

T.C

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA

İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN CD 3 (+), CD 4 (+) T HÜCRE

VE ICAM-1 ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. JALE YÜKSEK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. A. BURHAN AKSAKAL

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	37
BULGULAR	41
TARTIŞMA	61
SONUÇLAR	72
ÖZET	75
SUMMARY	76
KAYNAKLAR	77

GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), 12-24 yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır. Hayatı tehdit edici bir durum yaratmasa da fiziksel ve psikolojik etkileriyle sosyal fobi ve depresyona yol açabilmektedir (59).

AV lezyonlarının gelişiminde sebum sekresyon artışının, pilosebace kanalda keratinizasyon artışının, folliküler bakteriyel kolonizasyonun ve özellikle inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (29,41,52,83). Kullanılan tedaviler bu faktörleri etkilemeye yönelik olmalıdır. Özellikle şiddetli olgularda skar oluşumunu önlemek amacıyla erken dönemde etkili sistemik tedavilerin kullanılması gereklidir.

İsotretinoin, A vitamini türevi retinoidlerden biri olup orta ve şiddetli AV olgularında 20 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Akne patogenezindeki major etyolojik faktörlerin tümüne karşı etki gösterebilen tek tedavi ajanıdır. İsotretinoin'in, sebum salınımını, komedon oluşumunu, deride propionibacterium acnes (p. acnes) kolonizasyonunu azaltması yanında özellikle anti-inflamatuvar etkinlik de gösterdiği bilinmesine rağmen bu etkilerini hangi mekanizma veya mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği net olarak açıklanamamaktadır (24,46).

Komedonlarda interlekin 1(IL 1) alfa proinflamatuvar sitokin seviyesinde önemli oranda yükseklik saptanması, bu sitokinin komedogenezi uyardığı ve dermise salınması ile inflamasyonun başlamasında rol oynadığı ileri sürülmektedir. Keratinositlerin ve sebositlerin IL 1 alfa sitokinini eksprese edebilmeleri ve T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilme özellikleri ile inflamasyonda rol oynadıkları düşünülmektedir (5,29,34,38,52,63,84). Erken dönem inflamatuvar akne lezyonlarında CD3 (+) ve CD4 (+) T hücreleri önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Bu lenfositik infiltratın, p. acnes'in kendisine veya hücre duvarındaki karbonhidratlara ya da keratin gibi follikül kanalının içerisindeki maddelere karşı

spesifik bir antijenik yanıt veya nonspesifik bir yanıt sonucu geliştiği düşünülmektedir (29,52,63,84). Ayrıca, inflamatuvar akne lezyonlarında dermis vasküler alanlarda vasküler interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) gibi vasküler inflamatuvar mediyatör düzeylerinde belirgin yükseklik saptanmıştır. Bu yüksekliğe vasküler endotelyal hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyaran başta IL 1 alfa olmak üzere IL 4, TNF alfa ve IFN gama inflamatuvar sitokinlerin neden oldukları ileri sürülmüştür (43,55).

Biz de çalışmamızda AV'de isotretinoin tedavisinin anti-inflamatuvar etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla, isotretinoinin bazı inflamasyon mediyatörleri (CD3 (+) T hücre, CD4 (+) T hücre, ICAM-1) üzerindeki etkisini immünohistokimyasal yöntem kullanarak incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Akne vulgaris (AV), pilosebase birimin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Komedonlar, papüller, püstüller, daha az sıklıkla nodüller ve kistler bazen de skar oluşumu ile karakterizedir (25,52,83).

AV, genellikle adolesan çağda başlar. Ancak yenidoğan ve erişkin dönemlerde de görülebilir (81). 16-17 yaş erkeklerin %95-100'ünü, bayanların %83-85'ini etkiler. 20'li yaşların ortalarından sonra kendini sınırlamasına rağmen 40 yaşındaki erkeklerin %1'inde, bayanların %5'inde akne lezyonları görülebilmektedir (12,15,68). Aknenin neden kendiliğinden düzeldiği veya neden kadınlarda daha dirençli olduğu bilinmemektedir.

AV'de ailesel yatkınlık görülebilmektedir. Ancak henüz genetik geçiş şekli belli değildir. Bazı araştırmacılar, XYY genotipi ile şiddetli akne birlikteliği bildirmişlerdir. Ayrıca nodülökistik akne beyaz erkeklerde, siyahlara göre daha fazla görülebilmektedir (82). AV oluşumunda genetik faktörlerin, çevresel faktörlerin de katkısıyla etkili olduğu kabul edilmektedir (3,44).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

AV'de esas hedef olan doku, pilosebase follikül; geniş multiasiner sebase bezler, rudimanter bir kıl ve üst kısmında akroinfundibulum ile dermal kısmında infrainfundibulumun olduğu bir folliküler kanaldan oluşur.

AV'in temel nedeni bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Patogenezinde 4 faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar; anormal folliküler keratinizasyon, sebum üretimindeki artış, mikrobiyal kolonizasyon ve inflamasyondur (29,41,52,83).

ANORMAL FOLLİKÜLER KERATİNİZASYON

Anormal folliküler keratinizasyonun AV oluşumunda saptanan ilk değişiklik olduğu düşünülmektedir. Duktal keratinositlerde hiperproliferasyon, keratinositler arasında adezyon artışı veya bu iki olayın birlikte gerçekleşmesi ile geliştiği sanılmaktadır (17).

Komedogenez, pilosebace kanalda keratinositlerin birikmesi sonucu gerçekleşir. Komedogenez sırasında ilk değişiklikler, folliküler infundibulumun alt kısmında meydana gelir ; kornifiye tabaka kalınlaşır, yoğun hücre membranlı kompakt hücrelerin oluşturduğu çok sayıda lamella halini alır. Kornifiye tabakada hücre içi lipid inklüzyonları bulunur. Lameller granüllerin miktarı ve tonofilamanlar azalırken, keratohiyalin granüllerin miktarı ve hacmi artar. Tüm bu değişiklikler sonucu AV'in gözle görülmeyen ve prekürsör lezyonları olarak kabul edilen mikrokomedonlar oluşur. Mikrokomedonlardan, komedonlar ve aknenin inflamatuvar lezyonları gelişebilir (16).

Yapılan çalışmalarda, mikrokomedon ve komedonlarda follikül duvarındaki bazal keratinositlerde Ki 67(aktif hücrelerden eksprese edilen nükleer mediyatör), keratin 6, 16 (keratinositlerin hiperproliferasyon ve anormal differansiyasyon mediyatörleri) düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır (17,18).

Folliküler hiperkeratinizasyondaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Lokal sitokinlerin, sebum yapısındaki değişikliklerin, duktal bakterilerin ve androjenlerin rolü üzerinde durulmaktadır (18).

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuvar sitokin olan IL 1 alfanın, folliküler keratinositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. Ayrıca akne hastalarında, akne lezyonu içermeyen normal görünümlü deride ve komedonlarda IL 1 alfa seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır. IL 1 alfanın özellikle infundibulum alt kısmındaki hiperkeratinizasyon

ve deskuamasyon azalmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. IL 1 alfanın, IL 1 alfa reseptörleri ile veya bazı büyüme faktörlerinin (vasküler endotelial büyüme faktörü gibi) salınımını uyararak doğrudan infundibular keratinositleri etkilediği düşünülmektedir (5,34,38).

AV hastalarında, sebumdaki linoleik asit seviyesinin düşük olmasının, folliküler epitelyum hücrelerinde anormal differansiyasyonu tetiklediği ve böylece de folliküler hiperkeratinizasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (22,93). Hastaların sebumunda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitin artması sonucu da folliküler hiperkeratinizasyonun tetiklenebileceği gösterilmiştir (22,62). Sebum üretimindeki ve içeriğindeki değişikliklerin, infundibular keratinositlerde irritasyon sonucu IL 1 salınımını artırarak komedogenezi uyardığı düşünülmektedir (79).

Erken komedonların %30'unda bakteri saptanmamış olması, folliküler keratinizasyonun erken dönem değişikliklerinde mikrobiyal kolonizasyonun gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir (57). Fakat antibakteriyel tedavi ile komedon sayısında azalma olması mikroorganizmaların özellikle *p. acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynadığını düşündürmektedir (27). *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL 1 alfa üretimini uyardığı gösterilmiştir (33). *P. acnes*'in IL 1 alfa üzerinden folliküler keratinizasyonda rol oynadığı da iddia edilmektedir (29,52). Ayrıca *p. acnes*, hücre dışı lipaz üretmek suretiyle sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşturup komedogenezde etkili olabilmektedir (29). Antibakteriyel tedavinin, *p. acnes*'i azaltarak mı yoksa başka bir mekanizma üzerinden mi komedon sayısını azalttığı net olarak bilinmemektedir. Jeremy ve arkadaşları, antibakteriyel tedavinin, komedonlarda follikül çevresinde saptanmış olan CD3 (+), CD4 (+) T hücreler, makrofajlar gibi inflamatuvar hücreleri baskılayarak komedon sayısında azalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (43).

Antiandrojen tedavi ile komedon sayısında azalma olması, androjenlerin komedogenezde rol oynadığını düşündürmektedir. Pilosebase birimin farklı bölgelerinde farklı 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi vardır. 5 alfa redüktaz enzim aktivitesinin infundibulumun alt kısmındaki keratinositlerde artmış olduğu ve bunun da androjen kapasitesini artırarak folliküler hiperkeratinizasyona neden olabileceği düşünülmektedir (75,80).

Keratinositler arasındaki adezyon artışını hangi mekanizmanın tetiklediği net olarak bilinmemektedir. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma vardır. Desmozomların adezyon artışından sorumlu olmadığı düşünülmektedir (50).

Anormal folliküler keratinizasyon sonucu gelişen komedonlar, kendiliğinden düzelebilecekleri gibi inflamatuvar akne lezyonlarına da dönüşebilirler. Komedonların kendiliğinden nasıl düzeldiği net olarak açıklanamamıştır fakat komedonal siklus üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Buna göre kıl folliküllerinde olduğu gibi normal pilosebase follikülün ve komedonların siklik büyüme gösterdiği iddia edilmektedir (komedonal siklus hipotezi) . Siklus süresinin birkaç gün veya birkaç hafta olduğu ve normal follikül siklusu ile komedonal siklusun birbiriyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bazı çevresel uyarıların etkisi ile normal bir follikül komedonal siklusa girebileceği gibi, komedonların da normal follikül siklusa girerek kendiliğinden düzelme gösterebileceği ileri sürülmektedir (16,18,29).

SEBUM ÜRETİMİNDE ARTIŞ

Sebum üretiminde artış ile akne şiddeti arasında yakın ilişki vardır (58).

Sebum, trigliseritler, mono ve digliseridler, yağ asitleri, skualen, balmumu esterleri ve diol esterlerinden oluşur (58). Sebum artışı, komedojenik, iritan, inflamatuvar etki göstermekle birlikte lipidden zengin, anaerob ortam dolayısıyla p. acnes proliferasyonu için

uygun zemin hazırlar (3,29). Özellikle serbest yağ asitlerinin güçlü komedojenik özellik gösterdiği, irritasyona neden olabileceği, polimorf nüveli lökositler ve monositler üzerinde kemotaktik etki göstererek inflamasyonda rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır (83). Deri yüzeyindeki serbest yağ asitlerinin %95'i mikrobiyal lipazın trigliseridi hidrolize etmesi sonucu geliştiği bilinmesine rağmen insan sebositleri bakteri varlığı olmadan da serbest yağ asiti üretebilmektedir (83,98,99).

AV'li hastaların sebumlarında linoleik asit miktarı azalmıştır, bu azalma sebum üretimindeki artış ile ters orantılıdır (74).

Sebase bezlerin aktivitesi androjenik hormonların kontrolü altındadır. Sebum üretimindeki yükseklik, yüksek düzeyde androjen üretimi veya seks hormon bağlayıcı globülin eksikliği sonucu gelişmektedir. Fakat AV'li hastaların büyük kısmında androjen düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda, son organ aşırı duyarlılığı (normal seviyedeki androjen düzeylerine karşı sebase bezlerin aşırı duyarlılık göstermesi) ile sebum artışının gerçekleştiği düşünülmektedir (30,58,94).

Androjenlerin sebum üretimini uyardığına dair klinik kanıtlar şunlardır (30,94) :

- 1) Puberte öncesi dönemde erken akne gelişimi ile DHEAS (dehidroepiandrostenodion sülfat)'ın serum seviyesindeki artış arasında ilişki vardır.
- 2) Androjen reseptör fonksiyonu olmayanlarda (androjen duyarsız kişilerde) sebum üretilmediği ve akne gelişmediği saptanmıştır.
- 3) Adrenal bezde veya overde androjen üreten tümör varlığının, akne gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- 4) Testosteron ve DHEAS'ın sistemik uygulanmasının sebase bezin boyutunu ve sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir.
- 5) Şiddetli akne ile yüksek serum androjen seviyesi arasında ilişki bulunmuştur.

Androjenlerin, sebase bez üzerindeki etkilerini açıklayan hücresel ve moleküler mekanizmalar net olarak aydınlatılamamıştır. Fakat nükleer androjen reseptörleri ile androjenler birlikte androjen-reseptör kompleksi oluşturarak sebase bez hücrelerinin DNA'sındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri düşünülmektedir. Sebase bez bazal tabakasında ve kıl follikülünün dış kök kılıfı keratinositlerinde, androjen reseptörleri saptanmıştır. Ayrıca androjenlerin, peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR) ile etkileşerek lipogenezi artırdıkları düşünülmektedir (94).

Östrojenlerin, büyüme hormonunun, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in, melanokortinlerin de lipogenez üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (94).

Şiddetli ve ani başlangıç gösteren, özellikle 40 yaş üzeri AV'li bayan hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Hirsutizm, menstrüel düzensizlik, cushingoid özellikler, libido artışı, seste kalınlaşma, akantozis nigricans ve androgenetik alopesi hiperandrojenizm bulgularıdır. Hiperandrojenizme neden olan durumlar arasında; polikistik over sendromu, androjen metabolizmasını etkileyecek düzeydeki karaciğer hastalıkları, hipofiz-adrenal ve/veya hipofiz-gonadal aksın fonksiyonel bozuklukları veya tümörleri ile testosteron ve testosteron türevleri, anabolik steroidler, kortikosteroidler, gonadotropinler ve ACTH gibi ilaçların kullanımı sayılabilir(2, 94).

Sebum üretimindeki artışın tek başına akne gelişiminde yeterli olmadığı düşünülmektedir. Her hiperandrojenizm bulgusu olan kişide akne gelişmediği ve aknesi kendiliğinden gerileyenlerde sebum üretiminin yüksek kalabildiği saptanmıştır (30).

MİKROBİYAL KOLONİZASYON

AV, enfeksiyöz bir hastalık olmamasına rağmen, antibakteriyel tedavilerle akne lezyonlarında azalma olması, etyolojide mikroorganizmaların da rol oynayabildiğini düşündürmektedir (13,25). Folliküler mikroflorayı oluşturan ve AV’de rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; p. acnes, staphylococcus epidermidis ve pityrosporum ovale’dir. Akneli hastalardan ayrıca p. granulosum, p. avidum da izole edilmiştir (56,67,86). P. acnes’i baskılayabilen antibiyotiklerle klinik düzelme görülmesi ve p. acnes direnci ile klinik başarısızlık arasında ilişki saptanması, akne de rol oynayan en önemli mikroorganizmanın p. acnes olduğunu düşündürmektedir (13,67).

Yapılan çalışmalarda, normal bireylerle karşılaştırıldığında şiddetli akne kliniği olan hastalarda, p. acnes’e karşı duyarlılık artışı ve immünolojik cevapta anormallik saptanmıştır (11,37,40,64). Şiddetli aknesi olanlarda, p. acnes’e karşı yüksek titrede Ig G antikorlarının saptanması, bu mikroorganizmaya karşı humoral immünite artışını göstermektedir (11, 37). Yine şiddetli aknesi olan hastaların bir kısmında, muhtemelen geç dönemde, p. acnes’e karşı konağın immünitesiyle ilişkili olarak ortaya çıkan hücresel immünitede artış da belirlenmiştir (37,48).

Deri yüzeyindeki ve folliküler kanaldaki p. acnes sayısı ile akne şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır (10,13,60).

P. acnes’in akne lezyonlarının gelişmesinde mutlak gerekli olmadığı, eğer lezyonlarda mevcut ise inflamasyonu şiddetlendirmede rol oynayabileceği düşünülmektedir(56).

P. acnes, hücre dışı enzimler olan fosfataz, hyaluronidaz, proteaz, neurominidaz üreterek folliküler epitelin geçirgenliğini artırıp doku hasarına neden olmaktadır. Ayrıca keratinositleri uyararak granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), TNF alfa,

IL1, IL8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinler, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler için kemotaktik özellik göstermektedir. P. acnes'in, kendi ürettiği bir porfirin olan koproporfirin 3'ün inflamatuvar akne lezyonlarında yüksek saptanması, p.acnes'in keratinositlerde IL 8 üretimini koproporfirin 3 üzerinden uyardığı düşüncesini akla getirmiştir. Ayrıca p. acnes'in, insan keratinositlerinden eksprese edildiği gösterilmiş olan ve konağın bakteriler, parazitler, mantarlara karşı savunmasında rol oynayan Toll like reseptör 2 ve 4 (TLR 2 ve 4) üzerinden monosit ve makrofajları uyarak IL 1, IL 8, TNF alfa sitokinlerinin üretimine neden olduğu gösterilmiştir. Bundan başka p. acnes, sağlam follikül duvarından diffüze olabilen düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörleri üreterek, klasik ve alternatif yolla kompleman aktivasyonu yaparak polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisinde rol oynamaktadır (11,25,29,37,49,71,86).

