

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADÖLESAN DÖNEM AKNE VULGARİS OLGULARINDA
13-CİS-RETİNOİK ASİT (İSOTRETİNOİN) TEDAVİSİNİN
DUYGUDURUM VE BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur MADEN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Pelin KOÇYİĞİT

Ankara-2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADÖLESAN DÖNEM AKNE VULGARİS OLGULARINDA
13-CİS-RETİNOİK ASİT (İSOTRETİNOİN) TEDAVİSİNİN
DUYGUDURUM VE BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur MADEN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Pelin KOÇYİĞİT

Ankara-2017

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	:	Dr. Ayşenur MADEN
Anabilim/Bilim Dalı	:	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı	:	Prof.Dr. Pelin KOÇYİĞİT
		Sınav tarihi: ..30/ 06 / 2017...

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: “Isotretinoin(13-cis-retinoik asit) tedavisinin adolesan yaş grubunda (12-18 yaş) hippokampal öğrenme ve hafızaya etkisi”		
Tezin Niteliği: Dal Uzmanlık Tezi	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr. Nihal KUNDAKCI
Jüri Başkanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanı.

Prof.Dr. Pelin KOÇYİĞİT
Jüri Üyesi / Tez Danışmanı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim
Dalı Öğretim Üyesi

Prof.Dr. Ayşe BOYVAT
Jüri Üyesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim
Dalı Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Hekim ve bilim insanı kimliğim üzerindeki parmak izlerini bir ömür boyu gururla taşıyacağım, iş yaşamında uyumu, etiği, empatiyi yaşayarak öğreten, asistanlık hayatım boyunca bana sadece bilgeliğinden değil, inancından ve sevgisinden de veren, her birinin emeği diğerleriyle daha da anlamlı, zihnimde ayrıştırılamaz bir bütün olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nihal KUNDAKÇI olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalının saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Cengizhan ERDEM, Prof. Dr. Seher BOSTANCI, Prof. Dr. Hatice ŞANLI, Prof. Dr. Ayşe BOYVAT, Prof. Dr. Pelin KOÇYİĞİT ve Prof. Dr. Bengü Nisa AKAY'a,

Tezimin planlanmasından, yürütülmesi, yazımına kadar her bir etabında ilgisini, ıslıl ıslıl enerjisini, desteğini esirgemeyen, yönlendirmeleriyle ufkumu genişletip, zihnimde sönmeyen meşaleler yakan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Pelin KOÇYİĞİT'e,

Tezim nedeniyle girmiş bulunduğum ve aylardır keyifle gezindiğim nörobilimin karmaşık ve labirentvari koridorlarında elimden tutan, sorularıyla bana yön veren, yanısıra sağladığı kaynaklar, tezimin başlangıcı ve yazımı aşamasındaki kıymetli yardımları için değerli Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yar. Doç. Dr. Pınar URAN'a,

Hayatımın en sıradışı 4 yılını yaşadığım asistanlık hayatım boyunca Ankara'daki ailem olan uzmanı, asistanı, hemşiresi, biyoloğu, sekreteri, personeli ile tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ailesine,

Bağımsız bir birey olmamı her daim teşvik etmelerine karşın, ne zaman yalpalasam beni çepeçevre sarıveren canım annem, babam ve kardeşlerime, bir hekim olarak gelişimim ve dönüşümümdeki katkısı boyundan büyük olan canım kızım Ece'ye

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Ayşenur MADEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Klinik Özellikler	3
2.4. Akne Etyopatogenezi ve Tedavisi	3
2.5. İsoetretinoinin Yapısı ve Yan Etkileri	10
2.5.1. Mukokutanöz Yan Etkiler	11
2.5.2. Teratojenite	11
2.5.3. Hepatik Yan Etkiler	11
2.5.4. Lipid Profili Üzerine Etki	12
2.5.5. Diğer Yan Etkiler	12
2.6. Psikiyatrik Yan Etkiler.....	13
2.7. Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkiler.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. Hasta Seçimi	16
3.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri.....	16
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	16
3.2. Çalışma Planı	17
3.3. Klinik Akne Şiddeti Belirleme	18
3.4. Bilişsel İşlevlerin ve Psikojenik Etkilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	19

