



## DERLEME / REVIEW

# Akne vulgaris ve izotretinoin tedavisinin etkileri

## Acne vulgaris and effects of isotretinoin treatment

Ada Beler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

### Abstract

This article focused on treating acne vulgaris, emphasizing isotretinoin's impact. It outlines acne's clinical characteristics and causes, covering both topical and systemic therapies, as well as dermatocosmetic approaches and laser treatments. We also discussed various acne treatment methods, including topical applications, systemic treatments, and dermatocosmetic procedures. The importance of systemic treatments like isotretinoin, especially for severe acne is emphasized. The effectiveness of isotretinoin in treating acne is examined, particularly highlighting its role in achieving long-term remission.

**Keywords:** Acne vulgaris, retinoids, isotretinoin

### Öz

Bu makale, izotretinoin'in etkisini vurgulayarak akne vulgaris tedavisine odaklanmıştır. Aknenin klinik özelliklerini ve nedenlerini ana hatlarıyla ele alan makale, topikal ve sistemik tedavilerin yanı sıra dermatokozmetik yaklaşımları ve lazer tedavilerini de kapsamaktadır. Ayrıca, topikal uygulamalar, sistemik tedaviler ve dermatokozmetik prosedürler dahil olmak üzere çeşitli akne tedavi yöntemleri tartışılmıştır. Özellikle şiddetli akne için izotretinoin gibi sistemik tedavilerin önemi vurgulanmıştır. İzotretinoin'in akne tedavisindeki etkinliği incelenerek özellikle uzun süreli remisyon sağlamadaki rolü üzerinde durulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Akne vulgaris, retinoidler, izotretinoin

## GİRİŞ

Akne vulgaris (Akne) sebace foliküllerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Adolesan dönemde en sık görülen dermatoz olarak, pubertenin fizyolojik bir belirtisi gibi kabul edilebilir. Akne vulgarisin klinik özellikleri; yüz ve diğer seboreik alanlarda patogeneze uygun şekilde; sebum üretiminde artışı gösteren seboreik görünüm, foliküler hiperkeratozu gösteren komedonlar ve perifoliküler inflamasyonu gösteren papülopüstüllerden oluşur. Son yıllarda aknenin etyopatogenezi ile ilgili, özellikle inflamasyona dayalı önemli gelişmeler tedavide de yeni yaklaşımları beraberinde getirmiştir. Hafif şiddette akne tedavisinde topikal ajanlar yeterli olabilirken, orta ve şiddetli akne olgularında topical ilaçlara ek olarak sistemik tedaviler gerekmektedir. Erken ve doğru tedavi, akne skar oluşumunu önleyebilmektedir. Son yıllarda hem akne hem de skarlarının tedavisinde, peeling ve mikroigneleme gibi dermatokozmetolojik

işlemler; minör cerrahi işlemler; lazer ve diğer ışık sistemleri de yer almaktadır. Sistemik ve topikal tedavilerde farklı seçenekler bulunmasına ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen, hastalığın kronik olması nedeniyle, özellikle genç hastalarda ümitsizliğe yol açtığı görülmektedir. Ayrıca bazı akne hastalarında eşlik edebilen hormonal problemlerin iyi tespit edilmesi ve gerekli hastalarda multidisipliner yaklaşım sergilenmesi gerekmektedir<sup>1</sup>.

Akne açık komedonlar (siyah noktalar), kapalı komedonlar (beyaz noktalar) ve nodüller, püstüller ve papüller gibi iltihaplı lezyonları içeren kronik inflamatuvar bir dermatoz olarak tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Aknenin aynı zamanda hastanın psikolojisini etkileyebilecek kronik bir hastalık olarak tanınması gerektiği öne sürülmüştür<sup>3</sup>. Genellikle, akne hastanın yirmili yaşlarının başlarında kaybolur; ancak bazı durumlarda yetişkinlik dönemine kadar devam edebilir, bu durum genellikle kadınlarda daha sık görülür<sup>4</sup>. Aknenin ergenlik dönemindeki bireyler

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ada Beler, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye

E-mail: belerada@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.11.2023 Kabul tarihi/Accepted: 08.12.2023

üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır. Kişide görünüşünden rahatsızlık, duygusal stres ve hatta ciltte kalıcı izlere yol açabilir<sup>5</sup>.