İNFLAMASYON

İnflamasyonun akne etyopatogenezinde önemli rolü vardır. AV'deki inflamasyon, erken ve geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşur. İnflamatuvar akne lezyonları ile yapılan çalışmalarda, erken dönem inflamasyonda, ilk olarak perivasküler alanda, daha sonra da periduktal ve duktal alanda lenfoid infiltrasyonda, geç dönem inflamasyonda ise nötrofillerden oluşan infiltrasyonda artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilk 6 saatlik papüller gibi erken dönem inflamatuvar akne lezyonları ile yapılan çalışmalarda, lenfositik infiltratta, CD3 (+) ve CD4 (+) T hücrelerin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aknenin inflamasyon başlangıcında özellikle CD4 (+) T hücrelerin rol oynadığı düşünülmektedir. Erken dönem inflamasyonda görülen bu lenfositik infiltratın, spesifik bir antijenik yanıt mı, yoksa nonspesifik bir yanıt sonucu mu geliştiği net olarak bilinmemektedir. Fakat, erken dönemde nötrofillerin yokluğu ve CD4 (+) T hücrelerinin yüksek olması, spesifik bir yanıt olabileceğini

akla getirmektedir. *P. acnes*'in kendisinin veya hücre duvarındaki karbonhidratların, ya da keratin gibi follikül kanalının içerisindeki maddelerin spesifik antijenik yanıt oluşturabileceği ihtimali üzerinde durulmaktadır. Sonuç olarak, ağırlıkta olan görüş lenfositik infiltratın spesifik antijene karşı gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı olabileceği yönündedir (18,25,37,43,55,64).

Geç inflamasyon döneminde, *p.acnes* TNF alfa, IL-1 beta, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır, bu sitokinler nötrofillere karşı kemotaktik özellik gösterirler. Follikül lümenine geçen polimorf nüveli lökositler, bakterileri fagosit eder ve follikül duvar bütünlüğünü bozan hidrolitik enzimler salarlar. Bunun sonucunda follikül içeriği dermise geçerek inflamasyona neden olur (1,7,29,64,83,86).

Aknedeki inflamasyonu başlatan mekanizma net olarak açıklanamamıştır. İnflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositlerdir. Sebositlerin IL 1 alfa inflamatuvar sitokinini eksprese edebildikleri ve bakteriyel kolonizasyona ihtiyaç duymadan serbest yağ asiti üretebildikleri gösterilmiştir. Bu nedenle sebositlerin IL 1 alfa ve serbest yağ asitleri üzerinden inflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Sebositler, T lenfositlere antijen sunarak onları aktive de edebilmektedirler. Sebositlerin ayrıca TLR 2 eksprese edebildikleri ve *p. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda da görev yaptıkları düşünülmektedir. Keratinositlerin TLR 2 ve 4 ekspresyonu sonucunda proinflamatuvar sitokinleri uyarak inflamasyona neden oldukları gösterilmiştir. Keratinositlerin önemli ölçüde IL 1 alfa inflamatuvar sitokin içerdikleri saptanmıştır. Sebositler gibi keratinositler de T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilirler. Ayrıca keratinositlerin, beta defensinler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev yaptıkları gösterilmiştir (29,52,63,84).

Son yıllarda, akne inflamasyonunda vasküler inflamatuvar mediyatörler olan vasküler interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve E-Selektin'in önemli rol oynadıkları üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inflamatuvar akne lezyonlarında özellikle dermisteki vasküler alanlarda belirgin olmak üzere ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin ekspresyonlarında yükseklik saptanmıştır. Bu vasküler inflamatuvar mediyatörlerin inflamatuvar akne lezyonlarında yüksek saptanması, akne etyopatogenezinde anjiyogenik olayların da rol oynadığını düşündürmektedir. Başta IL 1 alfa olmak üzere IL 4, TNF alfa, IFN gama gibi inflamatuvar sitokinlerin, vasküler endotelyal hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyararak bu mediyatörlerin yükselmesine neden oldukları ileri sürülmektedir (43,55).

Bir proinflamatuvar mediyatör olan lökotrien B4 (LT B4)'ün akne inflamasyonunda rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Bir çalışmada inflamatuvar aknesi olan hastalara spesifik lipooksijenaz inhibitörleri uygulanarak inflamatuvar lezyonlarda belirgin azalma elde edilmiştir. Devamında hastaların total lipid ve serbest yağ asitleri düzeylerinde de azalma saptanmış ve böylece LT B4'ün lipidler üzerinden etki göstererek inflamasyonda rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. LT B4'ün PPAR alfa için doğal ligand olması ve bu reseptör aracılığı ile sebase bezdeki lipogenezi düzenleyebileceği görüşleri de bu iddiayı desteklemektedir (52,95,96).

Akneli hastaların sebumunda linoleik asit eksikliği sonucu epidermal bariyer fonksiyonu bozulur, inflamatuvar mediyatörlerin geçirgenliği artar ve böylece inflamasyon şiddetlenir. Ayrıca linoleik asit eksikliğinde, nötrofillerden reaktif oksijen türlerinin üretilmesi engellenemediği için de inflamasyonda alevlenme olur (7,29,52).

Antimikrobiyal peptitler olan defensinlerin, akne inflamasyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Katyonik peptit olan defensinlerin alfa ve beta olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Alfa defensinler, nötrofillerin granüllerinde ve bağırsağın Paneth hücrelerinde

saptanırken, beta defensinlerin çeşitli epitellerden üretildikleri tespit edilmiştir. Beta defensinlerin 1,2,3 olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inflamatuvar akne lezyonlarında özellikle mikrobiyal kolonizasyonun yoğun olduğu bölgeler olan pilosebace kanal ve çevresinde, dış kök kılıfı distalinde human beta defensin 1 ve 2 (hBD 1ve 2)'nin ekspresyonlarında belirgin yükseklik olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hBD 1 ve 2'nin pilosebace birimi mikroorganizmalara karşı korumada anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. Keratinositlerin önemli miktarda beta defensin içerdiği ve beta defensinlerin mikroorganizmayı doğrudan öldürücü etkisi yanında makrofajlar, lenfositler, dendritik hücelere karşı kemotaktik özellik göstererek immün sistemi düzenleyici fonksiyonları olduğu da saptanmıştır. Akne lezyonlarında beta defensinlerin artışına neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. IL 1, TNF alfa, bakteriyel lipopolisakkaritler gibi inflamatuvar sitokinlerin beta defenslerin ekspresyonunu uyardıklarına dair klinik kanıtlar elde edilmesi üzerine defensin artışının perilezyonal infiltrata karşı gelişen bir yanıt olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır (13,63,67).

Yine nötrofillerin ürettiği reaktif oksijen türlerinin de follikül duvarında hasara yol açarak akne inflamasyonunda rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (7,84).

AKNEDE ROL OYNAYAN DİĞER FAKTÖRLER

1. Premenstrüel Alevlenme

Kadınların yaklaşık %70'i premenstrüel dönemde lezyonlarının arttığından yakınırılar. Bu dönemde sebum üretiminde artış olmadığı gösterilmiştir(24,76). Pilosebace epitelin su içeriğinin artması sonucu follikülün tıkanmasının, bu alevlenmeye neden olduğu düşünülmektedir (2,24).

2. Diyet

AV'li hastaların bir kısmı çikolata, tatlılar, süt ve yağlı yiyeceklerin, lezyonlarında alevlenmeye neden olduklarını belirtse de, yapılan çalışmalarda diyet ile akne arasında net bir ilişki saptanamamıştır. Buna rağmen akneli hastalara lezyonlarını artırdıklarını düşündükleri yiyecekleri diyetlerinden çıkarmaları önerilmelidir (82,91).

3. Hiperhidroz

AV hastalarının %15'i terleme sonrası lezyonlarında alevlenme belirtmektedirler. Terleme, sıcak ve nemli ortam folliküler tıkanmaya yol açarak akne lezyonlarını artırabilmektedir (2,38,44,83).

4. Stres

Stres, AV'yi şiddetlendirebilir. Stresin hipotalamus aracılığı ile hipofiz bezinden salınan hormonlar üzerinden sebase bezi etkileyebileceği, ayrıca periferik sinirlerden substance P salınımını artırarak lipogenez üzerinde uyarıcı etki göstererek akne alevlenme yapabileceği düşünülmektedir (3,24,44,83,84).

5. İlaçlar

Androjenik hormonlar, kortikosteroidler, ACTH, halojenler (brom,klor,iyot), difenilhidantoin, barbitüratlar, lityum, izoniazid, siklosporin, etionamid, etambutol akneiform döküntüye neden olabilen ilaçlardır (3,88).

6. Travma

Akneyi kötüleştirebilen dış faktörlerden birisidir. Kask giyen sporcularda, ellerini yanaklarına dayayıp uyuyanlarda, abrazyiv deri temizleyicisi kullananlarda akne oluşabilir (3,82,88).

7. Kozmetikler ve Nemlendiriciler (3,82,88).

KLİNİK ÖZELLİKLER

AV esas olarak yüz bölgesinde yerleşir. Daha az olmakla birlikte sırt, göğüs ve omuzları da tutabilir(82,83).

AV lezyonları polimorfizm gösterir. Lezyonlar; noninflamatuvar (mikrokomedon ve komedon) ve inflamatuvar (papül, püstül, nodül, kist) olarak ikiye ayrılırlar (46,52,72,82,83).

Noninflamatuvar lezyonlar: Mikrokomedonlar, normal görünümlü deride, en erken gelişen, aknenin öncü lezyonları olarak kabul edilmektedirler. Mikrokomedonlardan açık ve kapalı komedonlar gelişmektedir. Genişlemiş, tıkaçlı follikül kapalı komedonu oluşturur. İyi aydınlatma altında ve hafifçe derinin gerilmesiyle görülebilen 1-2 mm boyutlarında soluk, sert papüllerdir. Klinik olarak görünen orifisleri yoktur. İnflamatuvar lezyonların potansiyel öncülleri olarak kabul edilirler. Melanin nedeniyle koyu pigmentli komedonal içerik folliküler orifisin genişliğinin artması sonucu deri yüzeyine porlar şeklinde açılarak açık komedonu oluşturur (52,82,83).

İnflamatuvar lezyonlar: Komedonun dermise açılması ile oluşurlar. Püstüller, pürülan ve yüzeysel dermal infiltrat içerirler ve birkaç gün içinde skar bırakmadan iyileşirler. Papüller, derin dermal inflamatuvar reaksiyon sonucu oluşurlar. İyileşmeleri uzun zaman alır ve bazen skar bırakarak iyileşirler. Nodüller ve kistler akne vulgarisin en ağır lezyonlarıdır ve şiddetli skara neden olabilirler (2,46,82,83).

AV’de büyük nodüller kist olarak adlandırılırlar. Fakat AV’de gerçek kist nadirdir. Yanlış bir tanımlama olarak şiddetli inflamatuvar akne için “ Nodülökistik Akne” terimi kullanılmaktadır (82).

AV’de atrofik ve hipertrofik skar görülebilir. Lezyonlar iyileşirken eritemli ve hiperpigmente maküller geliştirebilirler (24).

Seboreik dermatit sıklıkla akne ile birliktelik gösterir. Ancak iki hastalık arasında bir bağ kurulamamıştır (82).

Akne şiddetini tespit etmek amacıyla pek çok derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu amaçla lezyonların sayılması veya fotoğraflanması gibi değişik yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Tüm akne lezyonlarının gözle görülememesi nedeniyle fotoğraflamanın lezyonların ayırımını net olarak yapamadığı görüşü hakimdir. Akne derecelendirmesinde, baskın olan lezyonun gözlenmesi, inflamasyon olup olmaması ve etkilenen alan genişliğinin tahmini gibi özelliklere dikkat edilmesi gereklidir (89).

1982’de Allen ve Smith tarafından oluşturulan ve “Allen-Smith Skalası” olarak bilinen sayısal derecelendirme sistemi, AV’i şiddetine göre sınıflandıran ve tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemdir (2,3).

Allen-Smith Skalası:

Grade 0: Yalnızca dikkatli incelemede birkaç komedon ve papül vardır.

Grade 2: Yüzün yaklaşık 1/4’ü tutulmuştur. Sıklıkla küçük papül ve komedonlar görülür.

Nadiren püstül ve büyük papüller de olabilir.

Grade 4: Yüzün yaklaşık 1/2’si tutulmuştur. Küçük papüller, büyük veya küçük

komedonlar, ayrıca nadir püstül ve büyük papüller vardır.

Grade 6: Yüzün 3/4’ü papül ve büyük, açık komedonlarla kaplıdır. Çok sayıda püstül

bulunur.

Grade 8: Lezyonlar tüm yüzü kaplamıştır ve çoğunluğu inflamatuvarıdır.

Diğer Akne Tipleri

Akne adı altında incelenen birçok klinik tablo mevcuttur (82).

Akne Konglobata

Aknenin ileri derecede inflamatuvar bir şeklidir. Komedonlar, nodüller, kistler, drene olan sinüsler şeklinde görülür. Aşırı skarlı iyileşme gösterir. Nadir görülen bir akne formudur ve genellikle erişkin dönemde başlar (82).

Akne Fulminans

“Akut febril ülseratif akne” olarak da isimlendirilir. Sırtta ve gövdede ani başlayan, inflamatuvar, yaygın, hassas lezyonlar hızlıca ülserleşir. İyileşme skar ile sonuçlanır. Yüz genelde korunmuştur. 13-19 yaş erkeklerde daha sık görülür. Ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, poliatralji, lökositoz gibi sistemik bulgular eşlik eder. Tedavide sistemik steroidler ve antibiyotikler kullanılır (3,82).

Neonatal ve İnfantil Akne

Neonatal akne, yenidoğan ve erken infantal dönemde, kapalı komedonların ağırlıklı olduğu akne lezyonları şeklindedir. 1-3 ay içinde kendiliğinden geriler. Maternal ve hiperaktif neonatal adrenal bez kaynaklı androjenlerin sebace bezleri uyarmasının etyolojide rolü olduğu düşünülmektedir.

İnfantil akne ise geç infantal dönemde ortaya çıkar. Lezyonlar sayıca fazla ve daha dirençlidir. İnfantil akneye, gonadlardan erken androjen salınımının yol açtığı ileri sürülmektedir (2,44).

Kontakt Akne

Bitkisel ve madeni yağlar, lanolin, vazelin, oleik asit ve benzeri komedojenik ajanlar akneye yatkın kişilerde komedon oluşumunu başlatabilir. Pomad aknesi, yağlı saç preparatlarının alın ve yanaklarda kapalı komedon grupları oluşturması sonucu gelişen ve daha sıklıkla siyahlarda görülen bir kontakt akne şeklidir. Mesleki akne, petrol, madeni yağ ve katran gibi endüstriyel maddelerin yüz ve gövdede akneiform erüpsiyonlara neden olduğu bir kontakt akne tipidir. Klor aknesi, mesleki bir aknedir ve toksik klorlu hidrokarbonlara maruz kalma sonucu oluşur (2,3,82).

Akne Ekskoriye

Genç kadınlarda daha fazla görülen, sıklıkla psikojenik bir durumdur. Hastanın akne lezyonlarını sıkması veya koparması ile oluşur. Primer akne lezyonundan çok ekskoriyasyonlar görülür (2,82).

İlaç Aknesi

Halojen içeren sedatifler ve ekspektoranlar, fenitoin, lityum, izoniazid, etionamid, rifampisin, azotipurin ve siklosporin akneiform döküntüye neden olabilmektedir (3,82,88). *Steroid aknesi:* Gövde, omuz ve kollarda, eritemli papül ve püstüllerden oluşan monomorfik bir akneiform erüpsiyondur. Sistemik steroid tedavisinde genellikle ilk 1-2 hafta içinde ortaya çıkabilir. Güçlü topikal steroidler de steroid aknesi oluşturabilirler (44,82).

KOMPLİKASYONLAR

Orta ve daha sık olarak şiddetli akne olgularında skarlaşma olabilir. Aknede en sık görülen skar tipi atrofik skardır, burada zımbayla delinmiş gibi görüntü oluşturan çukurcuklar vardır. Hipertrofik skarlaşma daha seyrek ve zamanla iyileşme eğilimindedir. Skarlar çoğunlukla sırt ve omuzlarda görülür. Ayrıca kapalı komedon izlenimi veren küçük, yumuşak papüler skarlar da oluşabilir. Bunlar perifoliküler elastik doku harabiyetine bağlı gelişen anetodermal cepleşmelerdir (2,3,32).

Yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar oldukça nadir görülen akne komplikasyonlarıdır (2,24,82).

AV, özellikle şiddetli olgularda depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir (82).

LABORATUVAR BULGULARI

AV hastalarında rutin laboratuvar parametreleri belirgin değişiklik göstermemektedir. İnflamatuvar lezyonların belirgin olduğu olgularda bazen lökositoz ve akut faz reaktanlarında yükselme olabilir (2).

Anaerobik kültür yapıldığında sıklıkla p. acnes, daha az olarak da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilebilmektedir (56).

Şiddetli olgularda p. acnes'e karşı oluşan antikor seviyelerinde belirgin artış görülebilmektedir (11,37).

Şiddetli ve tedaviye dirençli, özellikle ileri yaşıta ortaya çıkan kadın hastalarda adrenal ve/veya over kaynaklı bozukluklar açısından menstrüel düzensizliğin ve hirsutismusun araştırılması, DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri ve LH/ FSH oranının değerlendirilmesi gereklidir (82).

AYIRICI TANI

AV nadiren başka hastalıklarla karışabilmektedir. Akne rozasea, akne aestivalis, perioral dermatit, follikülit, sifiliz, lupus miliaris disseminatus faciei, piyoderma fasiyale, sarkoidozun mikropapüler lezyonları, akne ekskoriye, Behçet hastalığı ve akneiform ilaç erüpsiyonları ile ayırımı yapılmalıdır (3,24,82).

Akne skarları; hidroa vaksiniforme, ulerythema ofirojenez, keloidal akne, porfiria kutanea tardanın neden olduğu skarlara benzeyebilir (24).

PATOLOJİ

Akne, sebace follikülden gelişir, primer lezyon komedondur. Komedon gelişimi follikül orta kısmından başlar, keratinöz materyalin birikmesi ile follikül duvarı incelir ve balonlaşır. Giderek daha fazla keratinöz materyalin birikmesi sonucu follikül duvarında incelme artar ve dilatasyon gerçekleşir. Aynı zamanda da sebace bezlerde atrofi başlar ve kötü differansiye epitelyal hücreler yerleşir. Olgunlaşmış komedonda ince bir duvar, az sayıda hücre vardır (12,82).