3.4.1. Nöropsikolojik Testler	19
3.4.1.1. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B; Auditory Verbal Digit Span Test- Form B)	20
3.4.1.2. Stroop TBAG Formu.....	21
3.4.1.3. İz Sürme Testi	23
3.4.1.4. Sözel Akıcılık Testleri.....	23
3.4.1.4.1. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi	23
3.4.1.4.2. Kategori Adlandırma Testi.....	24
3.4.2. Psikometrik Değerlendirmeler	24
3.4.2.1. Durumluluk- Sürekli Kaygı Envanteri (State-Trait Anxiety Inventory – STAI)	24
3.4.2.2. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ).....	25
3.4.3. İşlem.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR	27
4.1. Klinik ve Demografik Özellikler	27
4.2. Bilişsel İşlevlerin ve Psikojenik Etkilerin Değerlendirme Sonuçları	31
4.2.1. Nöropsikolojik Testler	31
4.2.1.1. Görsel-İşitsel Sayı Dizileri B Formu.....	31
4.2.1.2. Stroop TBAG Formu Sonuçları	34
4.2.1.4. Kontrollü Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi	40
4.2.2. Psikometrik Ölçümler	43
4.2.2.1. Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri	43
4.2.2.2. Çocuk Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)	45
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	82
ÖZET.....	86
ABSTRACT.....	88
KAYNAKLAR	90
EKLER.....	106
EK-1: GİSD-B Formu.....	106
EK-2: Stroop TBAG formu	108

EK-3: İz Sürme Testi A ve B formu	109
EK-4: Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi Formu	113
EK-5: Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri	114
EK-6: Çocuk Depresyon Ölçeği	116



KISALTMALAR

RA	: Retinoik Asit
13-cis-RA	: 13-cis-Retinoik Asit, İsoetretinoin
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i> - ‘‘Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’’
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör
α-MSH	: <i>α-melanocyte-stimulating hormone</i> - α -Melanosit Uyarıcı Hormon
IGF	: <i>Insulin like Growth Factor</i> - İnsulin benzeri Büyüme Faktörü
CRH	: <i>Corticotropin Releasing Hormone</i> - Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
P.acnes	: <i>Propionobacterium Acnes</i>
TLR-2	: Toll-like Reseptör-2
MMP-9	: Matriks-Metalloproteinaz-9
BPO	: Benzoil Peroksit
ATRA	: <i>all-trans</i> -Retinoik Asit
APOC3	: Apolipoprotein C3
GİSD-B	: Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi- B Formu
İST	: İz Sürme Testi
ÇDÖ	: Çocuk Depresyon Ölçeği
KAT	: Kelime Akıcılığı Testi
SSRI	: <i>Selective Serotonine Reuptake Inhibitor</i> - Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
Ort	: Ortalama
SS	: Standart Sapma
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
FDG-PET	: <i>Fluorodeoxyglukoz</i> - Pozitron Emisyon Tomografi
SRABP	: Selüler Retinoik Asit Bağlayıcı Protein
RAR	: Retinoid A Reseptör
RXR	: Retinoid X Reseptör

- RARE** : *Retinoid Associated Response Element* - Retinoid İlişkili Cevap Elementi
- IGFBP** : *Insulin like Growth Factor Binding Protein* - İnsulin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein'
- LK-2** : Lipokalin-2
- TRAIL** : Tümör Nekroz Faktörü ilişkili Apoptoz İndükleyen Ligand



