekilde planlanan, farklı etnik kökenlerden hastaların dahil edildiği, örneklem büyüklüğünün yüksek olduğu yeni çalışmalar yapılmasının literatüre büyük katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

AV tanısıyla Oİ tedavisi başlanan hastaların 3 ay süreyle prospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonucunda;

- 3 aylık Oİ tedavisinin KSD'yi artırdığı görüldü.
- 3 aylık Oİ tedavisinin GADS skorunu etkin bir şekilde azalttığı görüldü.
- 3 aylık Oİ tedavisinin trigliserid, total kolesterol, LDL, AST ve GGT düzeylerini artırdığı, hemoglobin ve HDL düzeylerini azalttığı görüldü.
- Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki total kolesterol ile LDL düzeyleri arasında yüksek düzeyde, aynı yönlü bir korelasyon vardı.
- Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemoglobin ile platelet, hemoglobin ile HDL, trigliserid ile HDL, HDL ile GGT düzeyleri arasında orta düzeyde, ters yönlü bir korelasyon vardı.
- Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki hemoglobin ile üre, hemoglobin ile kreatinin, platelet ile HDL, total kolesterol ile HDL, üre ile kreatinin, AST ile ALT, ALT ile GGT düzeyleri arasında orta düzeyde, aynı yönlü bir korelasyon vardı.
- Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki KSD karşılaştırıldığında, kadın ile erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
- Fitzpatrick deri tipi 2 olan hastalar ile Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4 olan hastalar arasında, Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki KSD'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Fitzpatrick deri tipi 2 olan hastaların KSD'si Fitzpatrick deri tipi 3 veya 4 olan hastalardan 0,7 kat daha azdı.
- Oİ tedavisi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayının sonundaki KSD sigara-alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasında benzerdi.
- Kadın hastaların, Oİ tedavisinin 3. ayının sonundaki KSD'si erkek hastalardan 1,44 kat daha azdı.

7. KAYNAKÇA

1. Soyuduru G, Adışen E, Aksakal AB. Akne Vulgaris Patogenezi Güncel. *Dermatoz*. 2017;1:1-9.
2. Gokalp H, Bulur I, Kaya Erdoğan H, Karapınar T, Bilgin M. Evaluation of the effects of acne vulgaris on quality of life in Turkey by using TAQLI. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2017;16(4):485-90.
3. Ramasamy S, Barnard E, Dawson Jr T, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(4):691-9.
4. Acar M, S. Günaştı, and V. Aksungur. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 2008;3:1189-216.
5. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine reviews*. 2000;21(4):363-92.
6. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):945-73. e33.
7. Manolache L, Benea V, Dumitrescu R, Diaconu J. Acne treatment with low-doses of systemic isotretinoin. *Dermatol Klin*. 2005;7(1):7-10.
8. Simonart T. Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *American journal of clinical dermatology*. 2012;13:357-64.
9. Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2011;6:425-56.
10. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3):493-503.
11. Poynard T, Mathurin P, Lai C-L, Guyader D, Poupon R, Tainturier M-H, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2003;38(3):257-65.
12. Kayadibi H, Sertoğlu E. Karaciğer Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(3):427-42.
13. Krouskop T, Dougherty D, Vinson F. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev*. 1987;24(2):1-8.

14. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(02):169-84.
15. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, Filice C. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European journal of radiology*. 2012;81(11):3102-6.
16. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
17. Goolamali S, Andison A. The origin and use of the word 'acne'. *British Journal of Dermatology*. 1977;96(3):291-4.
18. Waisman M. Concepts of acne of the British School of Dermatology prior to 1860. *International journal of dermatology*. 1983;22(2):126-9.
19. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(S1):3-12.
20. Holmes HS. Acne, Rosacea and Related Disorders. U: Soutor C, Hordinsky M, eds. *Clinical Dermatology 1st ed McGraw-Hill Education*. 2013:128-40.
21. Uslu G, Şendur N, Uslu M, Şavk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(4):462-9.
22. Shahzad N, Nasir J, Ikram U, Qadir A, Sohail MA. Frequency and psychosocial impact of acne on university and college students. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--pakistan: JCPSP*. 2011;21(7):442-3.
23. Goulden V, Clark S, Cunliffe W. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *British journal of dermatology*. 1997;136(1):66-70.
24. Goulden V, Stables G, Cunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(4):577-80.
25. Perkins A, Cheng C, Hillebrand G, Miyamoto K, Kimball A. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(9):1054-60.

26. Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemeny L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology*. 2003;206(2):96-105.
27. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta dermato-venereologica*. 2003;83(4):241-8.
28. Cunliffe W, Shuster S. Pathogenesis of acne. *The Lancet*. 1969;293(7597):685-7.
29. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):360-6.
30. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: an update. *Journal of investigative dermatology*. 1987;88:2-6.
31. Bienenfeld A, Azarchi S, Sicco KL, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(6):1497-506.
32. Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhoea and acne. *Archives of dermatological research*. 2008;300:397-413.
33. Lomholt H, Scholz C, Brřggemann H, Tettelin H, Kilian M. A comparative study of *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe*. 2017;47:57-63.
34. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):2-7.
35. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Scientific reports*. 2016;6(1):39491.
36. Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M, Phan JN, Legaspi AJ, Kim J. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium acnes*-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *Journal of investigative dermatology*. 2008;128(12):2777-82.
37. Michalak-Stoma A, Tabarkiewicz J, Olender A, Juszkievicz-Borowiec M, Stoma F, Pietrzak A, et al. The effect of *Propionibacterium acnes* on maturation of dendritic cells derived from acne patients' peripheral blood mononuclear cells. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2008;46(4):535-9.

38. Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, Inomata S, Denda M. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(1):69-74.
39. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):271-8.
40. Jean L. Bologna JVS, Lorenzo Cerroni. *Acne vulgaris*. *Dermatology*. 2018:588-603.
41. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. *Acne vulgaris and acneiform eruptions*. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008;8:169-93.
42. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. Elsevier; 2007. p. 722-4.
43. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis C, et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *British journal of dermatology*. 2012;167(1):50-8.
44. Philpott MP. Defensins and acne. *Molecular immunology*. 2003;40(7):457-62.
45. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris—what's new? *International journal of cosmetic science*. 2014;36(3):187-94.
46. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental dermatology*. 2009;18(10):821-32.
47. Cunliffe WJ, Holland D, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):367-74.
48. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology*. 1998;196(1):32-7.
49. Cunliffe W, Holland D, Clark S, Stables G. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology*. 2003;206(1):11-6.
50. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(1):20-7.

51. Contassot E, French LE. New insights into acne pathogenesis: *Propionibacterium acnes* activates the inflammasome. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(2):310-3.
52. Kelh  l   H-L, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtim  ki S, V  yrynen JP, Kallioinen M, et al. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PloS one*. 2014;9(8):e105238.
53. Holland D, Jeremy A, Roberts S, Seukeran D, Layton A, Cunliffe W. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(1):72-81.
54. Kaminer MS, Gilchrist BA. The many faces of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(5):S6-S14.
55. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of Interleukin-1  -Like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *Journal of investigative dermatology*. 1992;98(6):895-901.
56. Morohashi M, Toyoda M. Pathogenesis of acne: medical electron microscopy. *Med Electron Microsc*. 2001;34(1):29-40.
57. Kaplan T, Gunduz O, Oznur B, Han S. THORACIC SURGERY Could thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis also improve acne vulgaris? *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;11(3):264-7.
58. Maietta G, Rongioletti F, Rebora A. Seborrheic dermatitis and daylight. *Acta dermato-venereologica*. 1991;71(6):538-9.
59. Borelli C, Plewig G, Degitz K. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):316-23.
60. He L, Wu W-J, Yang J-K, Cheng H, Zuo X-B, Lai W, et al. Two new susceptibility loci 1q24. 2 and 11p11. 2 confer risk to severe acne. *Nature communications*. 2014;5(1):2870.
61. Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nature communications*. 2014;5(1):4020.
62. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *European Journal of Dermatology*. 2011;21(3):323-33.

63. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(5):S1-S50.
64. Griffiths CEM CR, Barker JNWN. Acne vulgaris. Ed: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C., *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Edition. Oxford, USA, 2004.:15-72.
65. Braun-Falco O PG, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Springer Verlag Dermatology* 2nd edition. 2000:105-8.
66. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Archives of dermatology*. 1994;130(3):308-14.
67. Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, Ferahbas A, Uludag SZ, Aygen E, Kelestimur F. Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;211:21-5.
68. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(17):301-12.
69. Baulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;55(11):695-6.
70. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2008;27(3):188-96.
71. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. 2001;20(3):144-53.
72. KÖSE A. Premenarşiyal kızlarda akne vulgaris ile serum seks steroidleri ve pubertal gelişme arasındaki ilişki. 2003:215-9.
73. Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003;206(1):57-67.
74. Rahaman SMA, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N, Ghosh T, Kamboj P. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels

- of IGF-1 and acne severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(4):768-73.
75. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(10):7148-53.
76. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis C. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(2):345-52.
77. Eisinger M, Li W-H, Anthonavage M, Pappas A, Zhang L, Rossetti D, et al. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids. *Journal of dermatological science*. 2011;63(1):23-32.
78. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, LI WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;994(1):154-61.
79. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(2):375-82.
80. Stolla S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(6):957-60.
81. Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2017;83:415.
82. Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery*. 1998;123(4):450-5.
83. Patterson AT, Tian FT, Elston DM, Kaffenberger BH. Occluded cigarette smoke exposure causing localized chloracne-like comedones. *Dermatology*. 2015;231(4):322-5.
84. Zouboulis C, Chen W-C, Thornton M, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Hormone and metabolic research*. 2007;39(02):85-95.

85. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatologic Clinics*. 2012;30(1):99-106.
86. James WD BT, Elston DM, Neuhaus IM. *Andrews' diseases of the skin*. 2016:225-37.
87. Wilson BB. Acne vulgaris. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 1989;16(3):695-712.
88. Lee WJ, Park KH, Sohn MY, Lee WC, Lee SJ, Kim DW. Ultraviolet B irradiation increases the expression of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *The Journal of dermatology*. 2013;40(12):993-7.
89. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Current Atherosclerosis Reports*. 2002;4(6):454-61.
90. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2003;136(1):95-112.
91. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(1):124-41.
92. Joo EY, Yoon CW, Koo DL, Kim D, Hong SB. Adverse effects of 24 hours of sleep deprivation on cognition and stress hormones. *Journal of Clinical Neurology*. 2012;8(2):146-50.
93. Born J, Hansen K, Marshall L, Mölle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature*. 1999;397(6714):29-30.
94. Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM. *Pathogenesis and treatment of acne and rosacea*: Springer; 2014. 213-21 p.
95. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin research and technology*. 2012;18(1):1-14.
96. Goodman GJ. PERSONAL REVIEW Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology. *Australasian journal of dermatology*. 2001;42(2):84-90.
97. Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Friedlander SF, Rodriguez DA. Emerging issues in adult female acne. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017;10(1):37-46.