Açık komedonda, genişlemiş orifis vardır. Keratinöz materyal lamellar ve konsantrik tarzdadır. Kapalı komedonun açık komedondan farkı, keratinöz materyalin kompakt olmaması ve folliküler orifisin dar olmasıdır. Olgunlaşmış açık komedon, hasta tarafından travmatize edilmediği sürece inflamatuvar değişiklikler göstermez (12,82).

Kapalı komedonlar, inflamatuvar lezyon geliştirebilen ana lezyonlardır. Lipidin ödemli follikül duvarından dışarı taşması ve komşu dermiste hücrel reaksiyon geliştirmesi sonucu inflamasyonun başladığı düşünülmektedir. Follikül duvarında tam bir parçalanma gerçekleşirse komedonun tüm içeriği dermise geçer. Bu reaksiyon şiddetlidir ve dev hücreler sıklıkla gözlenir. İnflamatuvar infiltratta gram (+) difteroid olan p. acnes serbest olarak veya polimorfonükleer lökositler içinde saptanabilir. İnflamasyon şiddeti ve bölgesine bağlı olarak parçalanmış lezyonlar püstül veya nodül şeklinde görülebilirler (82).

Derinin kendini onarabilme özelliği nedeniyle inflamatuvar reaksiyon, epidermis veya deri eki yapılarının dış tarafından bir kapsülle çevrelenir. Eğer bu kapsül tam olarak oluşturulabilirse inflamatuvar infiltrat follikülde sınırlandırılır. Kapsül tam oluşturulamazsa parçalanma olur ve akne skarları gelişebilir (82).

TEDAVİ

Hastalığın şiddetli veya dirençli olması nedeni ile akne hastalarının %15-30'unun medikal tedaviye ihtiyaçları vardır (97). Tedavi seçiminde; aknenin süresi, lezyonların şiddeti, skarlaşmaya yatkınlık, deri tipi, daha önceki tedavilere verilen yanıt gibi faktörler önem taşımaktadır (30,47,59,97). Genellikle hafif olgularda topikal tedaviler, orta ve şiddetli olgularda topikal ve sistemik tedaviler birlikte kullanılmaktadır (26,59,97).

AV lezyonlarında iyileşmenin yavaş olacağı, belirgin yanıtın 3-5 ay içinde alınacağını hastaya açıklanması, hasta uyumu açısından önemlidir (56,97).

AV tedavisinde 4 temel amaç vardır :

- 1) Folliküler keratinizasyonu düzenlemek
- 2) Sebase bez aktivitesini baskılamak
- 3) Folliküler bakteri popülasyonunu azaltmak
- 4) Anti-inflamatuvar etki oluşturmak (30,87,97)

Akne tedavisinde kullanılan ajanlardan sadece isotretinoin bu dört temel amacı gerçekleştirebilmektedir (30,97).

TOPIKAL TEDAVİ

Topikal tedavi, hafif ve orta şiddetteki akne de tek başına veya sistemik ajanlarla kombine şekilde kullanılmaktadır (31,53,90). Topikal tedavinin sadece lezyona değil, yeni lezyon oluşumunu önlemek amacıyla etkilenen tüm alana uygulanması önerilmektedir (53,69).

Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler, folliküler epitelin deskuamasyonunu normale döndürür, varolan komedonları yumuşatarak atılımını sağlar. Mikrokomedonların oluşumunu önler. Retinoidler

sadece komedolitik etki göstermez, inflamatuvar hücre göçü, inflamatuvar mediyatör ve immün cevap üzerine etki ederek anti-inflamatuvar özellik de gösterebilirler. Bu nedenle topikal retinoidler, hem inflamatuvar lezyonları, hem de komedonları azaltır (30,31,47).

Retinoidler etkilerini nükleer reseptörler olan retinoik asit reseptör (RAR) ve retinoid X reseptör (RXR)'lere bağlanarak gösterirler. Bu reseptörler üzerinden hedef gen ekspresyonunu etkileyebilirler. Bu reseptörler alfa, beta, gama olmak üzere üç gruba ayrılır ve her biri retinoidlere farklı affinite gösterirler. Ayrıca retinoidler, bu reseptörler dışında interlökin 6'nın nükleer faktörü (NF-IL6), aktivatör protein 1 (AP-1) gibi diğer transkripsiyon faktörlerini azaltarak da gen ekspresyonu üzerinde etki gösterebilirler (31,53,69).

Günümüzde kullanılan topikal retinoidler; tretinoin (all-trans retinoik asit), isotretinoin (13-cis izomer), adapalen, tazaroten, retinaldehit, retinoil beta glukuronid'dir (30,31,53).

Tretinoin: İlk tanımlanan topikal retinoiddir. Hem komedonların hem de inflamatuvar akne lezyonlarının sayısını azaltır. Çalışmalarda 12 haftalık tedavi ile non-inflamatuvar lezyonlarda %32-81, inflamatuvar lezyonlarda %17-71 oranında azalma yaptığı tespit edilmiştir. Tretinoin'in, %0.025, %0.05, %0.1 krem, %0.01, %0.025 jel, %0.05 losyon formu vardır. Fotosensitizasyona neden olabileceği için gece uygulanması önerilir. Yan etkileri; lokal irritasyon, eritem, deskuamasyon, yanma ve kaşıntıdır. Ayrıca tedavi başlangıcında, 2-4 hafta içerisinde püstüler lezyonlarda alevlenme yapabilir. İritasyondan kaçınmak için düşük doz ile tedaviye başlanmalıdır (9,30,47,69).

İsotretinoin: %0.05 jel formu vardır. Lezyonların temizlenmesinde tretinoin ile benzer oranda etkilidir fakat daha az irritasyona neden olduğu saptanmıştır. Topikal isotretinoin, oral formu gibi sebum üretimini azaltıcı etki göstermez (30,39,47,53).

Adapalen: Üçüncü kuşak retinoiddir ve %0.1 krem, jel, losyon formu vardır. Tretinoin'den daha stabil ve lipofiliktir. Yüksek komedolitik etkisi yanında polimorfonükleer

granülositlerin, polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini baskılayarak, lipooksijenaz aktiviteyi ve TLR 2'yi azaltarak güçlü anti-inflamatuvar etki gösterir. Tretinoin ile benzer etki gücü olmasına rağmen daha az irritasyona neden olarak daha yüksek tolerabilite gösterir (9,19,30,47,53,90).

Tazaroten : %0.05, %0.1 krem ve jel formu olan üçüncü kuşak retinoiddir. Günde bir kez uygulama ile papüller ve açık komedonlar üzerinde tretinoinden daha üstün etki, kapalı komedonlar üzerinde tretinoine benzer etki gösterir. Adapalen ile kıyaslandığında, daha fazla oranda lokal irritasyon geliştirebileceği için daha düşük tolerabilite gösterir (30,31,53,69).

Retinaldehit : Hayvan çalışmalarında belirgin komedolitik etkisi olduğu saptanmıştır. Akneli hastalarda yapılan bir çalışmada %0.1 jel formu eritromisin ile kombine edilmiş ve 8 haftada komedon, mikrokomedon, papül ve püstüllerde belirgin azalma izlenmiştir. Ayrıca retinaldehit iyi tolere edilmiştir (30,31,53).

Retinoil beta glukuronid: %0.1 krem formu inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında tretinoin kadar etkili bulunmuş, ayrıca irritasyon ve diğer yan etkiler oldukça düşük oranda gözlenmiştir (31,53).

Orta şiddette inflamatuvar akne tedavisinde, topikal retinoidlerle topikal veya oral antibiyotiklerin birlikte kullanılmasının bu ajanların tek başına kullanılmasına kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca retinoidlerin, diğer ajanlarla birlikte kullanıldıklarında, bu ajanların folliküler kanal içine geçişlerini artırdıkları tespit edilmiştir (31,90).

Topikal retinoidlerin kullanımında teratojenite riski tam olarak dışlanamadığından gebelerde kullanılması önerilmemektedir (53).

Sonuç olarak, topikal retinoidler komedonal ve hafif, orta şiddetli papülopüstüler aknede ilk tercih olmalıdır. İnflamatuvar aknede antibiyotiklerle kombine edilmeleri önerilmektedir. Ayrıca aknenin idame tedavisinde topikal retinoidler idealdir (30,31).

Benzoyil Peroksit

Benzoyil peroksit, güçlü antimikrobiyal, düşük anti-inflamatuvar ve komedolitik etkiye sahiptir (53). Yüzeyel inflamatuvar lezyonlar üzerinde oldukça etkilidir. %1-10 konsantrasyonlarda değişen jel, krem, losyon ve sabun formu vardır. Jel formu daha stabildir, bu nedenle daha sık tercih edilir. Günde iki kez uygulanması önerilir (30).

Etkisini, sebase bezde benzoyil asite dönüşüp oksijen radikalleri oluşturması ve bu radikallerin p. acnes populasyonunu azaltması ile gerçekleştirir (2). Serbest yağ asitlerinin seviyesini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterir (30).

Antibiyotiklerin tersine benzoyil peroksit ile mikroorganizmalara karşı direnç bildirilmemiştir (30).

Benzoyil peroksitin eritromisin ve klindamisin ile birlikte hazırlanmış formları da bulunmaktadır. Benzoyil peroksitin tek başına kullanımına göre bu kombine formlar daha etkilidirler ve daha iyi tolere edilirler (26,30). Yan etkileri arasında, kutanöz irritasyon, deride kuruluk, saç ve kıyafetleri beyaza boyama bulunur (30,53).

Azelaik Asit

Azelaik asit, bir dikarboksilik asittir. Keratinizasyonu düzenler. Aerobik ve anaerobik bakterilerin çoğalmasını engeller. Ayrıca nötrofillerden üretilen superoksit radikallerini azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterir. Bu nedenle komedonal ve inflamatuvar akne lezyonlarında etkilidir (53,87).

%20 krem formu vardır, günde iki kez kullanımı önerilir. Eritem, kaşıntı, yanma hissi gibi yan etkiler gösterebilir. Azelaik asit ile bakteriyel direnç bildirilmemiştir (53,87).

Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler, inflamatuvar akne lezyonlarında etkilidirler. Folliküldeki ve deri yüzeyindeki p. acnes populasyonunu ve deri yüzeyindeki serbest yağ asit miktarını azaltırlar. Kemotaksisi baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterirler (53).

Akne tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler, eritromisin ve klindamisindir. Tetrasiklin diğerlerine göre daha az etkilidir bu nedenle daha az kullanılır (30).

Topikal antibiyotiklerin tek başına kullanımı, bakteriyel direnç gelişmesi nedeniyle önerilmemektedir. Eğer kullanılacaklarsa üç veya dört hafta gibi kısa süreli kullanımları önerilir. Topikal antibiyotiklerin benzoyil peroksit, azelaik asit, topikal retinoidlerle birlikte kullanılmaları bakterilere karşı direnç gelişimini azaltır ve tedavi etkinliklerini artırır (53).

Eritromisin: %2, %4 jel, %1 ve 2 losyon, %2 pomad formu vardır. Hamilelerde tercih edilebilir (53).

Klindamisin: %1 jel, solusyon, losyon formu vardır. Nadir de olsa psödomembranöz kolit geliştirebildiği bildirilmiştir (30,53).

Topikal antibiyotik kullanımında görülen yan etkiler; eritem, kaşıntı, kuruluk ve yanma hissidir. Genelde tüm yan etkiler hafiftir (30).

Diğer Topikal Tedaviler

Salisilik asit: Esas olarak keratolitik etkisi vardır. Hafif anti-inflamatuvar etkisi de vardır. Topikal retinoid ile birlikte komedonal akne de %1-5 konsantrasyonunda destek tedavisi olarak kullanılır (31,47).

SİSTEMİK TEDAVİLER

Oral Antibiyotikler

Oral antibiyotikler, orta ve şiddetli inflamatuvar akne de, topikal tedavilere yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, skara eğilimli akne de, topikal tedavilerin az etkili olduğu sırt, omuz ve gövdedeki akne lezyonlarında kullanılmaktadır (2,3,30,97).

Oral antibiyotikler, p. acnes sayısını azalttığı gibi, nötrofil kemotaksisini engelleyerek, makrofaj fonksiyonunu etkileyerek, sitokin üretimini ve serbest yağ asitlerini azaltarak anti-inflamatuvar etki de göstermektedir (56,82).

AV’de kullanılan oral antibiyotikler; tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin,minosiklin, limesiklin), eritromisin, azitromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfometoksazoldür (30,46,47, 97).

Oral antibiyotiklerin en fazla 4-6 ay kullanılmaları önerilmektedir. 6 aydan uzun kullanımlarında bakteriyel direnç gelişimi sık görülür. Direnç gelişimini engellemek için antibiyotik kürleri arasında 5-7 gün benzoyil peroksit kullanımı önerilmektedir. Eğer oral antibiyotik tedavisinin ilk 3-4 ayında etkili klinik düzelme görülmezse bakteriyel dirençten şüphelenilmelidir. Tedaviye yanıtızsızlık nedenlerinden biri de gram (-) follikülittir, normal floradaki enterobakter, klebsiella, proteus veya psödomonas suşlarının neden olduğu bir süperenfeksiyon durumudur (30,82,97).

Tetrasiklin: 1000mg/gün veya 500mg/gün dozunda tedaviye başlanır ve klinik düzelme görüldükten sonra 250mg/gün dozunda idame edilir (82). Emilimi yemeklerle azaldığı için yemekten bir saat önce alınmalıdır(97). Gebelerde ve iskelet sistemini etkilemesi, dişlerde renk değişikliği yapması nedeniyle 10 yaş altında kullanımı önerilmemektedir . Tetrasiklin, gastrointestinal ve vajinal florayı etkileyerek bulantı, diyare, vajinal kandidiyazise neden olabilir. Ayrıca nadir de olsa kafa içi basıncı artırma riski vardır bu nedenle sistemik retinoidlerle kullanımı önerilmez (97).

Doksisisiklin: İkinci jenerasyon tetrasiklidir. 100mg/gün veya 200mg/gün dozunda tedaviye başlanır ve klinik düzelmeden sonra 50mg/gün idame dozuna geçilir (97). Tetrasiklinden daha lipofiliktir, pilosebase birime daha hızlı geçer, tedavi etkisini daha hızlı gösterir. Tetrasiklin gibi fotosensitivite ve gastrointestinal yan etkiler geliştirme riski vardır (89). Yemekle birlikte alınabilir, emilimi etkilenmez (97).

Minosiklin: En lipofilik antibiyotiktir, pilosebase birimde yüksek yoğunluğa ulaşır. Etkinliği tetrasiklinden daha iyidir (97). 100mg/gün veya 200mg/gün bölünmüş dozda önerilir (82). Yan etkileri arasında; özellikle akne skarlarında görülebilen mavi-siyah renk değişikliği, baş

ağrısı, vertigo, allerjik ürtikeryal reaksiyonlar, sistemik lupus eritematoz benzeri sendrom, otoimmün hepatit, poliarteritis nodoza gibi otoimmün hastalıklar, pnömoni, pankreatit, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar yer almaktadır (35,46).

Limesiklin: 150mg/gün veya 300mg/gün dozunda önerilen yeni ikinci kuşak tetrasiklidir. Tedavi etkinliği minosikline benzer oranda saptanmıştır (30).

Eritromisin: Tetrasiklin ile eşit etkinliğe sahiptir, fakat tetrasiklinden daha fazla direnç geliştirir. Ayrıca gastrointestinal yan etkileri nedeniyle de kullanımı sınırlıdır (97). Gebelerde kullanılabilen bir antibiyotiktir. 1000mg/gün dozunda önerilmektedir (30).

Azitromisin: Genelde 500mg/gün dozunda haftada üç kez kullanımı önerilmektedir(46).

Klindamisin: Yüksek etkinlikte olmasına rağmen psödomembranöz enterokolit geliştirme riski nedeniyle kullanımı oldukça sınırlıdır (97).

Trimetoprim-Sülfametoksazol: Diğer antibiyotiklere dirençli AV'de ve gram (-) follikülitte tercih edilmektedir (97).

Oral Anti-inflamatuvar İlaçlar

Kortikosteroidler: Sistemik steroidler, şiddetli immünolojik reaksiyonları baskılamak için akne fulminansı, akne vulgarisin şiddetli inflamatuvar formunu, isotretinoin tedavisi sırasında ilk dört hafta içinde görülebilen lezyon alevlenmelerini önlemek veya tedavi etmek için kullanılmaktadır (97). 40-60mg prednizolon eşdeğeri dozda kullanılabilirler (2).

Sülfonlar: Dapson, şiddetli inflamatuvar akne vulgariste özellikle nekroz varlığında 50-100mg/ gün dozunda önerilmektedir (2).

Hormonal Tedavi

Hormonal tedavi; androjen reseptörlerini bloke eden ajanlar (spironolakton, siproteron asetat, flutamid), overlerden androjen üretimini önleyen ajanlar (gonadotropin releasing hormon agonistleri, oral kontraseptifler), adrenalenden androjen üretimini önleyen ajanlar (glukokortikoidler), 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve östrojenden oluşmaktadır (30,78).

Hormonal tedavi, pilosebace birimde androjenlerin etkilerini baskılayarak sebum yapımında azalmaya neden olur (97). Geç başlangıçlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve akne kliniğine hirsutizm, alopesi, menstrüel bozukluğun eşlik ettiği bayan hastalarda hormonal tedavi, seçenekler arasındadır (46). İmpotans ve jinekomasti gibi istenmeyen yan etkiler nedeniyle erkeklerde kullanılmamalıdır (2).

Östrojen: Gonadotropin salınımını baskılayarak overden androjen üretimini ve sebum yapımını engeller. Ayrıca karaciğerden SHBG sentezini uyarır. Yan etkileri nedeniyle düşük doz östrojen içeren oral kontraseptifler şeklinde verilir (30).