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Stroop TBAG testi uygulama kartları.....	22
Şekil 2.	Çalışma süresince takip edilen isotretinoin tedavi grubu ve kontrol hastalarının akış şeması.....	30
Şekil 3.	İsotretinoin tedavi grubunda GİSD-B formu “işitsel”, “görsel”, “sözel”, “duyu içi kaynaşım” puanlarının tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalaması	33
Şekil 4.	İsotretinoin tedavi grubunda GİSD-B formu “işitsel”, “görsel”, “sözel” ve “duyu içi kaynaşım” test puanları.....	33
Şekil 5.	Kontrol grubunda GİSD-B formu “işitsel”, “görsel”, “sözel” ve “duyu içi kaynaşım” puanlarının tedavi öncesi-3. ay ortalaması.....	34
Şekil 6.	İsotretinoin tedavi grubunda “Stroop 1” ve “Stroop 2” süreleri (sn) tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalaması	36
Şekil 7.	İsotretinoin tedavi grubunda “Stroop 3”, “Stroop 4” ve “Stroop 5” süreleri (sn) tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalaması.....	36
Şekil 8.	İsotretinoin tedavi grubunda “Stroop 1-5” sürelerinin (sn) dağılımı	37
Şekil 9.	Kontrol grubunda “Stroop 1-5” sürelerinin (sn) tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması	38
Şekil 10.	İsotretinoin tedavi grubunda “İz Sürme Testi A ve B Formu” sürelerinin (sn) tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları	39
Şekil 11.	İsotretinoin tedavi grubunda “İz Sürme Testi A ve B formu” süreleri	40
Şekil 12.	Kontrol grubunda “İz sürme Testi A ve B formu” sürelerinin tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması	40
Şekil 13.	İsotretinoin tedavi grubunda Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi “K”, “A”, “S”, “hayvan” kelime sayıları tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları.....	42

Şekil 14.	İsotretinoin tedavi grubunda Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi ‘‘K’’, ‘‘A’’, ‘‘S’’, ‘‘hayvan’’ kelime sayıları.....	42
Şekil 15.	Kontrol grubunda ‘Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi’ kelime sayıları tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması	43
Şekil 16.	İsotretinoin tedavi grubunda ‘‘Durumluluk’’ ve ‘‘Süreklilik’’ Kaygı Ölçekleri puanlarının tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları	44
Şekil 17.	İsotretinoin tedavi grubunda ‘‘Durumluluk’’ ve ‘‘Süreklilik’’ Kaygı Ölçeği.....	45
Şekil 18.	Kontrol grubunun durumluluk ve süreklilik kaygı puanlarının tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması	45
Şekil 19.	İsotretinoin tedavisi ve kontrol grubunun ÇDÖ puanlarının tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları.....	46
Şekil 20.	İsotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanları.....	46
Şekil 21.	İsotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanlarının tedavi öncesi- 3. ay ve 6. ay ortalaması	63

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Akne araştırmalarında ‘Araştırımcı Global Değerlendirme’ Ölçütü.....	19
Tablo 2. İşotretinoin tedavi grubu ve kontrol grubunda akne şiddeti dağılımı	27
Tablo 3. Cinsiyete göre isotretinin doz (mg/kg) dağılımı	31
Tablo 4. İşotretinoin tedavi ve kontrol grubunda GİSD-B formu “görsel”, “işitsel”, “sözel”, “duyu içi kaynaşım” puanlarının karşılaştırması	32
Tablo 5. İşotretinoin tedavi ve kontrol grubunda “Stroop 1-5” süresi (sn) karşılaştırması	35
Tablo 6. İşotretinoin tedavi ve kontrol grubunda “İz Sürme Testi A ve B formu” sürelerinin (sn) karşılaştırması.....	39
Tablo 7. İşotretinoin tedavi ve kontrol grubunda Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi ‘K’, ‘A’, ‘S’, ‘hayvan’ kelime sayılarının karşılaştırması.....	41
Tablo 8. İşotretinoin tedavi ve kontrol grubunda Durumluluk -Süreklilik Kaygı Ölçeği ve ÇDÖ puanlarının karşılaştırması.....	44
Tablo 9. İşotretinoin tedavi ve kontrol hastalarında ÇDÖ>19 olan olguların karşılaştırması	47
Tablo 10. İşotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanı 19 üzerinde olan olguların özellikleri	48
Tablo 11. İşotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanında 5 ve üzerinde artış olan hastaların özellikleri	51

1. GİRİŞ

Akne vulgaris dermatoloji pratiğinde en sık karşılaşılan inflamatuvar deri hastalığıdır. Sıklıkla kronik seyir göstermekte olan hastalık ağırlıklı olarak yüz ve boyun gibi görünür bölgelerde tutulum yapmaktadır. Adölesan çağda en yüksek insidansına ulaşan akne vulgaris adölesan çağın sonunda spontan gerileyebilir ya da erişkinlik döneminde de devam edebilir (1). Güzellik algısını bozması nedeniyle hastalarda özgüven azalması, depresyon gibi duygudurum bozuklukları ve kaygı bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (2).