98. Güngör E. Akne. Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi. 2012;6(4).
99. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 6.
100. Dumont-Wallon G, Dréno B. Specificity of acne in women older than 25 years. Presse Medicale (Paris, France: 1983). 2008;37(4 Pt 1):585-91.
101. Borgia F, Vaccaro M, Giuffrida R, Cannavò SP. Photodynamic therapy for acne conglobata of the buttocks: Effective antiinflammatory treatment with good cosmetic outcome. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2018;84:617-9.
102. Al-Kathiri L, Al-Najjar T. Severe nodulocystic acne not responding to isotretinoin therapy successfully treated with oral dapsone. Oman Medical Journal. 2018;33(5):433-6.
103. Fremlin G, Wernham A, Patel A, Orpin S. Acne conglobata and necrotizing scleritis: a previously unreported association. Clinical & Experimental Dermatology. 2019;44(7):804-6.
104. Bhatia J, Sarin A, Bhatia K. Acne fulminans: A case report and review of literature. Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2021;22(1):43-7.
105. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. Journal of the American academy of dermatology. 1998;39(2):S34-S7.
106. Kesikoğlu AF. Akne Klinik. Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology. 2020;54.
107. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. Clinics in dermatology. 2017;35(2):156-62.
108. Yamamoto O, Tokura Y. Photocontact dermatitis and chloracne: two major occupational and environmental skin diseases induced by different actions of halogenated chemicals. Journal of dermatological science. 2003;32(2):85-94.
109. Zaenglein AI GE, Thiboutot DM, Strauss JS. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 2008:690-703.

110. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, Melnik B, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(6):637-46.
111. Zaenglein AL TD. *Acne vulgaris*. Dermatology. Ed. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4th Elsevier. 2018:588-603.
112. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016:241-8.
113. Thielen AM SJREBJ, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2012:1935-48.
114. Babuna G, Özarmağan G. Akne vulgarisin klinik derecelendirmesi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı*. 2007;12:7-14.
115. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *International journal of dermatology*. 1997;36(6):416-8.
116. Amr K, Abdel-Hameed M, Sayed K, Nour-Edin F, Abdel Hay R. The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clinical and experimental dermatology*. 2014;39(6):741-5.
117. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(2):363-70.
118. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(2):290-2.
119. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(2):532-41.
120. Odom RB JW BTAIJWE, Berger TG, editor. *Andrews' Diseases of the skin Clinical Dermatology*. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2016:225-44.
121. Zaenglein AK GE TD, et al. *Acne vulgaris and acneiform eruptions*. 7th ed. Wolff K GL, Katz SI, et al., editor McGraw Hill. 2008.

122. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1):109-17.
123. Cunliffe W, Holland D, Clark S, Stables G. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *British Journal of Dermatology*. 2000;142(6):1084-91.
124. Kircik LH. Re-evaluating treatment targets in acne vulgaris: adapting to a new understanding of pathophysiology. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2014;13(6):s57-60.
125. Darji K, Varade R, West D, Armbrrecht ES, Guo MA. Psychosocial impact of postinflammatory hyperpigmentation in patients with acne vulgaris. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017;10(5):18-23.
126. Lanoue J, Goldenberg G. Acne scarring: a review of cosmetic therapies. *Cutis*. 2015;95(5):276-81.
127. Chan JJ, Rohr JB. Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. *Australasian journal of dermatology*. 2000;41:S69-S72.
128. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules*. 2016;21(8):1063.
129. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):398-407.
130. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *American journal of clinical dermatology*. 2003;4:473-92.
131. Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, Sarda P, Blayac J-P. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Annals of Pharmacotherapy*. 1998;32(4):505-6.
132. ŞANLI H, YILDIZHAN İ. Topikal tedaviler. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology and Venerology*. 2020;54.
133. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2019;100(8):475-84.
134. Mıstık S, Ferahbaş A. Approach to treatment of acne vulgaris in family medicine. *Turkish Journal of Family Practice*. 2005;9(2):71-8.

135. Maiti R, Sirka CS, Ashique Rahman M, Srinivasan A, Parida S, Hota D. Efficacy and safety of tazarotene 0.1% plus clindamycin 1% gel versus adapalene 0.1% plus clindamycin 1% gel in facial acne vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Clinical Drug Investigation*. 2017;37:1083-91.
136. Choudhury S, Chatterjee S, Sarkar D, Dutta R. Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Pharmacology*. 2011;43(6):628.
137. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *International journal of dermatology*. 2010;49(12):1440-4.
138. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatologic therapy*. 2008;21(3):187-95.
139. Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. *The Nurse Practitioner*. 2013;38(10):22-31.
140. Koçak M BA. Akne tedavisinde benzoil peroksit ve diğer topik uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2*:. 2006:14-7.
141. Goldsmith L KS, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill Medical,. 2012:20.
142. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, Dupin N. Nicotinamide inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF- κ B and MAPK pathways. *Journal of dermatological science*. 2009;56(2):106-12.
143. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American academy of dermatology*. 2007;56(3):439. e1-. e10.
144. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic therapy*. 2008;21(2):86-95.
145. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*. 2003;206(1):37-53.
146. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *Journal of the American academy of dermatology*. 2003;49(1):S1-S37.

147. Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. *Bmj*. 2013;346:f2634.
148. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):412-8.
149. Oudenhoven MD, Kinney MA, McShane DB, Burkhart CN, Morrell DS. Adverse effects of acne medications: recognition and management. *American journal of clinical dermatology*. 2015;16:231-42.
150. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Human reproduction*. 2008;23(2):231-2.
151. Giordano N, Nardi P, Santacroce C, Geraci S, Gennari C. Acute hepatitis induced by cyproterone acetate. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(9):1053-5.
152. Aksakal AB, et al. Akne Vulgarisli Kadın Hastaların Gonadotropin-Releasing Hormon Analogu ile Üç Aylık Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi. 1999(9(1)):14-7.
153. Faloia E, Filippini S, Mancini V, Morosini P, De Pirro R. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism. *Journal of endocrinological investigation*. 1993;16:675-7.
154. Aksakal AB GA, Gürer MA, Önder M, Makki S. Akne vulgariste ketokonazol tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1996;9:173-5.
155. Bagherani N, Smoller BR. Role of tea tree oil in treatment of acne. *Dermatologic Therapy*. 2015;28(6):404-.
156. Saric S, Notay M, Sivamani RK. Green tea and other tea polyphenols: Effects on sebum production and acne vulgaris. *Antioxidants*. 2016;6(1):2.
157. Yeung CK, Shek SY, Carol SY, Kono T, Chan HH. Treatment of inflammatory facial acne with 1,450-nm diode laser in type IV to V Asian skin using an optimal combination of laser parameters. *Dermatologic Surgery*. 2009;35(4):593-600.
158. Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Siriphukpong S, Chen MT. Treatment of punched-out atrophic and rolling acne scars in skin phototypes III, IV, and V with variable square pulse erbium: yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing. *Dermatologic surgery*. 2009;35(9):1376-83.
159. Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd: YAG laser in the treatment of acne vulgaris: a pilot study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2009;25(5):278-9.

160. Marson JW, Baldwin HE. New concepts, concerns, and creations in acne. *Dermatologic Clinics*. 2019;37(1):1-9.
161. Larsen FG, Nielsen-Kudsk F, Jakobsen P, Weismann K, Kragballe K. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skin diseases. *Clinical pharmacokinetics*. 1992;23:42-61.
162. Wiegand U-W, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(2):S8-S12.
163. 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. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;28(8):684-96.
164. Bergler-Czop B, Bilewicz-Stebel M, STANKOWSKA A, Bilewicz-Wyrozumska T. Side effects of retinoid therapy on the quality of vision. *Acta Pharmaceutica*. 2016;66(4):471-8.
165. İzol B, Başkan EB, Başar Z, Tunalı Ş, Sarıcaoğlu H. Orta Şiddette Akne Vulgaris Tedavisinde Aralıklı Düşük Doz İzotretinoin Tedavisi. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*. 2012;6(1):7-12.
166. Sarkar T, Sarkar S, Patra A. Low-dose isotretinoin therapy and blood lipid abnormality: A case series with sixty patients. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018;7(1):171-4.
167. Marson JW, Baldwin HE. An overview of acne therapy, part 2: hormonal therapy and isotretinoin. *Dermatologic Clinics*. 2019;37(2):195-203.
168. Abo-Talib NF, Tammam MH, Hassan EE. Determination of isotretinoin in human plasma: Application to pharmacokinetic study. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2012;50(2):127-32.
169. Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis-retinoic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(5):S129-S35.
170. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-endocrinology*. 2009;1(3):162-9.
171. Yılmaz İ, Kaplan YC, Karadaş B, Temiz TK, Karaca Ş. Does topical isotretinoin exposure during pregnancy increase the risk of congenital malformations? 2015;49(2):92-4.

172. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(4):1468-78.
173. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(2):173-81.
174. Melnik B. The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2010;145(5):559-71.
175. Melnik BC, Schmitz G. Are therapeutic effects of antiacne agents mediated by activation of Fox O 1 and inhibition of m TORC 1? *Experimental dermatology*. 2013;22(7):502-4.
176. Melnik B. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. *Dermato-endocrinology*. 2011;3(3):141-65.
177. Karadag A, Ertugrul D, Bilgili S, Takci Z, Akin K, Calka O. Immunoregulatory effects of isotretinoin in patients with acne. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(2):433-5.
178. Sardana K, Verma G. Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment. *Indian journal of dermatology*. 2017;62(4):392-4.
179. 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. *Journal of investigative dermatology*. 2005;125(4):673-84.
180. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, Thiboutot DM. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(9):2198-205.

181. Borovaya A, Dombrowski Y, Zwicker S, Olisova O, Ruzicka T, Wolf R, et al. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. *Archives of dermatological research*. 2014;306:689-700.
182. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(4):1038-42.
183. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australasian Journal of Dermatology*. 2013;54(3):157-62.
184. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australasian Journal of Dermatology*. 2010;51(4):248-53.
185. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatologic therapy*. 2015;28(3):151-7.
186. Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman AM. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne: Niedrig dosierte Isotretinoin-Therapie ist wirksam zur Behandlung der Acne conglobata und Acne papulopustulosa. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2004;2(1):31-45.
187. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(7):698-705.
188. Choi C, Lee D, Kim H, Kim B, Park K, Youn S. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(4):454-61.
189. Golczak M, Maeda A, Bereta G, Maeda T, Kiser PD, Hunzelmann S, et al. Metabolic basis of visual cycle inhibition by retinoid and nonretinoid compounds in the vertebrate retina. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(15):9543-54.
190. Berk DR. On isotretinoin dosing, adverse effects, and efficacy. *Australasian Journal of Dermatology*. 2011;52(2):147-8.
191. Saurat J-H. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;27(6):S23-S8.
192. Güngör E. Akne ve depresyon. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı*. 2007;12:39-44.