Siproteron asetat: 17 alfa hidroksiprogesteron türevidir (2). Doğrudan androjen reseptörlerini bloke eder. Genelde etinil östrodiol ile birlikte oral kontraseptif olarak verilir (78).

Spironolakton: Aldosteron antagonistidir (2). Androjen reseptör blokajı ile birlikte 5 alfa redüktaz enzimini de baskılayarak sebum üretimini azaltır. Düzensiz menstrüel kanama gibi yan etkileri olması nedeniyle oral kontraseptiflerle kombine kullanımı önerilmektedir (30,78).

Flutamid: Androjen reseptör blokajı yaparak seborrede ve akne lezyonlarını baskılamada etkili bulunmuştur, fakat yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (30).

Gonadotropin releasing hormon agonistleri: Hipofizden siklik FSH ve LH salınımını bloke ederek over kaynaklı androjen üretimini baskırlar. Nazal sprey ve enjektabil formları vardır. Pahalı olmaları ve yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır (30).

Oral kontraseptifler: Genelde östrojen ve progestin içerirler. Ovulasyonu baskılayarak over kaynaklı androjenleri azaltırlar. Günümüzde, oral kontraseptiflerdeki östrojen miktarı giderek azaltılarak östrojenin yan etkilerinden kaçınma yoluna gidilmiştir (46,47,78).

Glukokortikoidler: Düşük doz glukokortikoid, adrenal androjen üretimini bloke eder. Konjenital adrenal hiperplazide endikedirler. Prednizolon (2.5-5mg) veya dekzametazon (0.25-0.75mg) daha sık tercih edilir. Dekzametazonun adrenal baskılama gücü daha fazladır (30,47).

5 alfa redüktaz inhibitörleri: Spesifik 5 alfa redüktaz tip 1 inhibitörleri geliştirilmiştir. Bunların testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ederek sebum üretimini baskılayabildikleri düşünülmektedir (30,97).

Ketokonazol ve simetidin zayıf antiandrojen etki gösteren, hormon olmayan ve akne tedavisinde kullanılabilen antiandrojen ajanlardır.

Oral Retinoidler

Oral retinoidler, genel olarak A vitamini (Retinol) ve sentetik türevleri olarak tanımlanırlar. Retinoidler günümüz dermatolojisinde akne vulgarisin yanısıra keratinizasyon bozukluklarında, bazı deri tümörleri tedavisi ve profilaksisinde olmak üzere birçok endikasyonda kullanılmaktadırlar (2).

Üç grupta incelenirler:

Birinci kuşak retinoidler (Nonaromatik): Tretinoin ve isotretinoin

İkinci kuşak retinoidler (Monoaromatik): Etretinat, asitretin, motretinid

Üçüncü kuşak retinoidler (Poliaromatik): Arotinoid, aro-etil sülfon (2).

AV tedavisinde etkili olan retinoid, isotretinoin'dir.

İsotretinoin

İsotretinoin (13-cis retinoik asit)'in, 1979'da Peck ve arkadaşları tarafından özellikle şiddetli kistik akne için etkili olduğu gösterilmiştir (2). 1982'de FDA tarafından şiddetli nodüler akne için onay almıştır (28).

İsotretinoin, gastrointestinal kanaldan emildikten sonra karaciğere ulaşır ve burada retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturur. Bu kompleks kanda prealbümine, sebositlerde ise bağlayıcı proteinlere bağlanır ve hücre içinde hızlı bir şekilde all-trans retinoik asite dönüşür. Bu aktif metabolit, etkisini, nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanarak, sebositin gen ekspresyonunu etkileyerek gerçekleştirir (2,95).

İsotretinoin, şiddetli nodüler aknenin yanısıra topikal tedaviye yanıt vermeyen, fiziksel ve psikolojik skara neden olan orta ve şiddetli akne, geleneksel tedavilere dirençli inflamatuvar akne, nükse yatkın kronik akne, şiddetli sebore, gram (-) follikülit tedavisinde de kullanılmaktadır (30,46,47,97).

İsotretinoin, sebosit çoğalmasını ve farklılaşmasını engelleyerek sebace bezin boyutunu azaltır, sebum üretiminde %90 veya üzerinde azalma gerçekleştirir. Bundan dolayı da p. acnes çoğalmasını engeller. Folliküler keratinizasyonu normalleştirir ve yeni komedon oluşumunu engeller. Ayrıca anti-inflamatuvar etki de gösterir. Akne patogenezindeki tüm faktörler üzerine etkisi olan tek tedavi ajanıdır (30,46,56,95,97).

İsotretinoin tedavisinin aknedeki dozu 0.1-2.0mg/kg/gün arasında değişmesine rağmen 1.0mg/kg/gün üzerindeki dozlarda pek kullanılmamaktadır. İsotretinoin tedavisine, ilk ay akne lezyonlarında görülebilecek alevlenmeyi engellemek için 0.5mg/kg/gün dozuyla başlanması ve sonrasında dozun 1mg/kg/güne çıkılması önerilmektedir. Biyoyararlanımı artırmak için günlük doz ikiye bölünerek ve yemekle birlikte alınmalıdır. Tedavi sonrası nüksleri önlemek için kümülatif dozun 120-150mg/kg/güne ulaşması önemlidir (28,30,46,47,56,97).

İsotretinoin tedavisi ile inflamatuvar akne lezyonları, komedonlara kıyasla daha hızlı düzelme gösterir. Püstüler lezyonlar en erken düzelen inflamatuvar lezyonlardır. Yüz ve kollarındaki lezyonlar da, gövdeye kıyasla daha hızlı iyileşme göstermektedir (97). Tedavinin ilk ayında akne kliniğinde alevlenme görülebilmekte ve belirgin klinik düzelme tedavinin ikinci ayında olmaktadır (47). Şiddetli alevlenme durumunda 4-6 hafta süreyle 0.5-1.0mg/kg/gün dozunda prednizolon önerilmektedir (30,46,47).

Son zamanlarda, standart isotretinoin tedavisi sonrası hızlı nüks gösteren aknede, hafif veya orta şiddette aknesi olanlarda düşük doz (mikrodoz) isotretinoin tedavisi gündeme gelmiştir. Bu tedavi protokolünde isotretinoin, 0.1-0.5 mg/kg/gün doz aralığında ayda 1 hafta,

toplam 6 ay verilmektedir. Bu tedavi rejiminde başta mukokutanöz yan etkiler olmak üzere, trigliserit yüksekliği ve diğer yan etkiler düşük oranda izlenmektedir. Fakat en önemli dezavantajı tedavi sonrasında yüksek nüks oranları görülmesidir (30,46,47,66,77).

İsotretinoin tedavisi sonrası nüks ilk yılda sık görülürken, üç yıl sonrasında bu oran oldukça azalmaktadır (30). Geç başlangıçlı aknesi olan genç bayan hastalarda, gövdesinde akne lezyonu olanlarda, polikistik over sendromu gibi endokrin bozukluğu olan bayan hastalarda nüks sık görülen bir durumdur (30,46,47). İsotretinoin tedavisi sonrasında idame tedavi olarak topikal retinoidlerin kullanılmasının mikrokomedon oluşumunu engelleyerek nüksü azaltabileceği düşünülmektedir (30).

İsotretinoin'in Yan Etkileri

İsotretinoin'in yan etkileri A vitamini fazlalığında görülenlerle benzerdir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür (82). Akut toksisitelerde esas olarak deri ve müköz membranlar etkilenirken, kronik toksisitelerde özellikle iskelet sistemi etkilenir (26,30,46,56).

Mukokutanöz Yan Etkiler

İsotretinoin tedavisinde en sık görülen yan etkiler deri ve müköz membranlardadır (30,46).

Dudaklarda kuruma, çatlama, deskuamasyon ve fissür gelişimi hemen hemen her hastada görülür. Mukozalarda görülen yan etkiler; ağızda ve burunda kuruluk, daha az olarak da burun kanamasıdır (30,97).

Kserozis, pruritus, eritem, deride atrofi, deride fragilite artışı, palmoplantar deskuamasyon, retinoid dermatiti, fotosensitivite ile ilişkili olarak yüzde eritem, herpes labiyalis, paronişi, onikoliz, tırnak distrofisi, alopesi, pyojenik granülom ve dermabrazyon veya lazer tedavisi ile tetiklenebilen keloid oluşumu görülebilen diğer kutanöz yan etkilerdir (8,65,73,85,92,97).

Yaygın görülen mukokutanöz yan etkiler nemlendirici, yumuşatıcı ajanlar, gerekirse topikal steroidlerle tolere edilebilir düzeye indirilebilir (30,97).

Oküler ve Nörolojik Yan Etkiler

İsotretinoin gözdeki Meibomian bezlerine etki göstererek sıklıkla blefarokonjunktivit ve göz kuruluğuna neden olur. Korneal opasite oluşumu ve gece görmede azalma diğer oküler yan etkilerdir (30,73).

Psödötümör serebri gelişmesi ve neden olduğu papilödem ciddi bir yan etkidir ve isotretinoin tedavisinin kesilmesini gerektirir. Görme bulanıklığı, diplopi, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlarla ortaya çıkar. İsotretinoin ile tetrasiklinin birlikte kullanımı, psödötümör serebri riskini artırdığı için önerilmemektedir (56,97).

Kas ve İskelet Sistemi Yan Etkileri

İsotretinoin tedavisi ile hastaların %16-51'inde miyalji ve kaslarda sertleşme görülmektedir. Serum kreatin kinaz yüksekliği ise %41'e varan oranlarda bildirilmiştir. İsotretinoin tedavisi sırasında aşırı egzersiz yapılması ile serumdaki kreatin kinaz yüksekliği tetiklenebilir. Yüksek seviyedeki kreatin kinazın da rabdomiyoliz gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle kas ağrısı veya zayıflığı gelişen, serumda kreatin kinaz yüksekliği saptanan hastalarda semptomlar geçene kadar isotretinoin dozunun düşülmesi veya kesilmesi önerilmektedir (54). Kemik toksisitesi, genel olarak uzun süre isotretinoin tedavisi alanlarda görülmektedir. Kemik üzerindeki toksisite A hipervitaminozundaki değişikliklere benzer şekilde hiperostosis, periostosis, demineralizasyon, uzun kemiklerde incelme, şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması şeklinde görülebilir (6,20,97).

İskelet sistemindeki değişiklikler genellikle uzun süreli, yüksek doz isotretinoin tedavisinde görülmekte ise de, genç erişkinlerde kısa süreli isotretinoin tedavisi ile anteriyor longitudinal ve spinal ligamentlerde hiperostosis gibi asemptomatik radyolojik değişikliklerin gelişebileceği bildirilmiştir (20).

Ayrıca isoretinoin, değişik eklemlerde artrit, artralji, sırt ağrısı, uzun dönemde osteoporoz yapabilmektedir (2).

Diğer yan etkilerden farklı olarak kemik üzerindeki yan etkileri, tedavi bitiminden sonra büyük oranda kalıcı olmakta ve birkaç yıl sonraki radyografilerde de görülebilmektedir (2).

Hepatotoksisite

İsotretinoin tedavisi ile genellikle hafif ve geri dönüşlü karaciğer enzim yüksekliği olmaktadır (28,46). Hafif ve orta derecede karaciğer enzim yüksekliğinde tedaviye devam edilebilir. Doz azaltılması ile enzim düzeyleri genellikle normale döner (2). Aşırı düzeyde enzim yüksekliği nadirdir ve ciddi hepatotoksik reaksiyon muhtemelen idiyosinkrazik bir yanıttır (2,56). Hepatotoksisitenin genellikle aşırı alkol tüketimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve isotretinoin tedavisi sırasında alkol tüketiminin en aza indirilmesi veya tamamen kesilmesi önerilmektedir (56).

Lipid Değişiklikleri

İsotretinoin tedavisi sırasında total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış görülebilmektedir (51,56,70,82).

Lipid düzeylerindeki artış doza bağlıdır (82). İsotretinoin tedavisi sırasında serum total kolesterol artışına, LDL-kolesterolde belirgin artış, VLDL-kolesterolde hafif artış ve HDL-kolesteroldeki azalma eşlik edebilir (51, 82). Trigliserit artışına ise VLDL-trigliserit artışı ile LDL-trigliserit ve HDL-trigliseritte hafif artış eşlik edebilir (2).

Lipid düzeyindeki artış, obezite, alkolizm, diyabet, ailesel hiperlipidemi gibi predispozan bir faktöre sahip olanlarda daha fazla görülür (56).

İsotretinoin tedavisi sırasında lipid düzeyinde artış gelişirse lipidden fakir diyet verilmesi ve balık yağı preparatlarının kullanılması önerilmektedir (56). Orta şiddetteki lipid yüksekliklerinde ilacın kesilmesi düşünülmeden önce antihiperlipidemik tedavi başlanması uygun olur (82).

Teratojenite

Sistemik isotretinoin güçlü teratojen özelliğe sahiptir ve tedaviye başlamadan önce bayan hastalarda gebelik testinin iki kez yapılması önerilmektedir (26,30,46,82). Ayrıca bayan hastaların tedavi sırasında ve tedavi bitiminden bir ay sonraya kadar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekmektedir (26,30,82).

Hematolojik Yan Etkiler

İsotretinoin tedavisi sırasında hematolojik yan etkiler nadiren gelişir. Görülen yan etkiler; nötropeni, agranülositoz, trombositoz ve trombositopenidir (61).

İsotretinoin tedavisi alan hastalarda depresyon, intihar girişimi veya diğer psikiyatrik bozuklukların gelişebildiği bildirilmesine rağmen isotretinoin ile depresyon gelişimi arasında net bir ilişki kurulamamıştır (21,26,36).

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İntralezyonel Kortikosteroid Uygulaması

İnflamatuvar nodülleri olan hastalarda oldukça iyi yanıt verir. Kullanılan ajan, triamsinolon asetonid süspansiyonudur (45,82).

Fiziksel Tedaviler

Açık komedonlarda komedon ekstraktörü ile ekstraksiyon yapılabilir. Çapı 1.5mm'den büyük açık veya kapalı makrokomedonlara elektrokoterizasyon uygulanabilmektedir. Eski nodülökistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojen ile

kriyoterapi başarılı olabilmektedir. Ayrıca yüzeysel X-ray tedavisi ve ultraviyole ışık tedavisinin akne lezyonlarında başarılı olabileceği düşünülmektedir (2,23,45,82).

Akne Cerrahisi

Akne skarlarını düzeltmeye yönelik çeşitli cerrahi teknikler uygulanmaktadır. Lokal eksizyon, dermabrazyon, kimyasal peeling, kollajen enjeksiyonu, otolog yağ transferi, pulse-dye, karbondioksit, Nd YAG gibi lazerlerle deprese skar tedavisi yapılabilmektedir (23,42).

Fototerapi

Aknede kullanılan fototerapi, görünür ışık tedavisi ve fotodinamik tedaviyi içermektedir. Görünür ışık tedavisinde ışık, p. acnes'in ürettiği porfirinler tarafından absorbe edilir ve sonuçta bakteriyel hasar gelişir. Aknede en etkili ışık mavi ışıktır. Ayrıca kırmızı ışığın da etkili olduğu saptanmıştır (23,45). Fotodinamik tedavide, hücre içi porfirin sentezini artıran topikal delta-aminolevulinik asit (ALA) ile görünür ışık birlikte kullanılır (23).

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2005 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18-40 yaşları arasında, daha önce çeşitli topikal akne preparatlarına veya sistemik antibiyotik tedavilerine tatmin edici yanıt vermemiş, klinik şiddeti Allen-Smith Skalası'na göre grade 4 ile grade 8 arasında olan 25 AV olgusu çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubuna yine yaşları 18-40 arasında değişen, AV kliniği ve inflamatuvar deri hastalığı olmayan 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Gebelik, laktasyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü, isotretinoin ile etkileşen ilaç (A vitamini, tetrasiklin, minosiklin, asitretin, karbamazepin, etretinat, deksametazon, balık yağı ürünleri) kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan yazılı onay alındı. İso-tretinoin, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili normal olan olgulara başlandı. Bayan olgular için ayrıca beta HCG testinin negatif olmasına dikkat edildi. Olguların akne lezyonları tedavi öncesinde dijital fotoğraf makinesi ile kaydedildi.

Yine tedavi öncesinde, olguların sırt bölgelerindeki püstüler lezyonlardan ve bu lezyonlara en az 1cm uzaktaki akne lezyonu içermeyen normal görünümlü deri alanlarından 3 mm lik punch biyopsi aleti ile deri örnekleri alındı.

İso-tretinoin tedavisine (Ro-accutane™ 10 ve 20 mg kapsül) 0.5-1mg/kg/gün doz aralığında başlandı. Doz, akne kliniği şiddetine göre belirlendi. Orta şiddetli akne kliniği olan olgularda 0.5mg/kg/gün, şiddetli akne kliniği olan olgularda 1mg/kg/gün olacak şekilde başlandı. Tedaviye kümülatif doz 120-150 mg/kg/gün olana kadar devam edildi. Tedavi süresi boyunca yan etkiler yönünden her ay olguların karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili kontrolleri yapıldı. Ayrıca her ay olguların klinik değerlendirmesi yapıldı. Bayan olgulara

tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az iki ay devam etmek üzere etkin bir doğum kontrol yöntemini kesinlikle uygulamaları önerildi. Tedavi döneminde karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişen olgular ve hiperlipidemi geliştiren olgular yakın takip edildi. Fotosensitivite riski nedeniyle, tedavi süresince olgulara güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerildi.

İsotretinoin tedavisinin hemen bitiminde, tedavi öncesinde deri biyopsi örnekleri alınan bölgelerden ikinci kez deri biyopsileri alındı. Ayrıca tedavi bitiminde olguların dijital fotoğrafları tekrar kaydedildi.