Akne tedavisi için tek başına topikal ajan kullanımı günümüzde sadece erken dönem inflamasyonu düşük akne olguları ile sınırlanmış olup bu grupta bile yeterli sonuç alınmaması nadir değildir. Diğer yandan düşük inflamasyon ile karakterize olgularda bile skatris riskinin varlığı ve psikososyal etkilenmenin yüksek olması tedavi yaklaşımını etkileyebilir. Günümüzde kabul gören ideal yaklaşım hastanın bireysel özellikleri ve inflamasyonun derecesi çerçevesinde kapsamlı değerlendirme yapılarak en erken evrede en etkin tedavinin başlanmasıdır. Bu durumda sistemik tedavi birçok akne olgusunda birinci basamak tedavi haline gelirken, topikal ajanlar çoğunlukla yardımcı tedavi veya remisyonun sağlanması sonrasında idame tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır (3). İzotretinoin ise akne patogenezindeki tüm basamaklara etki eden tek ajan olması nedeniyle birçok akne hastasının tedavisinde mihenk taşı niteliğindedir (4).

İzotretinoin (13-cis-retinoik asit) (13-cis-RA) 1982’de piyasaya sürülmesinden itibaren akne tedavisinde günden güne yerini sağlamlaştırmıştır. ‘Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’ *Food and Drug Administration (FDA)* tarafından ilk onayını diğer tedavilere dirençli şiddetli nodüloistik akne için almış olan ajanın yukarıda da belirtilen nedenlerden dolayı nisbeten daha hafif inflamatuvar şiddete sahip olan olgularda da kullanımı giderek artmaktadır.

İzotretinoin tedavisine bağlı olarak gelişen klasik yan etkiler özellikle mukokutanöz kuruluk ve laboratuvar parametrelerde ilacın kullanımı sürecinde ortaya çıkan geçici değişiklikler ile karakterli olup bunların yanısıra daha tartışmalı olan psikiyatrik yan etkiler ve olası merkezi sinir sistemi etkilenimi son derece ilgi

uyandıran araştırma alanlarıdır. İsoetretinoine bağlı psikiyatrik yan etkiler konusunda dermatolog ve psikiyatristler tarafından yrtlmş ve yürütülmekte olan çok sayıda klinik çalışma mevcuttur (5-7). Ancak bunların sonuçları farklılıklar göstermekte olup önemli çelişkileri de içermektedir. İsoetretinoinin embriyonik merkezi sinir sistemi üzerine etkileri iyi biliniyor olmakla birlikte matür merkezi sinir sistemi etkileri konusunda ciddi bilgi eksiklikleri mevcuttur. Özellikle psikojenik yan etkiler ile ilgili veriler son derece tartışmalıdır. Son yıllarda yapılan moleküler bazlı çalışmalar erişkin merkezi sinir sisteminde isotretinoinin anlamlı değişikliklere sebep olduğuna işaret etmiş olmakla birlikte klinik bulgular ve moleküler mekanizmalar henüz tam anlamıyla eşleştirilememiştir (8, 9). Bir yandan psikojenik yan etkiler bu kadar tartışılırken, bir yandan da bu yan etkilerle bir çok noktada kesişen bilişsel işlev etkilenimleri merak uyandırmaya başlamıştır. Özellikle isotretinoinin merkezi sinir sisteminde temel hedef bölgelerinden birinin öğrenme, bellek gibi bilişsel işlevlerin yürütüldüğü hipokampal bölge olduğunun anlaşılması, bu konudaki kaygılar için nesnel dayanak oluşturmuştur (10, 11).