Bu makalenin yazılma amacı; akne vulgaris ve tedavileri hakkında genel bir bilgilendirme yapmak, izotretinoin tedavisinin başlıca özelliklerine değinmektir.

## AKNE TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Akne tedavisinin temel amacı, mevcut akne lezyonlarını kontrol altına almak ve tedavi etmek, mümkün olduğunca kalıcı izleri önlemek, bozukluğun süresini sınırlamak ve morbiditeyi en aza indirmektir. Hastalara bir iyileşmenin gözlemlenebilmesi için 3-6 hafta gerekebileceği konusunda bilgi verilmelidir.

Aşağıdaki tablodan görüldüğü üzere<sup>6</sup> akne temelde, lokal olarak (topikal olarak) veya sistemik olarak (ağızdan alınan ilaçlarla) tedavi edilebilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında doğal ürünlerin kullanımı veya örneğin optik tedavi gibi ilaç dışı tedaviler yer almaktadır. Ancak, genellikle akne patogenezinin birden fazla mekanizmasını hedefleyen bir kombinasyon tedavisi başarılı olabilmektedir<sup>6</sup>.

Topikal ürünler, doğrudan etkilenen bölgeye uygulanabilme avantajına sahiptir; bu nedenle sistemik emilimi azaltır ve pilosebace ünitelerinin tedaviye daha fazla maruz kalmasını sağlar. Bununla birlikte, topikal olarak uygulanan akne karşıtı ürünlerin önemli bir yan etkisi cilt tahrişidir. Topikal uygulama için kremler, jeller, losyonlar, solüsyonlar ve yıkamalar dahil olmak üzere çeşitli formülasyonlar mevcuttur<sup>7</sup>.

**Tablo 1. Akne vulgaris tedavisi için farklı seçenekler<sup>6</sup>.**

Tedavi Yöntemleri	Örnekler
Topikal	Retinoidler: adapalen, motretinid, tretinoin, glukuronid, tazaroten
	Antibiyotikler: klindamisin, eritromisin
	Diğer: azelaik asit, benzoil peroksit, kimyasal peeling, kortikosteroidler, niyasinamid, salisilik asit, kükürt
Sistemik	Retinoidler: izotretinoin
	Antibiyotikler: azitromisin, klindamisin, doksisisiklin, eritromisin
	Hormonal: kontraseptifler
	Diğer: kortikosteroidler, ibuprofen, çinko sülfat
Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp	Bitki özleri, bitkisel yağlar

Oral sistemik tedavi, akne topikal tedaviye direnç gösterdiğinde veya nodüler lezyonlarla veya iz bırakarak ortaya çıktığında gereklidir. İnflamatuvar lezyonların tedavisinde tercih edilen seçenektir. En yaygın sistemik tedaviler arasında izotretinoin, oral antibiyotikler ve hormonal ajanlar bulunmaktadır. Oral antibiyotikler genellikle orta ila şiddetli inflamatuvar akne, önceki topikal tedaviye direnç gösteren akne veya vücudun geniş bir yüzey alanını kapsayan akne için önerilir. Bu antimikrobiyal ajanlar, akneye sebep olan *Propionibacterium acnes*'in büyümesini ve *Propionibacterium acnes*'ten salınan iltihaplı mediatörlerin sentezini engeller. Antibiyotik tedavisinin başarısı, ajanın dermis içindeki pilosebace foliküllerinin lipid ortamına ulaşma yeteneğine dayanmaktadır; bu, *Propionibacterium acnes*'in yerleşim yaptığı bölgedir. Hormonal tedavi, ergen ve

yetişkin kadınlar için bir alternatif olarak kullanılabilir. Bu hormonlar genellikle oral kontraseptif hap formunda verilir. Kontraseptif hormonlar, başlangıçta androjen tarafından indüklenen sebum üretimini azaltır. Bu, cinsel hormon bağlayıcı globulinin sentezini artırır, bu da sırasıyla kadın vücudundaki biyolojik olarak aktif serbest testosteronu azaltır. Tüm kontraseptifler hormonla ilgili akneyi tedavi etmek için kullanılabilirken, progestinler genellikle tercih edilir çünkü androjen aktivitesine sahip değildirler<sup>8</sup>.