Allen-Smith Skalasına göre tedavi bitiminde, tedavi etkinliği şu şekilde değerlendirildi:

Tam düzelme : Grade 0 veya Grade 2 şiddetinde akne lezyonları

Kısmi düzelme : Grade 4 şiddetinde akne lezyonları

Düzelme olmaması : Belirgin düzelme olmaması

Kontrol grubunu, AV kliniği ve inflamatuvar deri hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler oluşturdu. Gönüllülerden sadece bir kez olmak üzere sırt bölgelerindeki normal görünümlü derilerinden 3 mm lik punch biyopsi aleti ile deri örnekleri alındı.

Deri örneklerinde, immünohistokimyasal olarak CD3 (+) T hücre, CD4 (+) T hücre, ICAM-1 düzeylerine bakıldı.

İmmünohistokimyasal inceleme şu şekilde yapıldı:

1. Doku örnekleri formalin ile tespit edilerek parafine gömüldü.
2. 4µ kalınlığında kesitler hazırlanarak hematoxilen eozin ile boyandı.
3. İmmünohistokimyasal çalışmalar için 4µ'luk kesitler polizinli camlara alındı.
4. Kesitler 56⁰ C sıcaklıktaki etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edildi.
5. Ksilolde 30 dakika bekletildikten sonra çeşitli derecelerdeki etil alkolden geçirilerek deparafinize ve dehidrate edildi.
6. Kesitler çeşme suyunda 1 dakika süreyle yıkandı.

7. Endojen peroksidaz aktivitesi için %3'lük hidrojen peroksit içinde 3 dakika bekletildi.
8. Phosphate-buffered saline (PBS) ve distile su ile yıkandı ve kurulandı.
9. 20 dakika süre ile nonimmün protein bloklama solüsyonunda bekletildi.
10. Kesitler primer antikor ile (CD3 : Clone PS1, Novo Castra, CD4: Clone IF6, Novo Castra, CD 54 (ICAM-1): Clone 23G12, Novo Castra) ile iki saat süreyle oda ısısında bekletildi.
11. İki kez PBS ile yıkandı ve kurulandı.
12. Biotin ile bağlanmış, bağlayıcı antikor ile muamele edildi ve oda sıcaklığında iki saat bekletildi.
13. PBS ile yıkandı ve kurulandı.
14. Avidin-biotin kompleksi uygulanarak 30 dakika bekletildi.
15. PBS ile yıkandı ve kurulandı.
16. Kromojen olarak AEC damlatıldı.
17. Zemin boyası için hematoksilin boyası uygulandı.

İmmünohistokimyasal incelemede CD3 (+) ve CD4 (+) T hücreler, ICAM-1 x200 büyütme ile değerlendirildi. Deri örneklerindeki CD3 (+) ve CD4 (+) T hücreler için değerlendirme, dermisteki peridneksiyal ve perivasküler alanlardaki infiltrat derecesi ve yüzdesi belirlenerek yapıldı. İnfiltrat yüzdesi hesaplanırken öncelikle dermisteki tüm lenfositler sayıldı. Ardından CD3 (+) ve CD4 (+) T lenfositlerin tüm lenfositler içindeki oranı tespit edildi.

İnfiltrat derecesi, 0'dan 3'e kadar skorlandı. Buna göre;

Grade 0 : Hiç boyanma olmaması

Grade 1 : Hafif boyanma olması

Grade 2 : Orta derecede boyanma olması

Grade 3 : Şiddetli boyanma olması şeklinde yorumlandı.

Deri örneklerinde ICAM-1 için değerlendirme, dermisteki vasküler alanlarda infiltrat derecesi belirlenerek yapıldı.

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ std.sapma, sıralanabilir değişkenler için mediyan (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler için gözlem sayısı (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar Wilcoxon testiyle yapıldı. Tedavi öncesine bağlı olarak klinik ölçümlerde ortaya çıkan değişimlerin bazal hastalık şiddeti ve kümülatif doz düzeyi ile aralarında anlamlı bir doğrusal ilişkinin olup olmadığı Spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için Pearson Ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda isotretinoin tedavisi alan 21'i kadın (%84), 4'ü erkek (%16) toplam 25 AV olgusunun yaşları 18 ile 40 arasında (ortalaması 22.4 ± 4.78) değişmekte idi. Hastalık süreleri ise 2 ile 20 yıl (ortalaması 5.7 ± 3.84) arasında değişmekteydi. Hastalığın başlangıç yaşı 15 ile 20 arasında (ortalaması 16.7 ± 1.21) idi (Tablo I,II).

Kontrol grubu 4'ü kadın (%16), 21'i erkek (%84) toplam 25 olgudan oluşmaktaydı. Olguların yaşları 25 ile 40 arasında (ortalaması 35.4 ± 5.66) değişmekte idi (Tablo I).

Çalışma grubundaki AV olgularının 23'ü (%92) daha önceden isotretinoin dışında çeşitli topikal ve sistemik tedaviler kullanmış ve bu tedavilerden yeterli yanıt almamış olgulardı. Olguların ikisi (%8) ise daha önce akne tedavisi almamıştı.

Allen Smith Skalasına göre akne şiddeti, 8 olguda (%32) grade 4, 10 olguda (% 40) grade 6, 7 olguda (%28) ise grade 8 olarak değerlendirildi (Tablo III), (Resim 1,2).

İsotretinoin tedavi dozu 0.57 ile 0.9 mg/kg/gün arasında (ortalaması 0.7 ± 0.07 mg/kg/gün) değişmekteydi. Tedavi sonunda ulaşılan kümülatif isotretinoin dozunun ortalaması 136.4 ± 12.01 (120-153) mg/kg/gün idi. (Tablo II).

Tedavi sonunda etkinlik açısından değerlendirilen olguların 21'i (%84) tam düzelme, 4'ü (%16) kısmi düzelme gösterdi. Hiç düzelme göstermeyen olguya rastlanmadı. Akne şiddeti grade 4 olan 8 olgunun tamamında (%100) tam düzelme, grade 6 olan 10 olgunun 8'inde (%80) tam düzelme, ikisinde (%20) kısmi düzelme ve grade 8 olan 7 olgunun 5'inde (% 71.5) tam düzelme, ikisinde (% 28.6) kısmi düzelme oldu (Tablo III), (Resim 3).

Olguların akne şiddeti tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma gösterdi ($p < 0.001$).

En iyi düzelme grade 4 olgularında saptanmasına rağmen, akne şiddeti ile klinik düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

İsotretinoin tedavi dozu ile klinik düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

İsotretinoin kümülatif dozu ile klinik düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

İsotretinoin tedavisi olgular tarafından iyi tolere edildi. Yan etki nedeniyle, olguların hiçbirinde tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Tedavi sırasında yan etki olarak; 25 olguda (%100) keilitis, iki olguda (% 8) ağız kuruluğu, bir olguda (% 4) burun kuruluğu, iki olguda (%8) burun kanaması, üç olguda (%12) göz kuruluğu, üç olguda (%12) baş ağrısı, iki olguda (% 8) halsizlik ve yorgunluk, 6 olguda (%24) retinoid dermatiti, 6 olguda (%24) myalji, üç olguda (%12) fotosensitivite, iki olguda (%8) bel ağrısı, bir olguda (%4) paronişi saptandı.

İsotretinoin tedavisi boyunca her ay, olguların karaciğer fonksiyon testlerine ve lipid profillerine bakıldı. Tedavi sırasında olguların ikisinde (%8) karaciğer fonksiyon değerlerinde yükselme saptandı. Birinci olguda 24. ve 28. haftalarda ALT düzeyi (sırasıyla 50 ve 52u/ L) normal sınırların (0-40 u/ L) üzerinde bulundu. İkinci olguda, 8. haftada AST düzeyi (74u/ L) normal sınırların (0-40 u/ L) üzerinde saptandı fakat 12.,16.,24. haftalarda AST normal sınırlar içinde seyretti.

Tedavi sırasında 4 olguda (%16) lipid düzeyinde yükseklik saptandı. Olguların üçünde (%12) 12. ve 24. haftalarda başlayan kolesterol ve LDL-kolesterol yüksekliği saptandı. Bir olguda (%4) ise 20.haftada başlayan trigliserit ve VLDL-kolesterol yüksekliği saptandı. Çalışmamızda saptanan trigliserit ve kolesterol yükseklikleri normal sınırların hafif üzerindeydi ve olguların hiçbirinde antilipidemik tedaviye gerek duyulmadı.

Hasta grubunda, tedavi öncesinde, püstüler akne lezyonundan alınan deri örneklerinin 6 (%24) 'sında perivasküler alanda CD4 (+) T hücre infiltratı saptandı. Perivasküler CD4 (+) T

hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-2), infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-2) olarak belirlendi (Tablo IV), (Şekil 3).

Püstüler akne lezyonundan alınan deri örneklerinin 5 (%20)'inde, periadneksiyal alanda CD4 (+) T hücre infiltratı saptandı. Periadneksiyal CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-2), infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-10) idi (Tablo IV), (Resim 4), (Şekil 3).

Tedavi öncesi, lezyon içermeyen normal deriden alınan biyopsi örneklerinde, dermisteki perivasküler ve periadneksiyal alanların hiçbirinde CD4 (+) T hücre infiltratı saptanmadı (Tablo IV), (Şekil 3).

Hasta grubunda, tedavi sonrasında, püstüler akne lezyon bölgesinden alınan deri örneklerinde perivasküler alanda toplam üç örnekte (%12) CD4 (+) T hücre infiltratı saptandı. Perivasküler alanda infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-3), infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-5) olarak kaydedildi (Tablo IV), (Şekil 3).

Tedavi sonrası püstüler lezyon bölgesinden alınan deri örneklerinin hiçbirinde, periadneksiyal alanda CD4 (+) T hücre infiltratı saptanmadı (Tablo IV), (Resim 5), (Şekil 3).

Kontrol grubunda, normal deriden alınan biyopsi örneklerinin hiçbirinde, dermisin perivasküler ve periadneksiyal alanlarında CD4 (+) T hücre infiltratı izlenmedi (Tablo IV).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler alanda saptanan CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesindeki yükseklik, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ayrıca kontrol grubu ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda periadneksiyal alanda saptanan CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesindeki yükseklik de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo IV).

Tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler ve periadneksiyal alanda saptanan CD4 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzdeleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri karşılaştırıldığında, lezyon içermeyen normal deride perivasküler ve periadneksiyal alanlarda CD4 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzdesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo IV).

Tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler alanda CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda periadneksiyal alanda CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tedavi sonrası püstüler lezyon ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, perivasküler ve periadneksiyal alanda saptanan CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesi yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo IV).

Püstüler akne lezyonunda, tedavi öncesi saptanan perivasküler CD4(+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesinde, tedavi sonrasında azalma gözlemlendi fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Oysa tedavi öncesi, püstüler akne lezyonunda saptanan periadneksiyal CD4 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo IV).

Akne klinik şiddeti ile tedavi öncesi püstüler akne lezyonunda saptanan perivasküler ve periadneksiyal CD4 (+) T hücre infiltratın derece ve yüzdesi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kısmi düzelme ve tam düzelme gösteren olguların, püstüler akne lezyon bölgesinden tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan deri örnekleri, perivasküler ve periadneksiyal CD4 (+)

T hücre infiltrat derece ve yüzde değişimleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

İsotretinoin'in kümülatif dozu ile püstüler akne lezyonundaki perivasküler ve periadneksiyal CD4 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değişimleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

Hasta grubunda, tedavi öncesinde, püstüler akne lezyonundan alınan deri örneklerinin 23 (%92)'ünde perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltratı saptandı. Perivasküler CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 2 (0-3), infiltrat yüzdesi medyan değeri 5 (0-80) idi (Resim 6). Yine tedavi öncesi püstüler akne lezyonundan alınan deri örneklerinin 14 (%56)'ünde, periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltratı bulundu. Periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 1 (0-3), infiltrat yüzdesi medyan değeri 2 (0-40) idi (Tablo V), (Şekil 1,2).

Hasta grubunda, tedavi öncesi, lezyon içermeyen normal deriden alınan biyopsi örneklerinin 14 (%56)'ünde perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltratı bulundu. Perivasküler CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 1 (0-3), infiltrat yüzdesi medyan değeri 1 (0-5) idi. Yine tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri örneklerinin 6 (%24)'sında periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltratı saptandı. Periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-2), infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-2) idi (Tablo V), (Şekil 1,2).

Hasta grubunda, tedavi sonrasında, püstüler akne lezyon bölgesinden alınan deri örneklerinin 14 (%56)'ünde perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltratı izlendi. Perivasküler CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 1 (0-2), infiltrat yüzdesi medyan değeri 1 (0-5) idi (Resim 7). Yine tedavi sonrası püstüler lezyon bölgesi örneklerinin 6 (%24)'sında periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltratı saptandı. Periadneksiyal CD3

(+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-2), infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-5) idi (Tablo V), (Şekil 1,2).

Hasta grubunda, tedavi sonrası, lezyon içermeyen normal deriden alınan biyopsi örneklerinin 14 (%56)'ünde perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltratı bulundu. Perivasküler CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 1 (0-2), infiltrat yüzdesi medyan değeri 1 (0-20) idi. Yine tedavi sonrası lezyon içermeyen normal deri örneklerinin 5 (%20)'inde periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltratı izlendi. Periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-2) , infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-10) idi (Tablo V), (Şekil 1,2).

Kontrol grubunda, deri örneklerinin 10 (%40)'unda perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltratı bulundu. Perivasküler CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-3) , infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-40) idi. Yine kontrol grubu deri örneklerinin 10 (%40)'unda periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltratı vardı ve CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-3), infiltrat yüzdesi medyan değeri 0 (0-10) idi (Tablo V).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler alanda saptanan CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesindeki yüksekliğin, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$). Yine kontrol grubu ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda periadneksiyal alanda saptanan CD3 (+) T hücre infiltrat derecesindeki ve yüzdesindeki yükseklik ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo V).

Tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler ve periadneksiyal alanlarda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzdeleri karşılaştırıldığında, perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzdelesindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo V).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri karşılaştırıldığında, lezyon içermeyen normal deride perivasküler ve periadneksiyal alanlarda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo V).

Tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler alanda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Yine tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde yüksekliği de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo V).

Tedavi sonrası püstüler lezyon ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesi yönünden perivasküler ve periadneksiyal alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo V).

Püstüler akne lezyonunda, tedavi öncesi saptanan perivasküler CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesi, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$). Yine tedavi öncesi, püstüler akne lezyonunda saptanan periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltrat derecesi ve yüzdesinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$) (Tablo V).

Akne klinik şiddeti ile tedavi öncesi püstüler akne lezyonunda saptanan perivasküler ve periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltratın derece ve yüzdesi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Kısmi düzelme ile tam düzelme gösteren olguların, tedavi öncesi ile tedavi sonrası püstüler akne lezyon bölgesinden alınan deri örneklerinde perivasküler ve periadneksiyal CD3(+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değişimleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

İsotretinoin'in kümülatif dozu ile püstüler akne lezyonundaki perivasküler ve periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değişimleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0.05$).

Hasta grubunda, tedavi öncesinde, püstüler akne lezyonundan alınan deri örneklerinin toplam 13 (%52)'ünde dermiste vasküler alanlarda ICAM-1 infiltratı saptandı. Püstüler akne lezyonunun, dermis vasküler alanlarındaki ICAM-1 infiltrat derecesi medyan değeri 1 (0-2) idi (Tablo VI), (Resim 8).

Tedavi öncesi, lezyon içermeyen normal deriden alınan biyopsi örneklerinin 12 (%48)'inde dermisin vasküler alanlarında ICAM-1 infiltratı saptandı. Lezyon içermeyen normal deride dermis vasküler alanlarındaki ICAM-1 infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-2) idi (Tablo VI).

Hasta grubunda, tedavi sonrasında, püstüler akne lezyon bölgesinden alınan deri örneklerinin toplam 7 (%28)'inde dermis vasküler alanlarında ICAM-1 infiltratı saptandı. Püstüler akne lezyon bölgesinde, dermis vasküler alanlarındaki ICAM-1 infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-1) idi (Tablo VI), (Resim 9).

Tedavi sonrasında, lezyon içermeyen normal deriden alınan biyopsi örneklerinin 8(%32)'inde dermis vasküler alanlarında ICAM-1 infiltratı saptandı. Lezyon içermeyen normal deride dermis vasküler alanlarındaki ICAM-1 infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-3) idi (Tablo VI).

Kontrol grubunda, deri örneklerinin 8 (%32)'inde dermis vasküler alanlarında ICAM-1infiltratı (infiltrat derecesi medyan değeri 0 (0-3)) bulundu (Tablo VI).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi püstüler lezyon karşılaştırıldığında, tedavi öncesi püstüler lezyonda dermis vasküler alanlarında, istatistiksel olarak anlamlı ICAM-1 ekspresyon görülmedi ($p>0.05$) (Tablo VI).

Kontrol grubu ile tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde lezyon içermeyen normal deride dermis vasküler alanlarında, ICAM-1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo VI).