Bu alışma ile akne vulgariste kullanımı ivmelenerek artan isotretinoinin hem klinisyenler hem de hasta ve ailesi tarafından merak edilen ancak mevcut bilgilerin tamamen yetersiz olduğu bilişsel işlevler üzerine etkisinin değerlendirilmesi ile literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Akne vulgaris pilosebase ünitenin bir hastalığıdır. İnflamasyonun temel hedefi olan androjenik uyarıma duyarlı pilosebase ünitelerin yüz, boyun, sırt ve göğüs üst kısmında yerleşmelerinden dolayı akne lezyonlarının dağılımı da ağırlıklı olarak bu bölgelerde izlenmektedir (12).

2.2. Epidemiyoloji

Akne vulgaris en yüksek insidansına adölesan çağda ulaşmakta olup bu dönemde görülme oranı farklı çalışmalarda %70-87 olarak bildirilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan adölesan tanımı 10-19 yaş grubunu içermekle birlikte adölesan ve post-adölesan akne vulgaris ayrımı için çoğu dermatolojik çalışmada 25 yaş kullanılmıştır (14-17).

2.3. Klinik Özellikler

Akne lezyonları temel olarak non-inflamatuvar açık ve kapalı komedolarla, inflamatuvar papül, püstül ve nodülolistik lezyonlarla karakterizedir. Erken ergenlik döneminde artan androjen etkisi ile sebore ve fasiyal komedolar ağırlıklı olarak gözlenirken ilerleyen dönemde inflamatuvar lezyonlar değişken oranlarda tabloya eklenir (12, 18).

2.4. Akne Etyopatogenezi ve Tedavisi

Akne patogenezinin basamakları yoğun bir şekilde araştırılmış ve çok iyi biliniyor olmasına karşın nihai sonuç olan inflamasyonu tetikleyen olaylar silsilesinde tetiği çeken faktör halen tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen ve kabul gören mekanizma komedo, papül ve püstüler lezyonların öncülünün mikrokomedo formasyonu olduğudur (19). Mikrokomedo oluşumunda puberte döneminde artmış androjenlerin sebositler ve foliküler keratinositler üzerine kombine

etkileri sorumlu görülmektedir. Bu kombine etki embriyonik hayatta folikülo-sebase-apokrin ünitenin tek bir kökene sahip oldukları göz önünde bulundurulursa daha iyi anlaşılır. Deri eklerinin embriyonik gelişimi sırasında foliküller epidermisten köken alırlar. Foliküler papillanın öncülü olan özgül mezenşimal hücrelerle etkileşime girme farklılaşmada kritik bir basamaktır. Sebase bezler, apokrin bezler ve kanallar, gelişen folikülden köken alırlar. Pilosebaze ünitenin hücreleri epidermal keratinositlerden farklı olarak fenotipik esneklik özelliğine de sahiptir. Epidermal hasar gelişimi halinde hem foliküler hücreler hem de sebositler köken aldıkları ana hücre olan epidermal hücrelere yeniden farklılanabilirler. Folikülo-sebase-apokrin ünite temel olarak androjen etkisi altındadır, puberte başlangıcında yükselen androjen düzeyleri ile her 3 yapıda da artmış uyarım eş zamanlı izlenir (20). Akne etyopatogenezinde ise temel olarak foliküler keratinositler ve sebase gland ile ilgili uyarım önemlidir. Pilosebaze ünitedeki uyarılmış sebositler tarafından artmış sebum üretimi ve artmış foliküler epitel proliferasyonu nedeniyle foliküler lümen daralır. Daralmış lümene dökülen keratinositlerin oluşturduğu debrisle gelişen obstruksiyon mikrokomedo oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (4). Bireyler arasında androjene yanıt açısından da farklılıklar gözlenebilir. Buna yatkınlık yaratan durum ise androjen etkisine duyarlı olan folikülo-sebase-apokrin ünitenin kendisinin de kolesterolden doğrudan androjen üretebilmesi, yanısıra zayıf androjen türevlerini daha güçlü androjenlere dönüştürebilecek enzimlere sahip olması ve bu iki temel mekanizmanın bireyler arasında varyasyon göstermesi ile açıklanabilir (21). Sebase glandların hayvanlarda iletişimi sağlayan feromon üretimini sağladığı bilinmekte iken insandaki rolü net değildir. Sebumun insanlarda da psikofizyolojik bir iletişim aracı olan feromonların üretiminden sorumlu olabileceği belirtilmiş ve kılların kayganlığını, derinin pürüzsüz olmasını sağladığı öne sürülmüştür. Buna karşın androjen etkisinin olmadığı prepubertal dönemde kıl gelişiminde ve deri yapısında patoloji olmaması bu fonksiyonun çok da gerekli olmayabileceğini destekler niteliktedir. Ek olarak sebumun düşük düzey antimikrobiyal aktivitesi mevcuttur ve IgA içermektedir. Yakın zamanda yapılan araştırmalarla sebosit aktivitesinin tek belirleyicisinin androjenler olmadığı anlaşılmıştır. Retinoik asitlerin keratinositler, sinir hücreleri gibi ektodermal kökenli hücrelerde olduğu gibi sebositlerde de çoğalma ve farklılaşmayı inhibe ettiği fare çalışmaları ile kanıtlanmıştır (22).