## SİSTEMİK TEDAVİNİN BİR YÖNTEMİ OLAN RETINOID: İZOTRETİNOİN

Oral izotretinoin (13-cis-retinoik asit), ilk kez "US Food and Drug Administration (FDA)" tarafından

1982 yılında şiddetli akne tedavisi olarak onaylanmış, vitamin A'nın retinoid türevidir. Bugüne kadar izotretinoinin etkinliği başka hiçbir tedavi tarafından aşılanmamıştır ve iki on yılın üzerinde bir süre sonra bile izotretinoin, birçok hastada uzun vadeli remisyon ve/veya önemli iyileşme sağlayarak klinik olarak etkili akne karşıtı terapi olarak kalmaktadır.

İzotretinoin, akne de rol oynayan tüm temel etiyolojik faktörlere etki eden tek tedavidir. Bu olağanüstü etkinliği, hücre döngüsü ilerlemesi, hücrel farklılaşma, hücre yaşamı ve apoptozu etkileyerek elde eder. Bu; sebum üretiminde önemli bir azalmaya neden olur, komedojenezi etkiler, Propionibacterium acnes bakterisini azaltır ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir<sup>9</sup>.

Oral izotretinoin alan çoğu hastanın tedavinin dozuna bağlı olarak 4 ila 6 ayın sonunda akneden tamamen kurtulduğu gözlemlenmektedir<sup>10</sup>. İzotretinoin'in geleneksel dozu, günde iki bölünmüş dozda 0.5 ila 1 mg/kg'dir. Akne hastalarının yönetimi, farklı kılavuzlara ve uzlaşımlara dayalı olarak değişebilir. Avrupa kılavuzlarına göre önerilen günlük doz aralığı 0.3 ila 0.5 mg/kg iken, ABD kılavuzları 1 mg/kg'ye kadar önermektedir. Ancak, sadece Avrupa kılavuzları en az altı aylık bir tedavi süresini önermektedir<sup>11</sup>. Son zamanlarda, izotretinoin reçetesi üzerine bir Avrupa direktifi tanıtılmıştır. Direktifin amaçları şunlardır: genel reçetelemenin Avrupa Birliği genelinde uyumlu ve uygun bir şekilde uygulanmasını sağlamak ve gebelik dahil olmak üzere olumsuz etkilerin riskini en aza indirmek. Aşağıdaki tablo<sup>9</sup>, bu direktifte yapılan önerileri özetler ve bunları önceki reçeteleme alışkanlıklarıyla karşılaştırır.

İzotretinoin, sadece akne vulgaris dışında birçok dermatolojik hastalıkta potansiyel olarak faydalı bir ilaç seçeneği temsil eder. Psoriasis, pityriasis rubra pilaris, condylomata acuminata, deri kanserleri, rozasea, hidradenitis suppurativa, granuloma annulare, lupus eritematosus ve liken planus gibi hastalıkların, ilacın immünomodülatör, anti-inflamatuvar ve antitümör aktivitelere yanıt verdiği gösterilmiştir. İzotretinoin ayrıca bazal hücre karsinomu veya skuamöz hücre karsinomu gibi deri kanserlerini önlemede de yardımcı olur<sup>12</sup>.

## FİZİKSEL YAN ETKİLER

İzotretinoin alan hastaların yaklaşık %90'ında görülen en yaygın doz bağımlı yan etki cheilitis veya kuru dudaklardır. Kuru cilt (kserozis), kuru ağız (kserostomi), kuru burun ve güneşe duyarlılık da

izotretinoin alan hastalarda çok yaygın görülen yan etkilerdir. Güneş koruması, cilt nemlendiricileri ve bariyerleri, ilaca başlamadan önce önemli hastalara verilecek eğitim konularındandır. Ayrıca, tedavi sırasında ve en az altı ay süresince tüm cilt yüzeyini etkileyen işlemlerden (sır ağda, dermabrazyon, lazer tedavisi) kaçınılmalıdır, bu sayede cilt tahrişini ve iz bırakmayı önlemek mümkün olacaktır. izotretinoin tedavisinin çok yaygın yan etkileri arasında hipertrigliseridemi ve artmış eritrosit sedimentasyon hızı da bulunmaktadır. Bu yaygın yan etkileri izlemek için izotretinoin tedavisi süresince ve başlangıç döneminde sık laboratuvar kontrolü önerilmektedir. Kaşıntı (pruritus), tahriş, saç dökülmesi, cilt hassasiyeti, kuru gözler, cilt enfeksiyonları, döküntü, kemik veya eklem ağrısı, kas ağrıları ve eklem ağrısı (artralji); pediatrik popülasyonda en yaygın olanı sırt ve eklem ağrısıdır.