Dermis vasküler alanlarında ICAM-1 ekspresyonu yönünden, tedavi öncesi püstüler lezyon ile tedavi öncesi lezyon içermeyen normal deri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo I. Olgu ve Kontrol Gruplarına İlişkin Demografik Bilgiler

	Kontrol	Olgu
Yaş (yıl) (Aritmetik ortalama $\pm$ std. Sapma)	35.4 $\pm$ 5.66	22.4 $\pm$ 4.78
Cinsiyet		
<i>Kadın sayı (%)</i>	4 (16.0)	21 (84.0)
<i>Erkek sayı (%)</i>	21 (84.0)	4 (16.0)

Tablo II. Olgu Grubuna Ait Klinik Bilgiler

	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maksimum
Hastalık süresi (yıl)	5.7	3.84	2	20
Hastalık başlangıç yaşı	16.7	1.21	15	20
Tedavi dozu (mg/kg/gün)	0.7	0.07	0.57	0.9
Kümülatif doz (mg/kg/gün)	136.4	12.01	120	153

Tablo III. Olgu Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Hastalık Şiddeti Dağılımı

		Tedavi Sonrası			
Tedavi Öncesi		<i>Grade 0</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Grade 2</i> <i>Sayı (%)</i>	<i>Grade 4</i> <i>Sayı (%)</i>	Toplam Sayı (%)
	<i>Grade 4</i> <i>Sayı (%)</i>	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0)	8 (32.0)
	<i>Grade 6</i> <i>Sayı (%)</i>	7 (70.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	10 (40.0)
	<i>Grade 8</i> <i>Sayı (%)</i>	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	7 (28.0)
	Toplam Sayı (%)	16 (64.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	25 (100.0)

Tablo IV. Olgu ve Kontrol Gruplarında CD4 (+) T hücrelerine Yönelik Değerlendirmeler

		İnfiltrat Derecesi (mediyan değer (min – maks))		İnfiltrat Yüzdesi (mediyan değer (min – maks))	
		<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>
Kontrol	<i>Perivasküler</i>	0 (0-0)	-	0 (0-0)	-
	<i>Periadneksiyal</i>	0 (0-0)	-	0 (0-0)	-
Püstül	<i>Perivasküler</i>	0 (0-2) ^{*,¶}	0 (0-3) [†]	0 (0-2) ^{*,¶}	0 (0-5) [†]
	<i>Periadneksiyal</i>	0 (0-2) ^{**,¶}	0 (0-0) ^{†,§}	0 (0-10) ^{**,¶}	0 (0-0) ^{†,§}
Normal	<i>Perivasküler</i>	0 (0-0) [†]	0 (0-2) [†]	0 (0-0) [†]	0 (0-0) [†]
deri	<i>Periadneksiyal</i>	0 (0-0) [†]	0 (0-0) [†]	0 (0-0) [†]	0 (0-0) [†]

* Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.01).

** Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.05).

† Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil (p>0.05).

§ Tedavi öncesi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.05).

¶ Normal derideki ölçümle arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.05).

Tablo V. Olgu ve Kontrol Gruplarında CD3 (+) T hücrelerine Yönelik Değerlendirmeler

		İnfiltrat Derecesi (mediyan değer (min – maks))		İnfiltrat Yüzdesi (mediyan değer (min – maks))	
		<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>
Kontrol	<i>Perivasküler</i>	0 (0-3)	-	0 (0-40)	-
	<i>Periadneksiyal</i>	0 (0-3)	-	0 (0-10)	-
Püstül	<i>Perivasküler</i>	2 (0-3) *, * *, * ¶	1 (0-2) †, * *, §	5 (0-80) *, * *, * ¶	1 (0-5) †, * *, §
	<i>Periadneksiyal</i>	1 (0-3) †, ¶	0 (0-2) †, §	2 (0-40) †, ¶	0 (0-5) †, §
Normal deri	<i>Perivasküler</i>	1 (0-3) †, * *	1 (0-2) †	1 (0-5) †, * *	1 (0-20) †
	<i>Periadneksiyal</i>	0 (0-2) †	0 (0-2) †	0 (0-2) †	0 (0-10) †

* Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.001).

† Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil (p>0.05).

* * Periadneksiyal ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.05).

§ Tedavi öncesi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.05).

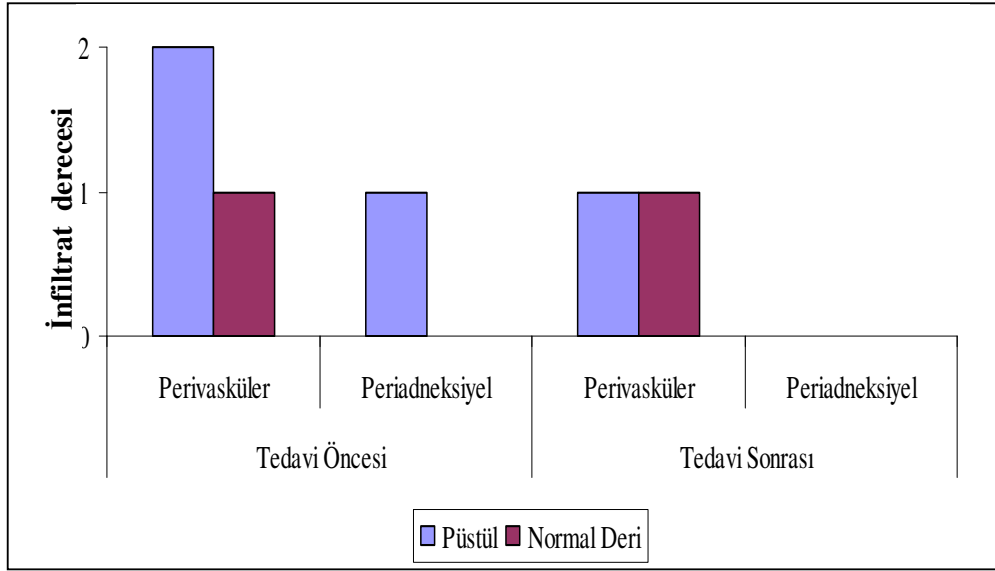
¶ Normal derideki ölçümle arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0.01)

Tablo VI. Olgu ve Kontrol Gruplarında ICAM – 1’e Yönelik Değerlendirmeler

	İnfiltrat Derecesi (mediyan değer (min – maks))	
	<i>Tedavi Öncesi</i>	<i>Tedavi Sonrası</i>
Kontrol	0 (0-3)	-
Püstül	1 (0-2) †	0 (0-1) †
Normal deri	0 (0-2) †	0 (0-3) †

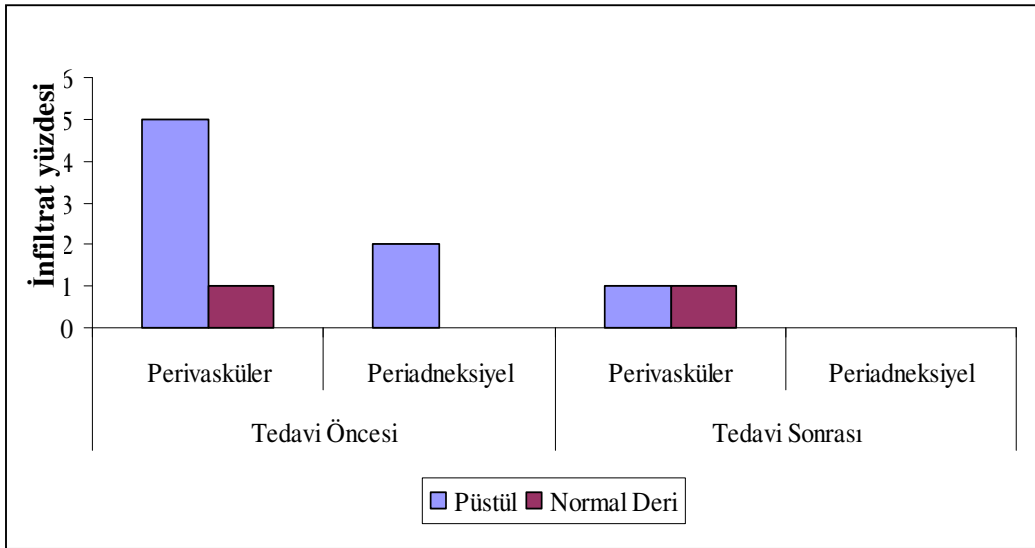
† Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ($p>0.05$).

Şekil 1.



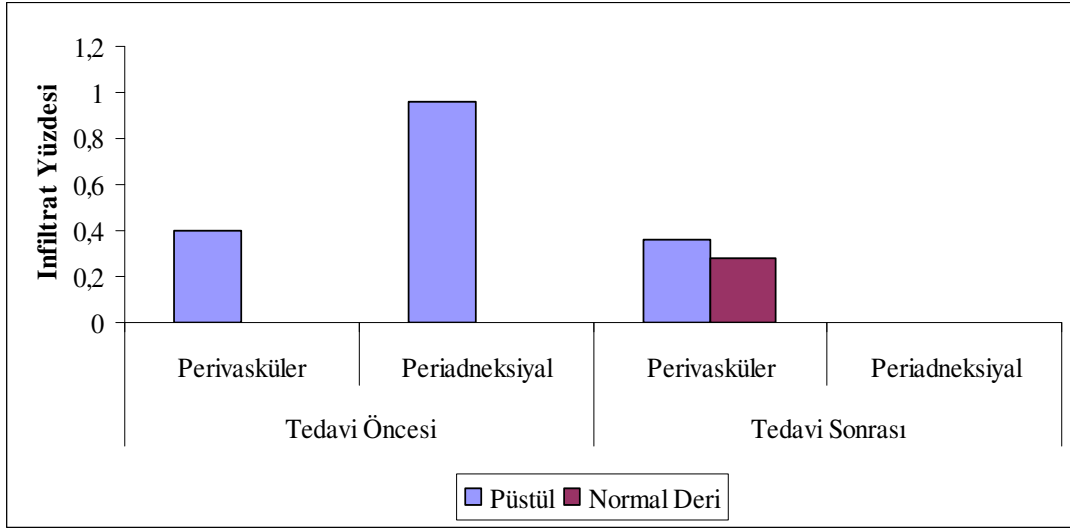
Akne olgularında, tedavi öncesi ve sonrası, püstül ve lezyon içermeyen normal deride perivasküler ve periadneksiye CD3 (+) T hücre infiltrat dereceleri

Şekil 2.



Akne olgularında, tedavi öncesi ve sonrası, püstül ve lezyon içermeyen normal deride perivasküler ve periadneksiye CD3 (+) T hücre infiltrat yüzdeleri

Şekil 3.



Akne olgularında, tedavi öncesi ve sonrası, püstül ve lezyon içermeyen normal deride perivasküler ve periadneksiyal CD4 (+) T hücre infiltrat yüzdeleri

Resim 1 ve 2 :

Akne olgusunun isotretinoin tedavisi öncesi resmi

Resim 3 :

Aynı olgunun tedavi sonrası resmi

TARTIŞMA

Pilosebaze birimin kronik, inflamatuvar bir hastalığı olan AV'in temel nedeni bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Patogenezinde 4 faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar; anormal folliküler keratinizasyon, sebum üretimindeki artış, mikrobiyal kolonizasyon ve inflamasyondur (29,41,52,83).

Kapalı komedonlar, inflamatuvar lezyon geliştirebilen ana lezyonlardır. Lipidin ödemli follikül duvarından dışarı taşması ve komşu dermiste hücresel reaksiyon geliştirmesi sonucu inflamasyonun başladığı düşünülmektedir. Follikül duvarında tam bir parçalanma gerçekleştiğinde komedonun tüm içeriği dermise geçebilmekte ve inflamasyon şiddeti ve bölgesine bağlı olarak parçalanmış lezyonlar püstül veya nodül şeklinde görülebilmektedir (82).

AV'deki inflamasyon, erken ve geç dönem olmak üzere iki aşamadan oluşur. İnflamatuvar akne lezyonları ile yapılan çalışmalarda, erken dönem inflamasyonda ilk olarak perivasküler alanda, daha sonra da periduktal ve duktal alanda lenfoid infiltrasyonda, geç dönem inflamasyonda ise nötrofillerden oluşan infiltrasyonda yükseklik olduğu saptanmıştır. Ayrıca 6 saatlik papüllerin değerlendirildiği erken dönem inflamatuvar akne lezyonları ile yapılan çalışmalarda, lenfositik infiltratta, CD3(+) ve CD4 (+) T hücrelerin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle aknenin inflamasyon başlangıcında özellikle CD4 (+) T hücrelerin rol oynadığı düşünülmektedir. Erken dönem inflamasyonda görülen bu lenfositik infiltratın, spesifik bir antijenik yanıt mı, yoksa nonspesifik bir yanıt sonucu mu geliştiği net olarak bilinmemektedir. Fakat, erken dönemde nötrofillerin yokluğu ve CD4 (+) T hücrelerinin yüksek düzeyde olması, spesifik bir yanıt olabileceğini düşündürmektedir. P. acnes'in kendisinin veya hücre duvarındaki karbonhidratların, ya da keratin gibi follikül kanalının

içerisindeki maddelerin spesifik antijenik yanıtı oluşturabileceği olasılığı üzerinde durulmaktadır. Sonuç olarak, ağırlıkta olan görüş lenfositik infiltratın spesifik antijene karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği yönündedir (18,25,37,43,55,64).

P. acnes, geç inflamasyon döneminde, TNF alfa, IL- 1 beta, IL- 8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır, bu sitokinler nötrofillere karşı kemotaktik özellik gösterirler. Follikül lümenine geçen polimorf nüveli lökositler, bakterileri fagosit ederken, follikül duvar bütünlüğünü bozan hidrolitik enzimler salarlar. Bunun sonucunda follikül içeriği dermise geçerek inflamasyona neden olur (1,7,29,64,83,86).

Aknedeki inflamasyonu başlatan mekanizma net olarak açıklanamamakla birlikte yapılan çalışmalarda, hücrelerin ve bazı moleküllerin inflamasyonda rol oynayabileceği gösterilmiştir. Makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositlerin rol oynadığı inflamasyonun akne etyopatogenezinde yeri önemlidir (29,52,63,84). Sebositlerin IL 1 alfa inflamatuvar sitokinini eksprese edebildikleri ve bakteriyel kolonizasyona ihtiyaç duymadan serbest yağ asiti üretebildikleri bu nedenle de IL 1alfa ve serbest yağ asitleri üzerinden inflamasyonda rol oynadıkları düşünülmektedir. Ayrıca sebositler, T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilmektedirler. Keratinositlerin de önemli ölçüde IL 1 alfa inflamatuvar sitokin içermeleri ve T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilme özellikleri olması, bu hücrelerin de inflamasyonda rol oynadıklarını akla getirmektedir. Ayrıca keratinositlerin TNF alfa, GM-CSF gibi sitokinleri üreterek Langerhans hücrelerini aktive ettikleri ve bu hücrelerin de T lenfositlere antijen sunarak onları aktive ettikleri, deriye göç etmelerine neden oldukları ileri sürülmektedir (29,52,63,84).

Son yıllarda, akne inflamasyonunda vasküler inflamatuvar mediyatörler olan ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin'in önemli rol oynadıkları üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, inflamatuvar akne lezyonlarında dermisteki vasküler alanlarda ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin ekspresyonlarında belirgin yükseklik saptanmıştır. Bu vasküler

inflamatuvar mediyatörlerin inflamatuvar akne lezyonlarında yüksek miktarda saptanması, akne etyopatogenezinde anjiyogenik olayların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Başta IL 1 alfa olmak üzere IL 4, TNF alfa, IFN gama gibi inflamatuvar sitokinlerin, vasküler endotelial hücreler ve inflamatuvar hücreleri uyararak bu vasküler inflamatuvar mediyatörlerin yükselmesine yol açtıkları ileri sürülmektedir (43,55).

AV'de isotretinoinin etkisini, sebum üretimini, mikrobiyal kolonizasyonu, folliküler keratinizasyonu ve özellikle inflamasyonu etkileyerek gerçekleştirdiği bilinmesine rağmen, bu etkilerini hangi mekanizma veya mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği net olarak bilinmemektedir (24,30,46,56,77,82,95,97).

İsotretinoin 1982'de FDA tarafından şiddetli nodüler akne de onay almıştır (28). Bundan başka topikal tedaviye yanıt vermeyen, fiziksel ve psikolojik skara neden olan orta ve şiddetli akne, geleneksel tedavilere dirençli inflamatuvar akne ve nükse yatkın kronik akne de kullanılmaktadır (30,46,47,97). Bizim olgularımızın akne şiddeti, Allen-Smith Skalası'na göre orta ve şiddetli olarak değerlendirilen grade 4-8 arasındaki olgulardı ve bunların % 92'si, önceden çeşitli topikal ve sistemik tedaviler kullanılan ve yanıt alınamayan olgulardı.

AV'de isotretinoin tedavi dozunun 0.5-1 mg/kg/gün olması ve kümülatif dozun da 120 mg/kg/gün 'den az olmaması önerilmektedir. Kümülatif dozun 120mg/kg/gün'ün altında olduğu olgularda nükslerin erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmektedir (14,30,35,46). Çalışmamızda isotretinoin günlük dozu literatüre uygun olarak 0.57-0.9 mg/kg/gün, kümülatif dozu ise 120-153 mg/kg/gün arasında değişmekteydi.

Cooper ve arkadaşları 237 AV'li olgularında 0.1-0.5 mg/kg/gün dozunda başlayarak birinci ay sonunda 1mg/kg/gün dozuna çıktıkları çalışmalarında, kümülatif olarak 75-150 mg/kg/gün dozuna ulaşmışlar ve % 92 oranında klinik düzelme, % 8 oranında tedavi başarısızlığı kaydetmişlerdir (14). Akkoca, 20 AV'li olguda isotretinoini 0.8-1.0mg /kg/gün

dozunda vererek 120-150 mg/kg/gün kümülatif doza ulaşmış ve olguların % 70'inde tam, % 30'unda kısmi klinik düzelme elde ederken bu çalışmada düzelme göstermeyen olguya rastlamadığını bildirmiştir (2). Benzer isotretinoin tedavi dozu kullanılan 93 olguluk başka bir çalışmada, % 96 tam ve kısmi klinik düzelme, % 3 tedavi başarısızlığı rapor edilmiştir (70).

Takip ettiğimiz 25 olgumuzun 21'inde (% 84) tam klinik düzelme, 4'ünde (% 16) kısmi klinik düzelme elde ettik. Klinik düzelme göstermeyen olgunun olmadığı çalışmamızın, etkinliği literatürdeki çalışmalara göre daha yüksekti. Çok fazla farklı olmasa da bu değişikliklerin, sonuçları değerlendirmede belli bir standart yöntemin kullanılmamasının yanı sıra tam düzelme ile kısmi düzelme arasındaki sınırın çok net olmamasından ve olgularımızda hormonal bir bozukluğun bulunmamasından kaynaklandığı kanısındayız.