193. Simpson R, Grindlay D, Williams H. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010–11. *Clinical and experimental dermatology*. 2011;36(8):840-4.
194. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(1):37.
195. Shin J, Cheetham TC, Wong L, Niu F, Kass E, Yoshinaga MA, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(6):1117-25.
196. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM. Retinoid treatment of skin diseases. *European Journal of Dermatology*. 2015;25:384-91.
197. Karadağ AS. Sistemik İzotretinoin. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology*. 2020;54(1):34-40.
198. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology*. 2002;204(3):232-5.
199. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(1):7-14.
200. National Institute for Health and Care Excellence. *British National Formulary*.
201. Kunynetz R. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett*. 2004;9(3):1-4.
202. Pierret L, Grosber M, Gutermuth J. Is isotretinoin treatment safe in patients with known peanut allergy? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2014;30(1):140-1.
203. Malik M, Simpson RC, Varma S. Isotretinoin as contraindication. *BMJ*. 2011;342.
204. Ardeshta KP, Rohatgi S, Jerajani HR. Author's reply. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2017;83:69.
205. 2019. Drugs.com. <https://www.drugs.com/drug-interactions/isotretinoin-index.html> (22.01.2024).
206. Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Harada K, Zen Y, et al. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathology international*. 2017;67(1):1-7.

207. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1343-51.
208. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(5):8591-638.
209. Jansen PL. Non-alcoholic steatohepatitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(11):1079-85.
210. Marra F, Grandaliano G, Valente AJ, Abboud HE. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemotactic protein-1: potential role in liver injury. *Hepatology*. 1995;22(3):780-7.
211. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin D, et al. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut*. 2003;52(9):1347.
212. Campbell JS, Hughes SD, Gilbertson DG, Palmer TE, Holdren MS, Haran AC, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(9):3389-94.
213. Bachem M, Melchior R, Gressner A. The role of thrombocytes in liver fibrogenesis: effects of platelet lysate and thrombocyte-derived growth factors on the mitogenic activity and glycosaminoglycan synthesis of cultured rat liver fat storing cells. 1989;27:555.
214. Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC gastroenterology*. 2011;11(1):1-15.
215. Hillebrandt S, Goos C, Matern S, Lammert F. Genome-wide analysis of hepatic fibrosis in inbred mice identifies the susceptibility locus *Hfib1* on chromosome 15. *Gastroenterology*. 2002;123(6):2041-51.
216. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. FIB-4 first in the diagnostic algorithm of metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease in the era of the global metabodemic. *Life*. 2021;11(2):143.
217. Bhat V, Bhat M. Hepatic fibrosis: novel strategies in detection and therapy. *McGill Journal of Medicine*. 2008;11(1):38-40.

218. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, Group LFS. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012;56(6):2125-33.
219. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özeran IH, Ogur E. Semiquantitative strain elastography of liver masses. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2012;31(7):1061-7.
220. Ozkan F, Yavuz YC, Inci MF, Altunoluk B, Ozcan N, Yuksel M, et al. Interobserver variability of ultrasound elastography in transplant kidneys: correlations with clinical-Doppler parameters. *Ultrasound in medicine & biology*. 2013;39(1):4-9.
221. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Ödegaard S, Eide GE, Matre K, Nesje LB. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(10):1638-50.
222. Dooley MM, Bamber JC, Fuechsel F, Bush NL. A freehand elastographic imaging approach for clinical breast imaging: system development and performance evaluation. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001;27(10):1347-57.
223. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correia J-M, Gilja Oa, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2013;34(03):238-53.
224. Balleyguier C, Canale S, Hassen WB, Vielh P, Bayou E, Mathieu M, et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *European Journal of Radiology*. 2013;82(3):427-34.
225. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound quarterly*. 2007;23(4):255-68.
226. Corpechot C, Naggar EA, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology*. 2006;44(2):513-4.
227. Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(1):57-60.
228. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, Del Poggio P. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(3):231-6.

229. Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound in medicine & biology*. 2014;40(11):2549-55.
230. Suh CH, Kim SY, Kim KW, Lim Y-S, Lee SJ, Lee M-G, et al. Determination of normal hepatic elasticity by using real-time shear-wave elastography. *Radiology*. 2014;271(3):895-900.
231. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, García-Pagan JC, Bosch J. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PloS one*. 2013;8(3):e58742.
232. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013;58(1):65-72.
233. Mederacke I, Wurstthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, Bahr MJ. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver international*. 2009;29(10):1500-6.
234. Gersak MM, Sorantin E, Windhaber J, Dudea SM, Riccabona M. The influence of acute physical effort on liver stiffness estimation using Virtual Touch Quantification (VTQ). Preliminary results. *Medical Ultrasonography*. 2016;18(2):151-6.
235. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2017;38(04):e16-e47.
236. Gencebay G, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Evaluation of the changes in sebum, moisturization and elasticity in acne vulgaris patients receiving systemic isotretinoin treatment. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2021;40(2):140-4.
237. Li D, Chen Q, Liu Y, Liu T, Tang W, Li S. The prevalence of acne in Mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2017;7(4):e015354.
238. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific reports*. 2020;10(1):5754.
239. Fitzpatrick T. Sun and skin. *Journal de Medecine Esthetique*. 1975;2:33-4.
240. Callender VD, Preston N, Osborn C, Johnson L, Gottschalk RW. A meta-analysis to investigate the relation between Fitzpatrick skin types and tolerability of adapalene-

benzoyl peroxide topical gel in subjects with mild or moderate acne. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2010;3(8):15.