Diğer potansiyel laboratuvar anomalileri: Düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL'ler) azalması, artmış karaciğer fonksiyon testleri (LFT'ler), artmış kreatin fosfokinaz (CPK), azalmış hemoglobin ve hematokrit, azalmış eritrosit ve lökosit sayıları ve artmış trombosit sayılarıdır. Nadir durumlarda nötropeni veya agranülositoz oluşursa, izotretinoin kesilmelidir. Ciddi deri reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz de dahil olmak üzere tedavi sırasında meydana gelirse izotretinoinin derhal kesilmesini gerektiren durumlar bildirilmiştir. Ayrıca, normal ve yüksek serum trigliserit seviyeleri olan hastalarda izotretinoin alan hastalarda akut pankreatit raporları bulunmaktadır. Pankreatit belirtileri ortaya çıkarsa tedavi kesilmelidir<sup>13</sup>. ücre karsinomu gibi deri kanserlerini önlemede de yardımcı olur<sup>12</sup>.

## PSİKİYATRİK YAN ETKİLER

Akne hastalarında izotretinoinin klinik deneylerini kullanarak, ilacın depresyon ve intihar üzerindeki etkilerini inceleyen bir dizi çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar; utançta azalmalar ve özsaygıda iyileşmelerle birlikte, birçok hastada başarılı akne tedavisi ile yaşam kalitesinde iyileşmeler gösteren tutarlı bulgular sunmuştur. Bazıları, görünümde artan memnuniyetle ilişkilendirilebilecek şekilde anksiyetede iyileşmeler göstermektedir. Ancak bugüne kadar yapılan izotretinoin çalışmaları, klinik depresyon ve intihar gibi olayları tespit etmek için yeterli olmayan örneklem boyutları ile sınırlı olmuştur, çünkü bu olaylar hastaların az bir kısmında meydana gelir<sup>14</sup>.

**Tablo 2. Avrupa direktifinde yer alan öneriler<sup>9</sup>**

	<b>Direktif öncesi</b>	<b>Direktif sonrası</b>
Doz	0.5–1.0 mg/kg/gün	Başlangıç: 0.5 mg/kg/gün
Kullanım indikasyonları	İzotretinoin, şiddetli akne için ilk basamak tedavi olarak önerilir, aynı zamanda 3 ay süreyle sistemik antibiyotiklere yanıt vermeyen akne için topikal tedavi ile birlikte uygulanır.	İzotretinoin artık yalnızca uygun antibiyotiklere ve topikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli akne için kullanılır. Bu, artık hiçbir şekilde ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaması gerektiği şeklinde bir çıkarıma işaret etmektedir.
Yaş	Yaş sınırlaması bulunmamaktadır.	12 yaşın altındaki çocuklara önerilmez.
Tedavi Süresince Takip Edilenler	Karaciğer enzimleri ve lipitler, tedaviye başlamadan önce ve maksimum dozun kullanılmasından 1 ay sonra kontrol edilmelidir.	Aynı incelemeler yapılmalıdır ancak tedavi süresince ilk ay ve 3 ayda bir tekrarlanmalıdır.
Fiziksel Tedaviler	Tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kimyasal ve fiziksel peelingden kaçılması aynı zamanda tedavi sırasında ve sonrasında 6 hafta boyunca ağda epilasyonundan kaçınması önerilir.	Tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca tüm peeling ve ağda epilasyonu şekillerinden kaçınılmalıdır.

Bu konuda yapılan bazı çalışmalar aşağıdaki şekillerde sonuçlanmıştır:

- İzotretinoin tedavisi öncesi ve sonrasında akne hastalığına sahip 15 hasta üzerinde başlangıç düzeyi anksiyete ve depresyonu, özsaygı gibi faktörler değerlendirildi. “Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)” ile ölçülen anksiyete ve depresyon düzeylerinde, tarihsel kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek seviyeler buldular. Ayrıca artan utanma düzeyleri ve düşük özsaygı bildirildi. İzotretinoin tedavisi, anksiyete ve depresyon ölçümlerinde önemli bir değişikliğe neden olmadı, ancak utanma ve utanç ölçümlerinde iyileşmeler oldu. Bu çalışma, anksiyete ve depresyonun öz-bildirim ölçüleri kullanılması ve yapılandırılmış görüşmeye dayalı psikiyatrik semptomlar veya tanıların klinik değerlendirmelerinin eksikliği nedeniyle sınırlıydı. Çalışma aynı zamanda tarihsel kontrolleri kullanmış ve belirli bir kontrol grubu toplamamıştır<sup>15</sup>.
- 1 mg/kg izotretinoin alan 300 akne hastası ve 0.4 mg/kg mikronize izotretinoin alan 300 hasta incelendi. Mikronize izotretinoin grubundaki on bir hasta (%3), psikiyatrik yan etkiler geliştirdi ve dördü depresyon ve/veya duygu dalgalanmaları nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı, semptomlar tedavinin sona ermesiyle düzeldi. Düzenli izotretinoin grubundaki bir hastada, tedaviyi durdurmayı gerektiren depresyon

görüldü, bu durum ilacın çıkarılmasıyla çözüldü<sup>16</sup>.

- 0.75-1.0 mg/kg dozunda izotretinoin tedavisi alan 100 akne hastası incelendi. Hastalar, “Hamilton Depression Rating Scale (HRDS)” ile ölçülen depresif puanlarda tedavinin üç ay sonrasında bir hastada klinik olarak önemli bir depresyon gelişimiyle birlikte artış yaşadılar. Depresyon puanları, tedavinin üç ila altı ayı arasında azaldı<sup>17</sup>.

Yukarıda örneklerini görebildiğimiz deneylerden elde edilen verileri analiz eden birkaç meta-analiz gerçekleştirilmiştir. Bu analizler, önceden yapılan deneylerde öznel olarak bildirilen depresyon belirtilerinde bir azalma olduğunu gösterdi<sup>18,19</sup>, ancak birleştirilmiş retrospektif çalışmaların analizinde depresyon riskinde bir artış görüldü<sup>19</sup>. Başka bir meta-analiz ise izotretinoin tedavisiyle psikiyatrik yan etkilerde artış olduğunu gösterdi<sup>20</sup>.

Özetlenen bu çalışmalar, izotretinoin kullanan çoğu hastanın depresyon geliştirmemesi gerçeğine rağmen, sorulan soruya kapsamlı bir şekilde yanıt verebilmek için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip değildir. Küçük ölçekli çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrasında ruh hali ve anksiyete belirtileri üzerine yapılan çalışmalar, izotretinoinin bir azınlıkta klinik depresyona neden olabileceği olasılığını kesin olarak ortadan kaldırmaz. İzotretinoinin klinik depresyon gelişimi üzerindeki etkisini destekleyen veya buna karşı delil olarak küçük örneklem büyüklüklerinde depresyon ölçümlerinde ortalama puanlardaki değişikliklere bakmak, izotretinoine maruz kalan

populasyon içinde depresyon belirtilerinin kademeli bir artışı varsayımına dayanır. Ayrıca araştırmalarda küçük örneklemelerin, intihar düşüncesi gibi olayları gösterme konusunda yetersiz kalabileceği not edilmelidir. İntihar gibi bir sonucu olan kontrollü çalışmaların etik sorunları ve bu tür olayların doğasından kaynaklanan zorluklar nedeniyle rastgele kontrollü deneyler de mümkün değildir<sup>14</sup>.

## İZOTRETİNOİN VE HAMİLELİK

Teratojenik potansiyel, izotretinoinin önemli bir özelliğidir. Hayvan çalışmaları zaten insanlarda teratojenik etkileri önermekteydi ve izotretinoin, pazarlama yetkisi verildiğinden beri gebelik sırasında kullanımı için kontrendike edilmişti. Bu kontrendikasyona rağmen, izotretinoin kullanımı sırasında gebelikte ilk konjenital anomalilerin vakaları 1983 yılında belgelenmiştir<sup>21</sup>.