İsotretinoin tedavisi sırasında görülen yan etkiler A vitamin fazlalığında görülenlerle benzerdir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür (82). Akut toksitelerde esas olarak deri ve müköz membranlar, kronik toksitelerde ise özellikle iskelet sistemi etkilenmektedir (75,77,78,89). Çalışmamızda isotretinoin tedavisi, genel olarak iyi tolere edildi. Yan etki nedeniyle tedavisi kesilen olgu olmadı. Literatürde bildirilen yan etki oranları ile (2,14,30,46,77) bizim gözlediğimiz tüm yan etki oranları genel olarak benzer ve / veya daha düşüktü. Retinoid dermatiti ve kas- iskelet sistem yan etkilerini daha fazla oranda gözledik.

İsotretinoin tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri ve serum lipid düzeyleri belli aralıklarla takip edilmelidir (28, 46,70,77). Tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde düşük oranda yükselmeler olabilmektedir (2,28,46). Retinoidlerin neden olduğu karaciğer hasarı, akut toksik reaksiyon sonucudur (2). Literatürde, olguların % 10-15'inde isotretinoine bağlı hafif düzeyde karaciğer enzim yüksekliği geliştiği ve tedavinin devam etmesine rağmen enzim yüksekliğinin 2-4 hafta içinde genellikle normal değerlere düştüğü bildirilmektedir (2, 46). Sıklıkla da AST ve ALT düzeylerinde yükselmeler olmaktadır (2,28,46). İki olgumuzda

(% 8) karaciğer enzim yüksekliği saptadık. Olgularımızın birinde AST düzeyinde 8.haftada artış izledik fakat bu durum 12. haftada normale döndü ve tedavi boyunca da tekrar yükselmedi. Diğer olgumuzda ALT düzeyinde 24.haftada gelişen hafif artış tedavi bitimine kadar devam etti. Bu gelişmeler literatüre uygun olarak seyretti.

İsotretinoin kaynaklı hiperlipidemi, sıklıkla trigliserit ve kolesterol düzeylerinde yükselme şeklinde bildirilmiştir (28,46,70). Retinoid kaynaklı hiperlipidemide, obezite, ailesel hiperlipidemi, alkolizm gibi predispozan faktörler etkilidir (2,30,70,77). Literatürde isotretinoine bağlı trigliserit yüksekliği % 20-25, kolesterol yüksekliği ise % 16-20 oranlarında rapor edilmektedir (2,46,70). Ayrıca kolesterol yüksekliğine VLDL- kolesterol ve LDL- kolesterol yüksekliğinin de eşlik edebileceği ifade edilmektedir (2). Olgularımızın % 12'sinde 12. ve 24. haftalarda başlayan kolesterol ve LDL-kolesterol, % 4'ünde ise 20. haftada başlayan trigliserit yükseklikleri saptadık. Bu trigliserit ve kolesterol yükseklikleri normal sınırların hafif üzerindeydi ve olguların hiçbirinde antilipidemik tedaviye gerek duyulmadı. Saptadığımız trigliserit ve kolesterol yükseklik oranları literatüre göre daha düşüktü. Olgularımızda predispozan faktörlerin bulunmayışı bu farklılığa yol açmış olabilir.

Çalışmamızın amacı, isotretinoinin anti-inflamatuvar etkinliğinin mekanizmasını açıklayabilmek için dokuda CD3(+) ve CD4 (+) T hücre, ICAM-1 düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Norris ve Cunliffe lenfositik ve nötrofilik hücre infiltrat yüzdelerini inceledikleri çalışmalarında orta ve şiddetli AV'i olan 69 olgunun 6, 24 ve 72 saatlik inflamatuvar akne lezyonlarından deri örnekleri almışlar ve 6 saatlik lezyonların tamamında dermiste perivasküler alanda lenfositik infiltrat saptamışlar, ancak nötrofilik infiltrasyon belirleyememişlerdir. Lenfositik infiltratta esas olarak CD4 (+) T lenfositleri tespit etmişler. 24 ve 72 saatlik lezyonlarda ise perivasküler alanda lenfositlerin ağırlıkta olduğu lenfosit ve nötrofillerden oluşan miks tipte infiltratın olduğunu belirlemişlerdir (64).

Jeremy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, AV'li 20 olgunun deri örneklerinde CD3(+) ve CD4 (+) T hücre, VCAM-1, ICAM-1 düzeylerini incelemişlerdir. Lezyon içermeyen normal deride ve erken dönem papüler akne lezyonunda, perifolliküler alanda ve papiller dermiste belirgin şekilde yüksek CD3 (+) T hücre saptamışlardır. CD4 (+) T hücreleri, perifolliküler alanda, lezyon içermeyen normal deride daha yüksek, papüler akne lezyonunda ise daha düşük düzeyde bulmuşlardır. Yine bu çalışmada ICAM- 1 ve VCAM-1 ekspresyonu, papüler akne lezyonundaki dermis vasküler alanlarında oldukça yüksek düzeyde, lezyon içermeyen normal deride ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan ekspresyon bildirilmiştir. (43).

Layton ve arkadaşları, orta ve şiddetli AV'i olan 49 olguda 6., 24., 48. ve 72. saatteki papül ve püstüler akne lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinde CD3(+) ve CD4 (+) T hücre, VCAM-1, ICAM-1 infiltrat yoğunluğunu, 0'dan 3'e kadar skorlanarak derecelendirilen boyanma düzeylerini tespit ederek incelemişlerdir. Çalışmada kontrol grubu deri örneklerini, akne olgularının akne lezyonuna en uzak, lezyon içermeyen alanlarından alınan biyopsi örnekleri oluşturmuştur. Bu çalışmada akne lezyon örnekleri ile lezyon içermeyen deri örnekleri infiltrat yoğunluğu açısından karşılaştırılmıştır. CD3(+) ve CD4 (+) T hücre infiltrat yoğunlukları, dermiste perivasküler ve periduktal alanlarda akne lezyonlarında süreden bağımsız olarak oldukça yüksek derecede saptanırken, lezyon içermeyen normal deride infiltrat tespit edememişlerdir. Akne lezyonlarında süreden bağımsız olarak dermiste perivasküler alanda hafif derecede, periduktal alanda orta derecede yüksek ICAM-1 ekspresyonu saptarlarken lezyon içermeyen normal deride dermisteki vasküler alanlarda ise hafif ve orta düzeylerde ekspresyon bulmuşlardır (55).

Çalışmamızda, isotretinoin verdiğimiz 25 AV olgusunun püstüler akne lezyonlarından ve akne lezyonu içermeyen normal derilerinden alınan biyopsi örneklerinde, tedavi öncesi ve

sonrasında CD3(+) ve CD4 (+) T hücre, ICAM-1 infiltrat derece ve yüzdeleri incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Biz çalışmamızda, akne olgularının tedavi öncesi püstüler lezyonlarında, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda CD4 (+) T hücre infiltratının derece ve yüzde değerlerini lezyon içermeyen normal deri ve kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde elde ettik. Tedavi öncesi püstüler lezyonlarda saptanan CD4 (+) T hücre infiltrat değerleri, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Olgularımızın tedavi öncesindeki akne klinik şiddeti ile püstüler lezyonda perivasküler ve periadneksiyal alanlarda saptanan CD4 (+) T hücre infiltrat değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Yine tedavi öncesinde lezyon içermeyen normal derinin perivasküler ve periadneksiyal alanlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir CD4(+) T hücre infiltrat yüksekliği belirleyemedik. Literatüre göz attığımızda, CD4 (+) T hücre infiltratı genelde inflamatuvar akne lezyonların dermisinde perivasküler ve periduktal alanlarda daha yüksek düzeylerde bulunurken, lezyon içermeyen normal deride daha yüksek düzeyde infiltrat saptayan sonuçlar da bildirilmiştir (43,55,64). Biz ise sadece inflamatuvar lezyonda perivasküler ve periadneksiyal alanlarda, hafif düzeyde infiltrat saptayabildik.

Tedavi öncesi püstüler lezyonların perivasküler alanlarında CD3 (+) T hücre infiltratın derece ve yüzde değerlerini, lezyon içermeyen normal deriye ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Yine tedavi öncesi püstüler lezyonda, periadneksiyal alanda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değerlerini, lezyon içermeyen normal deriye göre daha yüksek saptadık, ancak kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik belirleyemedik. Ayrıca tedavi öncesi püstüler lezyonda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değerlerini, perivasküler alanda periadneksiyal alana göre daha yüksek oranda tespit ettik. Olgularımızın tedavi öncesi akne klinik şiddetleri ile püstüler lezyonda perivasküler ve periadneksiyal alanlarda saptanan CD3 (+) T hücre infiltrat değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Tedavi öncesi lezyon

içermeyen normal deride de, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir CD3 (+) T hücre infiltrat yüksekliği göremedik. CD3 (+) T hücre infiltratı bazı çalışmalarda inflamatuvar lezyonlarda ve lezyon içermeyen normal deride perifolliküler alanda ve papiller dermiste yüksek düzeyde, bazılarında ise sadece inflamatuvar lezyonlarda perivasküler ve periduktal alanlarda bir yükseklik olduğu rapor edilmektedir (43,55). Oysa biz sadece inflamatuvar lezyonlarda, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda hafif düzeyde CD3 (+) T hücre infiltratı gösterebildik.

Literatürde, inflamatuvar lezyonlarda ve lezyon içermeyen normal deride dermisin vasküler alanlarında anlamlı ICAM-1 ekspresyon yüksekliği bildirilmesine rağmen biz akne olgularımızın tedavi öncesi püstüler lezyonlarında ve lezyon içermeyen normal derilerinde dermis vasküler alanlarında anlamlı ICAM- 1 ekspresyonu tespit edemedik.

Akne olgularının tedavi öncesindeki akne şiddetlerinde tedavi sonrasında anlamlı azalma belirledik. Akne şiddeti grade 4 olan 8 olgunun tamamında (% 100) tam düzelme, grade 6 olan 10 olgunun 8'inde (% 80) tam düzelme, ikisinde (% 20) kısmi düzelme ve grade 8 olan 7 olgunun 5'inde (% 71.5) tam düzelme, ikisinde (% 28.6) kısmi düzelme gözledik. En iyi tedavi yanıtını grade 4 olgularında aldık. Fakat akne şiddeti ile klinik düzelme arasında ve ayrıca isotretinoinin tedavi ve kümülatif dozları ile klinik düzelme arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Tedavi sonrasında, püstüler akne lezyonlarında periadneksiyal alanda tedavi öncesine göre CD4 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değerlerinde anlamlı bir azalma belirledik. Perivasküler alanda da CD4 (+) T hücre infiltrat değerlerinde azalma saptamamıza rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tedavi sonrasında, püstüler akne lezyonlarında perivasküler ve periadneksiyal alanlarda, tedavi öncesine göre CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik.

Akne olgularında, tedavi öncesi ICAM-1 ekspresyon düzeylerinde yükseklik belirleyemediğimiz için isotretinoinin ICAM-1 düzeyi üzerindeki etkisini değerlendiremedik.

Bu bulgular ışığında, isotretinoinin anti-inflamatuvar etkinliğinin en azından bir kısmının akne lezyonlarında perivasküler ve periadneksiyal alanlardaki CD3 (+) T hücre düzeyleri üzerinde, periadneksiyal alanlarda ise CD4 (+) T hücre düzeyleri üzerinde etkili olarak göstermiş olabileceği sonucuna vardık. Perivasküler CD4 (+) T hücre düzeylerinde anlamlı azalma olmasa da, tedavi sonrası düzeylerin kontrol grubu ile benzer oranda saptanması bize isotretinoinin perivasküler alandaki CD4 (+) T hücre üzerinde de etkinliği olabileceği ihtimalini düşündürdü.

Literatürde AV için isotretinoin tedavisinin dokuda CD3(+) ve CD4 (+) T hücre, ICAM-1 düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçları başka sonuçlarla karşılaştırma şansı bulamadık.

İsotretinoin tedavisi ile kısmi ve tam düzelme gösteren olgular arasında, püstüler akne lezyonundaki tedavi öncesi ve sonrası CD3(+) ve CD4 (+) T hücre değerlerindeki değişim yönünden anlamlı bir farklılık elde edemedik. Benzer şekilde isotretinoin kümülatif dozu ile püstüler akne lezyonundaki tedavi öncesi ve sonrası CD3(+) ve CD4 (+) T hücre değerlerindeki değişimleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bu bulguları, isotretinoinin inflamatuvar akne lezyonundaki CD3(+) ve CD4 (+) T hücre değişimleri üzerindeki etkisini kümülatif dozun belirlemediği ve olgularda klinik olarak kısmi düzelme olsa bile tedavinin CD3(+) ve CD4 (+) T hücre düzeylerine etki edebileceği şeklinde yorumladık.

Aslında bütün bu bulgulara ve etyopatogenezdeki özelliklere baktığımızda tıpkı genetik zeminli, zaman içerisinde değişik faktörlerin tetiklemesiyle gelişen inflamatuvar hücre ve mediyatörlerin aracılık ettiği bazı immünolojik orijinli dermatolojik hastalıklara benzer bir yapılanma dikkatimizi çekmektedir.

AV'de olasılıkla p. acnes veya serbest yağ asitleri ya da bilinmeyen daha farklı spesifik bir antijenik uyarım sonucu; esas olarak CD3(+) ve CD4 (+) T lenfosit ağırlıklı periadneksiyal ve perivasküler infiltrasyonda yükselme olması ve buna bağlı olarak gelişen inflamatuvar olaylar zinciri sonucunda aknenin bilinen klinik tablolarının ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

İnflamatuvar hücrelerin çalışmamızda belirgin olarak vurguladığımız alanlara ulaşmalarını kolaylaştıran örneğin linoleik asit eksikliği gibi bir dizi karmaşık olayın açıklığa kavuşturulması ise oldukça detaylı araştırılması gereken olaylar zincirinin parçasıdır.

İsotretinoin, AV tedavisinde belki de CD3(+), CD4 (+) T hücre düzeylerini düşürerek en uzun remisyonu sağlayabileceği düşünülebilir. Ancak ilacın etkinliği sonuç değil sebepler üzerine sınırlı kalmaktadır. Zira kümülatif doza ulaşılan uzun süreli tedavilerden sonra bile hastalık nüks edebilmektedir. İlacın uzun süreli remisyon sağlayabilmesinin bir nedeni de belki de hastalığa yol açan faktörlerin birini veya bir kısmını en azından bir süre de olsa uzaklaştırabilmesi olabilir. Etyolojide rol alan faktörlerin uzun süre ortamda kalabilmelerini sağlayan CD3(+) ve CD4 (+) T hücreler gibi önemli tetikleyicileri de azaltması etkinliğini daha da artırabiliyor şeklinde düşünülebilir.

Elde ettiğimiz bütün bu veriler, AV olgularının inflamatuvar lezyonlarında, perivasküler ve periadneksiyal CD3(+) ve CD4 (+) T hücre düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin isotretinoin tedavisi ile anlamlı olarak azalmış olduğunu göstermektedir.

AV inflamasyonunda rol oynadığı düşünülen CD3(+) ve CD4 (+) T hücrelerinin isotretinoin tedavisi sonrasında azalması ilacın anti-inflamatuvar etkinliğinin en azından bir bölümünü bu hücreler üzerinden gerçekleştirdiği olasılığını güçlü bir şekilde vurgulamamızı sağlamaktadır.

SONUÇLAR

1. Akne şiddeti grade 4-8 arasında olan olgularda isotretinoin tedavisi ile % 84 tam düzelme, % 16 kısmi düzelme elde edilmesi, klinik düzelme göstermeyen olgunun olmaması, orta ve şiddetli AV'de isotretinoinin oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.
2. Akne şiddeti, isotretinoin tedavi dozu ve kümülatif dozu ile klinik düzelme arasında bir ilişki saptanmaması ($p>0.05$), kümülatif doza ulaşmak için daha uzun zaman ve daha düşük pozolojide ilaç kullanılabileceğini böylece yan etkilerin daha az olabileceğini düşündürmektedir.
3. CD4 (+) T hücre infiltratı, tedavi öncesi püstüler lezyonlarda, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda benzer değerlerde olmak üzere, lezyon içermeyen normal deriye ve kontrol grubuna göre daha yüksek ($p< 0.05$) saptanması, CD4 (+) T hücrelerin akne inflamasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
4. CD3 (+) T hücre infiltratı, tedavi öncesi püstüler lezyonların perivasküler alanında, püstüler lezyonların periadneksiyal alanına, lezyon içermeyen normal deriye ve kontrol grubuna göre daha yüksek ($p<0.05$) bulunması, CD3 (+) T hücre infiltratı tedavi öncesi püstüler lezyonların, periadneksiyal alanında lezyon içermeyen normal deriye göre daha yüksek ($p<0.05$) olması, CD3 (+) T hücrelerin akne inflamasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
5. Tedavi öncesi püstüler lezyonlarda saptanan CD3 (+) ve CD4 (+) T hücre infiltrat yoğunluğu ile akne şiddeti arasında bir ilişki kurulamaması ($p>0.05$), klinik görünümünden bağımsız olarak, akne inflamasyonunun her döneminde bu hücrelerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

6. ICAM- 1 ekspresyonundaki yükseklik tedavi öncesi püstüler lezyonlarda ve lezyon içermeyen normal deride kontrol grubuna göre anlamlı olmaması ($p>0.05$), bugüne kadar yapılan çalışmalarda ICAM- 1'in akne inflamasyonunda rol oynayabileceği görüşlerini desteklememektedir.
7. Tedavi öncesi püstüler akne lezyonlarında, periadneksiyal alanda CD4 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Perivasküler alanda CD4 (+) T hücre infiltrat değerlerinde de azalma oldu fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi öncesi püstüler akne lezyonlarında, periadneksiyal ve perivasküler alanlarda CD3 (+) T hücre infiltrat derece ve yüzde değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma elde edildi ($p<0.05$). Bu sonuçlar, isotretinoin tedavisinin inflamatuvar akne lezyonlarındaki CD3(+) ve CD4 (+) T hücre düzeyleri üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.
8. Kısmi ve tam düzelme gösteren olgular arasında, püstüler akne lezyonlarındaki tedavi öncesi ve sonrası CD3(+) ve CD4 (+) T hücre değerlerindeki değişimler yönünden anlamlı bir farklılık olmaması ($p>0.05$), klinik olarak kısmi düzelme olsa bile isotretinoin tedavisinin CD3(+), CD4 (+) T hücre düzeyleri üzerine etki edebileceğini düşündürmektedir.
9. İsoetretinoin kümülatif dozu ile püstüler akne lezyonundaki tedavi öncesi ve sonrası CD3(+) ve CD4 (+) T hücre değerlerindeki değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaması ($p>0.05$), isotretinoinin kümülatif dozunun inflamatuvar akne lezyonundaki CD3(+) ve CD4(+) T hücre değerlerindeki değişimleri üzerinde etkinliğinin olmadığını düşündürmektedir.
10. Elde ettiğimiz bulgular, akne vulgaris inflamasyonunda CD3(+) ve CD4 (+) T hücrelerinin rol oynayabildiğini ve isotretinoin tedavisinin aknedeki anti-inflamatuvar

etkisini CD3(+) ve CD4 (+) T hücreleri üzerinden gerçekleştirme olasılığının olabileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Son zamanlarda akne vulgaris inflamasyonunda, CD3(+) ve CD4 (+) T hücreler ile ICAM-1 gibi inflamasyon mediyatörlerinin rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. AV’de, isotretinoinin, antinflamatuar etki gösterdiği bilinmesine rağmen bu etkisini hangi mekanizma veya mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği tam olarak açıklanamamıştır.