241. D. G. Akne Skarı Nedeniyle Mikroiğneleme Tedavisi Uygulanan Hastalardaki Elastografik Bulgular Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2022.

242. A. Ö. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kozmetoloji Biriminde Akne Skarında Fraksiyonel Bipolar Altın İğneli Radofrekans Kullanımı: 18 Aylık Retrospektif Çalışma. Tıpta Uzmanlık Tezi. Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2021.

243. Plewig G, Melnik B, Chen W, Plewig G, Melnik B, Chen W. History of acne and rosacea. *Plewig and Kligman' s Acne and Rosacea*. 2019:609-58.

244. Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2010;3(4):24-8.

245. Pereira Duquia R, da Silva dos Santos I, de Almeida Jr H, Martins Souza PR, de Avelar Breunig J, Zouboulis CC. Epidemiology of acne vulgaris in 18-year-old male army conscripts in a South Brazilian city. *Dermatology*. 2017;233(2-3):145-54.

246. Alowairdhi Y, Alrasheed F, Alghubaywi F, Alqirnas MQ, Alajroush WA. Association Between Acne Vulgaris and Body Mass Index in Adult Population: A Tertiary Hospital-Based Retrospective Study in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2022;14(12).

247. Cemil BC, Ayvaz HH, Ozturk G, Ergin C, Akıs HK, Gonul M, Arzuhal E. Effects of isotretinoin on body mass index, serum adiponectin, leptin, and ghrelin levels in acne vulgaris patients. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2016;33(4):294-9.

248. Mills C, Peters T, Finlay A. Does smoking influence acne? *Clinical and experimental dermatology*. 1993;18(2):100-1.

249. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *Journal of investigative dermatology*. 2006;126(8):1749-52.

250. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(1):40-4.

251. Karciauskiene J, Valiukeviciene S, Gollnick H, Stang A. The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. *Journal of the european academy of dermatology and venereology*. 2014;28(6):733-40.

252. D. M. Sistemik İsoetretinoin Kullanan Akne Vulgaris Hastalarında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2022.
253. Erdoğan Y, Erturan İ, Aktepe E, Akyıldız A. Comparison of quality of life, depression, anxiety, suicide, social anxiety and obsessive–compulsive symptoms between adolescents with acne receiving isotretinoin and antibiotics: a prospective, Non-randomised, Open-Label study. *Pediatric Drugs*. 2019;21:195-202.
254. Zouboulis C, Bettoli V. Management of severe acne. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(S1):27-36.
255. Layton AM. Top ten list of clinical pearls in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologic clinics*. 2016;34(2):147-57.
256. Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *International journal of dermatology*. 2021;60(4):451-60.
257. Georgala S, Schulpis KH, Potouridou I, Papadogeorgaki H. Effects of isotretinoin therapy on lipoprotein (a) serum levels. *International journal of dermatology*. 1997;36(11):863-4.
258. Ataseven A, Öztürk P, Dilek N. Akne Vulgaris Tedavisi İçin İsoetretinoin Alan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Dermatology/Turk Dermatoloji Dergisi*. 2013;7(3).
259. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Archives of dermatology*. 2006;142(8):1016-22.
260. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *Journal of dermatological treatment*. 2006;17(4):214-6.
261. Özüğuz P, Kaçar S, Polat S, Ulu S, Karaca Ş. Isotretinoin Tedavisinin Nötrofil/Lenfosit Oranı Ve Diğer Hemogram Parametrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *The Medical Journal of Mustafa Kemal University*. 2015;4(13):9-14.
262. Seçkin HY, Baş Y, Takçı Z, Kalkan G. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2016;35(2):89-91.

263. Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *The scientific world journal*. 2014;2014.
264. Önder S, Ozturk M. Can monocyte/HDL show inflammatory activity of isotretinoin treatment in acne patients? *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2020;39(2):111-4.
265. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(2):323-8.
266. Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87:382-7.
267. Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *Journal of dermatological treatment*. 2001;12(1):9-12.
268. Tallab T, Joharji H, Jazei M, Bahamdan K, Ibrahim K, Karkashan E. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West African journal of medicine*. 2004;23(4):273-5.
269. Barth J, Macdonald-Hull S, Mark J, Jones R, Cunliffe W. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *British Journal of Dermatology*. 1993;129(6):704-7.
270. Polat M, Lenk N, Bingoel S, Öztaş P, İlhan MN, Artüz F, Allı N. Plasma homocysteine level is elevated in patients on isotretinoin therapy for cystic acne: a prospective controlled study. *Journal of dermatological treatment*. 2008;19(4):229-32.
271. Gökalp H, Bulur I, Gürer M. Decreased vitamin B12 and folic Acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: a controlled study. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(6):630.
272. Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB. Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin: a prospective study. *Archives of Dermatology*. 1983;119(12):987-93.
273. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti Jr JR, Le N-A, Poliak SC, Heller B, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(16):981-5.