Günümüzde, retinoidler, talidomid sonrasında en teratojenik ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Gebelik sırasında kullanımları kesinlikle kontrendikedir ve FDA risk kategorisinde X grubu ilaçlar olarak sınıflandırılırlar. Gebelikte maruz kalma, spontan düşük riskinde artışa neden olabilir ve karakteristik retinoid embriyopatisine yol açabilir. Retinoid embriyopatisi, kulak anomalilerini (agenez veya işitme kanalı stenozu), yüz ve damak defektlerini, mikrognatiyi, kardiyovasküler defektleri, timusun ve santral sinir sisteminin (hidrosefaliden iç kulak ve gözün nörolojik hasarlarına kadar geniş bir yelpazede gelişimsel defektleri içerir. Bazı yazarlar, spontan düşük ve erken doğum olasılığının %40, artmış prematür doğum ve majör defekt görülme olasılığının ise %30'un üzerinde olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, intrauterin dönemde retinoide maruz kalan çocukları izleyen uzun vadeli çalışmalar, bu çocukların 5-10 yaşlarında yüksek oranda mental retardasyon ve görsel-şekilsel davranışlarda yetersizlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çocukların %25'inde ise herhangi bir majör malformasyon ve mental yetersizlik saptanmamıştır<sup>22</sup>.

## TEDAVİ SÜRESİNCE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

İzotretinoin kullanan hastalar, embriyo-fetal toksisite riski nedeniyle izotretinoin tedavisi sürerken ve tedaviyi kesildikten sonraki bir ay boyunca kan bağışından kaçınılmalıdır. Tedavinin yol açtığı psikiyatrik durumlar tartışılmalı olsa da; izotretinoin reçete edilmeden önce depresyon, intihar düşüncesi,

geçmişte intihar girişimleri ve saldırgan ve/veya şiddetli davranışlar için tarama yapılmalıdır. İzotretinoin kullanan hastalarda, tetrasiklinlerle eşzamanlı kullanımıyla birlikte psödötümör serebri (iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon) vakaları sunulmuştur. Bu nedenle, tetrasiklinler izotretinoin ile birlikte kullanılmamalıdır. Hastalar psödötümör serebri belirtileri veya semptomları geliştirebilir, izotretinoinin derhal kesilmesi gereklidir ve hastaya daha fazla değerlendirme için bir nöroloji uzmanına yönlendirme yapılmalıdır<sup>13</sup>.

## SONUÇ

İzotretinoin, başta ciddi akne vulgaris için olan birincil endikasyonu olmak üzere çeşitli dermatolojik durumları tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu durumdaki etkililiğine dair başarı hikayeleri, daha önce bilinen kullanım alanlarını genişletmiştir. Ancak çoğu çalışmanın vaka raporları, vaka serileri veya prospektif çalışmalarla sınırlı olduğunu belirtmek önemlidir. Tedavi seçeneklerini değerlendirirken potansiyel faydaları ve sakıncaları dikkatlice değerlendirmek önemlidir. Örneğin, özellikle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için izotretinoinin olası yan etkilerini düşünmek önemlidir<sup>23</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Türk Dermatoloji Derneği. Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi. Ankara, Türk Dermatoloji Derneği, 2018.
2. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC et al. Guidelines of care for Acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol. 2007;56:651–63.
3. Thibout D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ et al. New insights into the management of acne: An update from the global alliance to improve outcomes in acne group. J Am Acad Dermatol. 2009;60:1–50.
4. Bershada SV. The modern age of acne therapy: A review of current treatment options. Mt Sinai J Med. 2001;68:279–85.
5. Akhavan A., Bershada S. Topical acne drugs. Am J Clin Dermatol. 2003;4:473–92.
6. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. molecules. 2016;21:1063.
7. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. Semin Cutan Med Surg. 2008;27:170–6.
8. Katsambas A., Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. Clin Dermatol. 2004;22:412–8.

9. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology*. 2009;1:162-9.
10. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicentre dose-response study. *J Am Acad Dermatol*. 1994;10:490-6.
11. Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2229-40.
12. Akyol M, Özçelik S. Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:175-84.
13. Pile HD, Sadiq NM. *Isotretinoin*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.
14. Bremner JD. Isotretinoin and neuropsychiatric side effects: Continued vigilance is needed. *J Affect Disord Rep*. 2021;6:100230.
15. Kellett S C, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140:273-82.
16. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:196-207.
17. Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E. Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patients. *Psychol Rep*. 2006;99:897-906.
18. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017;76:1026-78.
19. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e021549.
20. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br. J. Dermatol*. 2018;178:76-85.
21. Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet*. 1983;2:513.
22. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. New York, Academic Press, 2007.
23. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:2573-91.