Çalışmamızda, isotretinoin tedavisi verilen 25 AV olgusunun deri örneklerinde, CD3(+) ve CD4 (+) T hücre ile ICAM-1 düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrasında immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar hem kendi aralarında hem de kontrol grubu deri örnekleriyle karşılaştırılmıştır. Akne olgularında CD4 (+) T hücre infiltratı, tedavi öncesi püstüler lezyonda perivasküler ve periadneksiyal alanda, lezyon içermeyen normal deriye ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0.05$). CD3 (+) T hücre infiltratı ise, tedavi öncesi püstüler lezyonda, perivasküler alanda, lezyon içermeyen normal deriye ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p<0.05$) tedavi öncesi püstüler lezyonda, periadneksiyal alanda lezyon içermeyen normal deriye göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubuna göre ise anlamlı bir yükseklik görülmedi ($p>0.05$). ICAM-1 ekspresyonu, akne olgularında tedavi öncesi püstüler lezyonda ve lezyon içermeyen normal deride kontrol grubuna göre anlamlı değildi ($p>0.05$). İsoetretinoin tedavisi sonrası, tedavi öncesi püstüler lezyonda saptanan perivasküler ve periadneksiyal CD3 (+) T hücre infiltratı ile periadneksiyal CD4 (+) T hücre infiltrat düzeylerinde azalma anlamlıydı ($p<0.05$). Perivasküler CD4 (+) T hücre infiltrat düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma oldu ($p>0.05$).

İsoetretinoin’in inflamatuvar lezyonlarında CD3(+) ve CD4 (+) T hücre düzeyleri üzerindeki etkisi kısmi ve tam düzelme gösteren olgular arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$). Ayrıca isotretinoinin bu etkisi ile kümülatif dozu arasında da anlamlı ilişki kurulamadı ($p>0.05$).

CD3(+) ve CD4 (+) T hücrelerin akne vulgaris inflamasyonunda rol alabildiği ve isotretinoin tedavisinin aknedeki anti-inflamatuar etkinliğini CD3(+) ve CD4 (+) T hücre düzeylerini azaltarak gösterebileceği düşünülebilir.

SUMMARY

Recently, it is dwelling on that such inflammatory mediators as CD3(+), CD4 (+) T cells and ICAM -1 may play a role in the inflammation of AV. Although it is known that isotretinoin has anti-inflammatory activity in AV, the mechanism or mechanisms of action of isotretinoin has not been completely elucidated.

In our study, pretreatment and posttreatment CD3(+), CD4 (+) T cell and ICAM-1 levels were analysed and compared by immunohistochemical methods on the skin samples of 25 AV case under isotretinoin treatment. Levels of skin samples were also compared with the skin samples of the controls. CD4 (+) T cell infiltrate was found significantly increased in the perivascular and the periadnexial area in pretreatment pustul ($p<0.05$) when compared with the uninvolved normal skin and the control group. CD3 (+) T cell infiltrate was found significantly increased in the perivascular area in the pretreatment pustule ($p<0.05$) when compared with the uninvolved normal skin and the control group. Although the periadnexial CD3 (+) T cell infiltrate was significantly higher than the uninvolved normal skin ($p<0.05$), when compared with the control group a significant increase was not found in the pretreated pustule ($p>0.05$). The increase in ICAM-1 expression did not show statistically significance as compared with the control group ($p>0.05$) in pretreated pustule and uninvolved normal skin. After isotretinoin therapy, perivascular and periadnexial CD3 (+) T cell infiltrate and periadnexial CD4 (+) T cell infiltrate levels were decreased significantly in the pretreated pustule ($p<0.05$) whereas perivascular CD4 (+) T cell infiltrate levels decreased insignificantly ($p>0.05$)

The effect of isotretinoin on CD3 (+) and CD4 (+) T cell levels in inflammatory lesions was not found to be significantly related in the cases with partial and complete recovery ($p>0.05$). This effect was found to be unrelated with the cumulative doses of isotretinoin ($p>0.05$).

It may be thought that CD3(+) and CD4 (+) T cells play a role in the inflammation of AV and isotretinoin therapy may indicate its anti-inflammatory activity by decreasing the CD3(+) and CD4 (+) T cell levels.

KAYNAKLAR

- 1) Akamatsu H, Horio T, Hattori K: Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Exper Dermatol* 7: 191-197, 1998.
- 2) Akkoca MA: Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin'in tedavi etkiliđi ve yan etkilerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara, 1998.
- 3) Aksakal AB: Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat + etil estradiol kombinasyonunun tedavi etkiliği ve hormon düzeyleri üzere olan etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara, 1993.
- 4) Allen BS, Smith JG: Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 118: 23-25, 1982.
- 5) Antilla HA, Reitamo S, Saurat JH: Interleukinin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol* 6: 585-588, 1992.
- 6) Atalay A, Altaykan A, Erg G, Kutsal YG: Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long term oral isotretinoin therapy. *Rheumatol Int* 24: 297-300, 2004.
- 7) Başak PY, Gültek F, Kılınç İ: The role of the antioxidative defense system in papulopustular acne. *J Dermatol* 28: 123-127, 2001.
- 8) Baxter KF, Cunliffe WJ: Retinoid herpeticum. *Clinic Exp Dermatol* 26: 556-558, 2001.
- 9) Brand B, Gilbert R, Baker MD, Poncet M, Greenspan A, Georgian K, Soloff AM: Cumulative irritancy comparison of adapalene gel % 0.1 versus other retinoid products when applied in combination with topical antimicrobial agents. *J Am Acad Dermatol* 49: 227-232, 2003.

- 10) Brown SKĪN, Shalita AR: Acne vulgaris. Lancet 351: 1871-1876, 1998.
- 11) Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF: Acne: A review of immunologic and microbiologic factors. Postgrad Med J 75: 328-331, 1999.
- 12) Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S: The prevalence of acne vulgaris in adolescence. Br J Dermatol 85: 119-126, 1971.
- 13) Chronnell MTC, Ghali LR, Ali RS, Qun AG, Holland DB, Bull JJ, Cunliffe WJ, McKay IA, Philpott MP, Röver SM: Human beta defens 1 and 2 expression on human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. J Invest Dermatol 117: 1120-1125, 2001.
- 14) Cooper AJ: Treatment of acne: Isotretinoin recommendations based on Australasian experience. Austral J Dermatol 44: 97-105, 2003.
- 15) Cunliffe WJ, Gould DJ: Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. BMJ 1 : 1109-1110, 1979.
- 16) Cunliffe WJ, Holland DB, Clinark SM, Stables GI: Comedogenesis: Some new aetiological, Clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol 142: 1084-1091, 2000.
- 17) Cunliffe WJ, Holland DB, Clinark SM, Stables GI: Comedogenesis: Some aetiological clinical and therapeutic strategies. Dermatology 206: 11-16, 2003.
- 18) Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A: Comedone formation: Etiology, clinical presentation and treatment. Clin Dermatol 22: 367 - 374, 2004.
- 19) Czernielewski J, Michel S, BouClinier M, Baker M, Hensby C: Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol 15: 5-12, 2001.
- 20) Digiovanna JJ, Langmanc B, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ, Eichenfield L, Hebert AA: Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone

- mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 51: 709-717, 2004.
- 21) Donnell JO: Overview of existing research and information linking isotretinoin, depression, psychosis and suicide. *Am J Ther* 10: 148-159, 2003.
 - 22) Downing DT, Stewart ME, Wertz PW: Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 14: 221-225, 1986.
 - 23) Dreno B: Acne: Physical treatment. *Clin Dermatol* 22: 429- 433, 2004.
 - 24) Ebling FJG, Cunliffe WJ: Disease of the sebaceous glands: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Beşinci baskı. Champion RP, Burton JL, Ebling FJG (eds) Mc Graw Hill, New York 1999, S. 1717-1736.
 - 25) Farrar MD, Ingham E: Acne: Inflammation . *Clin Dermatol* 22: 412 - 418, 2004.
 - 26) Feldman S, Careccia RE, Barham KL: Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 69: 2123-2130, 2004.
 - 27) Forssman T: Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. *Curr Probl Dermatol* 22: 91-97, 1995.
 - 28) Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG: Consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 50: 900-906, 2004.
 - 29) Gollnick H: Current concepts of the pathogenesis of acne. *Drugs* 15: 1579-1596, 2003.
 - 30) Gollnick H, Cunliffe WJ: Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 49:1-37, 2003.
 - 31) Gollnick H, Krauthelm A: Topical treatment in acne: Current status and future aspects. *Dermatology* 206: 29-36, 2003.

- 32) Goodman GJ: Post- acne scarring: A short review of it's pathophysiology. *Australa J Dermatol* 42: 84-90, 2001.
- 33) Graham GM, Farrar MD, Cruse SJE: Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with p. acnes. *Br J Dermatol* 150: 421-428, 2004.
- 34) Guy R, Kealey T: Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1: 32-37, 1998.
- 35) Haider A, Shaw JC: Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 292: 726-735, 2004.
- 36) Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskinala W, Strauss JS: Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: A prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 49: 424-432, 2003.
- 37) Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ: Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 150: 72-81, 2004.
- 38) Ingham E, Eady EA, Goodw CE: Proinflammatory levels of interleukin1 alpha like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 6: 895-901, 1992.
- 39) Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A: Topical adapalene gel % 0.1 vs. isotretinoin gel % 0.05 in the treatment of acne vulgaris: a randomized open label clinical trial. *Br J Dermatol* 147: 523- 527, 2002.
- 40) Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland KT: *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne; p. acnes has T cell mitogenic activity. *Br J Dermatol* 146: 202-209, 2002.
- 41) Jappe UTA: Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol* 83: 241-248, 2003.
- 42) Jemec GBE, Jemec B: Acne: Treatment of scars. *Clin Dermatol* 22: 434-438, 2004.

- 43) Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 121: 20-27, 2003.
- 44) Kaminer MS, Gilchrest BA: The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol* 32: 6-14, 1995.
- 45) Kaminskiy A: Less common methods to treat acne. *Dermatology* 206: 68-73, 2003.
- 46) Katsambas A, Papakonstantinou A: Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol* 22: 412-418, 2004.
- 47) Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe WJ: Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 22: 439-444, 2004.
- 48) Kersey P, Susman M, Dahl M: Delayed skin test reactivity to propionibacterium acnes correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 103: 651-655, 1980.
- 49) Kim J, Ochoa MT, Krutzyk SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Godowski PJ, Modlin RL: Activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 169: 1535-1541, 2002.
- 50) Knaggs HE, Hughes BR, Morris C: Immunohistochemical study of desmosomes in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 130: 731-737, 1994.
- 51) Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P: Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivity induced by therapy with 13- cis-retinoic acid. *Diabet Metabol Res Rev* 17: 391-395, 2001.
- 52) Koreck A, Pivarsci A, Dobozy A, Kemeny L: The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 206: 96-105, 2003.
- 53) Krautheim A, Gollnick HPM: Acne: Topical treatment. *Clin Dermatol* 22: 398-407, 2004.

- 54) Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, Nevo Y: Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 81: 350-352, 2001.
- 55) Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E: Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 7: 191-197, 1998.
- 56) Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The microbial colonization of inflame acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 118: 203-208, 1998.
- 57) Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The pathological and aetiological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedons. *J Med Microbiol* 20: 11-16, 1985.
- 58) Lever L, Marks R: Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. *Drugs* 39: 681-692, 1990.
- 59) Leyden JJ: A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 49: 200-210, 2003.
- 60) Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B: Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatology* 196: 55-58, 1998.
- 61) Moeller KE, Touma SC: Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother* 37: 1622-1624, 2003.
- 62) Motoyoshi K: Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalen and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 109: 191-198, 1983.
- 63) Nagy I, Pivarsci A, Koreck A, Sezell M, Urban E, Kemeny L: Distinct strains of propionibacterium acnes induce selective human beta defensin 2 and interleukin 8 expression in human keratinocytes through Toll - like receptors. *J Invest Dermatol* 124: 931-938, 2005.

- 64) Norris JFB, Cunliffe WJ: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 118: 651-659, 1988.
- 65) Önder M, Öztaş MO, Öztaş P: Isotretinoin induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatol Treat* 12: 115-116, 2001.
- 66) Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG: Microdose isotretinoin. *Br J Dermatol* 143: 205-206, 2000.
- 67) Philpott MP: Defensins and acne. *Mol Immunol* 40: 45-462, 2003.
- 68) Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB: Acne in schoolchildren: No longer a concern for dermatologists. *BMJ* 298: 1217-1219, 1989.
- 69) Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD: Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol* 22: 408-411, 2004.
- 70) Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, Lena V, Perdrix J, Wietlisbach V, Riesen WF, Walther T, Medger L, Nicod P, Desvergne B, Mooser V: High risk for hiperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13- cis retinoic acid therapy for acne: A pharmacogenetic study. *Ann Int Med* 136 : 582-589, 2002.
- 71) Schaller M, Loewenstein M, Borelli C, Jacob K, Vogeser M, Burgdorf WHC, Plewig G: Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with propionibacterium acnes and coproporphyrin 3. *Br J Dermatol* 153: 66-71, 2005.
- 72) Shalita AR: Acne: Clinical presentations. *Clin Dermatol* 22: 385-386, 2004.
- 73) Stetson CL, Butler DF, Rapini RP: Herpetic whitlow during isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 42: 496-498, 2003.
- 74) Stewart ME: Sebaceous gland lipids. *Sem Dermatol* 11: 100-105, 1992.

- 75) Stewart ME, Greenwood R, Cunliffe WJ, Strauss JS, Downing DT: Effect of cyproterone acetate-ethinyl oestradiol treatment on the proportion of linoleic and sebaceous acids in various skin surface lipid classes. Arch Dermatol Res 278: 481-485, 1986.
- 76) Strauss JS: Disease of the sebaceous glands: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Dördüncü baskı . Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF (eds) Mc Graw- Hill, New York 1993, S.709-726.
- 77) Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, Lowe NJ, Jones TM, Stewart DM, Jarratt MT, Katz I, Pariser DM, Pariser RJ, Tschien E, Chalker DK, Rafal ES, Savin RP, Roth HL, Chang LK, Baginski DJ, Kempers S, MLane J: Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micromized isotretinoin with standard isotretinoin. J Am Acad Dermatol 45: 196-207, 2001.
- 78) Thiboutot DM: Acne: Hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol 22: 419-428, 2004.
- 79) Thiboutot DM: Acne; on overview of clinical research findings. Dermatol Clin 15: 97-109, 1997.
- 80) Thiboutot DM, Knaggs H, Gilland K, Hagari S: Activity of type 1 5 alfa reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. Br J Dermatol 136: 166-171, 1997.
- 81) Thiboutot DM, Lookingbill DP: Acne: Acute or chronic disease?. J Am Acad Dermatol 32: 2-5, 1995.
- 82) Thiboutot DM, Strauss JS: Disease of the sebaceous glands: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Altıncı baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K,

- Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Mc Graw- Hill, New York 2003, S. 672-687.
- 83) Toyoda M, Morohashi M: Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 34: 29-40, 2001.
- 84) Toyoda M, Morohashi M: New aspects in acne inflammation. *Dermatology* 206: 17-23, 2003.
- 85) Türel A, Öztürkcan S, Şahin MT, Türkdoğan P: A rare side effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *Eur Acad Derm Venerol* 17:601-619, 2003.
- 86) Webster GF: Inflammatory acne. *Int J Dermatol* 29: 313-317, 1990.
- 87) Webster GF: Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 43: 47-50, 2000.
- 88) Wilson BB: Acne vulgaris. *Prim Care* 16 : 695-712, 1989.
- 89) Witkowskine JA, Parish LC: The assesment of acne: An evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 22: 394-397, 2004.
- 90) Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, Baker MD, Liu YS, Czernielewski J: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalen and clindamycin: A multicenter randomized, investigator blinded study. *J Am Acad Dermatol* 49: 211- 217, 2003.
- 91) Wolf R, Matz H, Orion E: Acne and diet. *Clin Dermatol* 22: 387-393, 2004.
- 92) Yahr MG: Keloid formation induced by isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 38: 228-239, 1999.
- 93) Ziboh VA, Miller CC, Cho Y: Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of anti-inflammatory and proliferative metabolites. *Am J Clin Nutr* 71: 361-366, 2000.

- 94) Zouboulis CC: Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 22: 360-366, 2004.
- 95) Zouboulis CC: Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 15: 63-67, 2001.
- 96) Zouboulis CC: Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease. *Dermatology* 203: 277-279, 2001.
- 97) Zouboulis CC, Mart JP: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 206: 37-53, 2003.
- 98) Zouboulis CC, Seltman H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line. *J Invest Dermatol* 113: 1011-1020, 1999.
- 99) Zouboulis CC, Xia L, Detmer M: Culture of human sebocytes and markers of sebocytic differentiation in vitro. *Skin Pharmacol* 4: 74-83, 1991.