274. AKGUC ER. Sistemik izotretinoin kullanan akne hastalarında kan lipit parametrelerindeki değişikliklere ailesel ateroskleroz öyküsünün ve diğer risk faktörlerinin etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş Sutcu Imam Üniversitesi 2022.
275. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
276. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? : Mass Medical Soc; 2001. p. 452-4.
277. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clinical Medicine*. 2016;16(Suppl 6):s104.
278. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*. 2019;70(6):1222-61.
279. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(3):264-73.
280. Kumachev A, Wu PE. Drug-induced liver injury. *Cmaj*. 2021;193(9):E310-E.
281. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielens P, Grønbæk H, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(4):426-32.
282. Chalmers R, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(3):444-50.
283. MacDonald A, Burden A. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. Blackwell Science Ltd Oxford, UK; 2005. p. 405-8.
284. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2018:21-9.
285. Osuga T, Ikura Y, Kadota C, Hirano S, Iwai Y, Hayakumo T. Significance of liver biopsy for the evaluation of methotrexate-induced liver damage in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(2):1961.

286. Roenigk HH, Maibach HI, Weinstein GP. Methotrexate therapy for psoriasis: guideline revisions. *Archives of Dermatology*. 1973;108(1):35-.
287. Temel S, Gökçimen A. Karaciğer Yıldızsı Hücreleri (Ito Hücreleri). *T Klin Tıp Bilimleri*. 2002;22:342-8.
288. Weiss VC, West DP, Ackerman R, Robinson LA. Hepatotoxic reactions in a patient treated with etretinate. *Archives of dermatology*. 1984;120(1):104-6.
289. van Voorst Vader P, Driessen L, Kallenberg C. Basal cell naevus syndrome: immune status, etretinate therapy and etretinate hepatitis. *British Journal of Dermatology*. 1983;108:109.
290. Russell R, Boyer J, Bagheri S, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *New England Journal of Medicine*. 1974;291(9):435-40.
291. Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1977;72(6):1348-53.
292. WEISS VC, Layden T, Spinowitz A, Buys C, Nemchausky B, West D, Emmons K. Chronic active hepatitis associated with etretinate therapy. *British Journal of Dermatology*. 1985;112(5):591-7.
293. Camuto P, Shupack J, Orbuch P, Tobias H, Sidhu G, Feiner H. Long-term effects of etretinate on the liver in psoriasis. *The American journal of surgical pathology*. 1987;11(1):30-7.
294. Mundt B, Wirth T, Zender L, Waltemathe M, Trautwein C, Manns M, et al. Tumour necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) induces hepatic steatosis in viral hepatitis and after alcohol intake. *Gut*. 2005;54(11):1590.
295. Krämer B, Körner C, Kebschull M, Glässner A, Eisenhardt M, Nischalke HD, et al. Natural killer p46High expression defines a natural killer cell subset that is potentially involved in control of hepatitis C virus replication and modulation of liver fibrosis. *Hepatology*. 2012;56(4):1201-13.
296. Ahlenstiel G, Titerence RH, Koh C, Edlich B, Feld JJ, Rotman Y, et al. Natural killer cells are polarized toward cytotoxicity in chronic hepatitis C in an interferon-alfa–dependent manner. *Gastroenterology*. 2010;138(1):325-35. e2.

297. Zhou L, Koh H-W, Bae U-J, Park B-H. Aggravation of post-ischemic liver injury by overexpression of insulin-like growth factor binding protein 3. *Scientific Reports*. 2015;5(1):11231.
298. Adamek A, Kasprzak A, Mikoś H, Przybyszewska W, Seraszek-Jaros A, Czajka A, et al. The insulin-like growth factor-1 and expression of its binding protein-3 in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Oncology reports*. 2013;30(3):1337-45.
299. Lu J, Lin L, Ye C, Tao Q, Cui M, Zheng S, et al. Serum NGAL is superior to cystatin C in predicting the prognosis of acute-on-chronic liver failure. *Annals of hepatology*. 2019;18(1):155-64.
300. Ariza X, Graupera I, Coll M, Solà E, Barreto R, García E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;65(1):57-65.
301. Ni H-M, Du K, You M, Ding W-X. Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity. *The American journal of pathology*. 2013;183(6):1815-25.
302. Jin H, Zhang L, He J, Wu M, Jia L, Guo J. Role of FOXO3a Transcription Factor in the Regulation of Liver Oxidative Injury. *Antioxidants*. 2022;11(12):2478.
303. Guzman Rojas P, Gallegos Lopez R, Ciliotta Chehade A, Scavino Y, Morales A, Tagle M. Hepatitis autoinmune inducida por isotretionina. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(1):86-9.
304. Varol FI, Selimoglu MA, Karadag N, Gungor S. Isotretinoin Hepatotoxicity or Isotretinoin Induced Autoimmune Hepatitis? *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. 2021;22(1):70-2.
305. Kapp P, Bély M, Nemesánszky E. Ultrastructural findings in the liver due to long-term retinol (isotretinoin) treatment. Significance of the perisinusoidal (Ito) cells. *Orvosi Hetilap*. 2004;145(4):173-9.
306. Fox R, Stace N, Wood K, French C. Liver toxicity from vitamin A. *JGH Open*. 2020;4(2):287-8.
307. Kumaş M, Eşrefoğlu M, Güler EM. Protective effects of silymarin against isotretinoin induced liver and kidney injury in mice. 2018.
308. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2013;381(9865):468-75.

309. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):495-500.
310. Liver EAftSoT, Diabetes EAftSo. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
311. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(18):3415.
312. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(2):475.
313. Liver EAftSot. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):237-64.
314. Bavu É, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound in medicine & biology*. 2011;37(9):1361-73.
315. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2004;51(4):396-409.
316. Palabiyik FB, Inci E, Turkay R, Bas D. Evaluation of liver, kidney, and spleen elasticity in healthy newborns and infants using shear wave elastography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(10):2039-45.
317. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography—establishment of the method for measurement. *Radiology*. 2011;258(2):610-7.
318. Aktas H, Ertugrul G, Parlak M, Unal M. Long-term isotretinoin use does not cause parenchymal liver change: ultrasonographic study in 50 patients. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(5):e13012.

319. ASLAN G. Karaciğer Fibrozisini Değerlendirmede Kullanılan Apri Skoru, Shear Wave Elastografi Ve Karaciğer Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırmalı Analizi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Samsun; 2022.
320. Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y, et al. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology*. 2006;43(4):780-7.
321. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, Çayır Y, Aktaş A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis*. 2014;94(5):234-8.
322. Taylor AE, Mitchison H. Fatty liver following isotretinoin therapy. *British Journal of Dermatology*. 1991;124(5):505-6.
323. Fernández-Crehuet P, Fernández-Crehuet JL, Allam MF, Navajas RF-C. Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: A comparative study. *BMJ open*. 2014;4(3).
324. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1363-70.
325. Chao D, Lim J, Ayoub W, Nguyen L, Nguyen M. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase $\leq$ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(4):349-58.
326. Nitta Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Komura N, Kobayashi K, et al. Liver stiffness measured by transient elastography correlates with fibrosis area in liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*. 2009;39(7):675-84.
327. Cengiz M, Yılmaz G, Ozenirler S. The association between indirect bilirubin levels and liver fibrosis due to chronic hepatitis C virus infection. *Pathology-Research and Practice*. 2014;210(8):488-93.
328. Aktı S. Erişkin AAA Hastalarında Karaciğer ve Dalağın Shear Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Tokat, 2020.
329. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293-302. e4.

330. Sarıkaya VA. Kronik Hepatit B Tanılı Tedavi Naif Hastalarda Karaciğer Fibrozis Derecesini Belirlemede Serum İnterlökin-34, Shear Wave Elastografi Ve Karaciğer İğne Biyopsisinin Karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2023.
331. Arda K, Ciledag N, Arıbas BK, Aktas E, Köse K. Quantitative assessment of the elasticity values of liver with shear wave ultrasonographic elastography. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;137(5):911.
332. Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2010;gut. 2010.221382.
333. Byenfeldt M, Elvin A, Fransson P. On patient related factors and their impact on ultrasound-based shear wave elastography of the liver. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018;44(8):1606-15.
334. Thiele M, Detlefsen S, Møller LS, Madsen BS, Hansen JF, Fialla AD, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):123-33.
335. Stumpf S, Jaeger H, Graeter T, Oeztuerk S, Schmidberger J, Haenle MM, et al. Influence of age, sex, body mass index, alcohol, and smoking on shear wave velocity (p-SWE) of the pancreas. *Abdominal Radiology*. 2016;41:1310-6.
336. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(5):1161-79.
337. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic medicine: evidence and research*. 2010:49-67.
338. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology*. 2020;296(2):263-74.
339. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, Craxi A. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62(4):1101-10.
340. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound

elastography, update 2017 (short version). Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. 2017;38(04):377-94.



EK-1

**AKNE VULGARİS HASTALARINDA ORAL İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN KARACİĞER ELASTİSİTESİNE
OLAN ETKİSİNİN SHEAR-WAVE ELASTOGRAFI İLE İNCELENMESİ ADLI TEZ KAPSAMINDA HASTA
TAKİP FORMU**

Adı-soyadı (No): _____ **TC:** _____ **Tel:** _____ **Protokol No:** _____

Yaş/Cinsiyet: _____ **Boy:** _____ **Kilo:** _____ **BMI:** _____

Medenî Durum: Evli _____ Bekâr _____ Diğer (Boşanmış, Dul, Ayrı Yaşıyor) _____

Öğrenim Durumu: İlkokul / ilköğretim _____ Lise _____ Yükseköğrenim _____ Yüksek Lisans ve üzeri _____

Çalışma Durumu: Çalışıyor _____ Çalışmıyor / İşsiz / Ev hanımı _____ Emekli _____ Öğrenci _____

Sosyoekonomik Düzey: Düşük _____ Orta _____ Yüksek _____

Sigara: var / yok _____ **Alkol:** var / yok _____

Hastalık başlangıç yaşı: _____

Hastalık süresi: _____

En son ne zaman tedavi aldığı: _____

İsotretinoin başlangıç tarihi: _____

Fitzpatrick Deri Tipi: _____

Laboratuvar: _____

	WBC	HGB	PLT	BUN	CR	GGT	ALT	AST	TG	LDL	T. KOL.	HDL
Başlangıç												
1. Ay												
2. Ay												
3. Ay												

Global akne derecelendirme sistemi:

Lokalizasyon	Faktör X Grade (0-4): Lokal skor	Lezyon Tipi	Global Skor
Alın	2x	Lezyon yok: 0	0: Hiç
Sağ Yanak	2x	Komedon: 1	1-18: Hafif
Sol Yanak	2x	Papül: 2	19-30: Orta
Burun	1x	Püstül: 3	31-38: Şiddetli
Çene	1x	Nodül: 4	>39: Çok Şiddetli
Göğüs ve Sırt	3x	Global Skor	0. Ay: _____ 3. Ay: _____

Karaciğer Elastografi Değerleri:

0. Ay	
3. Ay	