Androjen ile pilosebace ünite uyarımı yapılmış olan farelerde 13-cis-RA'nın subkutan uygulanması ile kıllanma artışında değişiklik görülmemiş, sebace gland boyutlarında belirgin gerileme olduğu izlenmiştir. Bu özellik dikkat çekici olup deri üzerine androjen etkisi ile gelişen dermal pigmentasyon ve terminal kıl folikülü yapısında etkilenme gibi sonuçlar gözlenmeksizin 13-cis-RA ile izole olarak sebositler üzerinde etki oluşturulabileceği sonucuna varılmıştır. Takip eden dönemde insan sebosit hücre kültürleri ile yapılan *in vitro* çalışmalarda da benzer etkiler bildirilmiştir (23, 24). Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör (PPAR), substans P reseptörü, α -Melanosit Uyarıcı Hormon (α -MSH), İnsulin benzeri Büyüme Faktörü (IGF), Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH), vitamin D ve ektopeptidazlar gibi çok sayıda hücre içi yolak ve hormonlar da sebosit aktivitesi için belirleyicidir (4).

Foliküldeki tıkanıklığın distali yani folikülün infundibulum altı bölgesinde anaerobik-lipidden zengin bir ortam oluşmakta ve anaerob ortamda üreme avantajına sahip olan *Propionobacterium Acnes* (P. Acnes) kolonizasyonu olaya eklenmektedir. İlk kez 1896'da akne patogenezinde P. Acnes'in kritik öneme sahip olduğu düşünülmüş, tek başına bu etkenin ortadan kaldırılması ile akne tedavisinin mümkün olabileceği öne sürülmüştür (25). İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda ise deri üzerindeki P. Acnes miktarının akne şiddeti ile korelasyon göstermediği ve sağlıklı kontrollerle akne vakaları arasında da farklı olmadığı gösterilmiştir (26). Bu durum P. Acnes'in yaşamaya elverişli olan ortamda sekonder kolonizasyon gösterdiği, primer patojen olmadığı fikrini akıllara getirmiştir. Günümüzde bu hipotez üzerine tartışmalar devam etmekte olup, 2011 yılında yapılan mikrobiyolojik verilerin değerlendirildiği bir literatür derlemesinde P. Acnes'in inflamatuvar ve non-inflamatuvar akne lezyonlarının gelişiminde aktif rol oynamadığı sonucuna varılmıştır (27). Buna karşın bir çok araştırma ile P. Acnes'in çeşitli immün mekanizmaları uyatarak akne etyopatogenezinde yer aldığı gösterilmiştir. P. Acnes lipaz ve proteaz salgılamakta olup bu enzimlerin etkisi ile foliküler duvarda hasar gelişmekte ve hasara ikincil salınan kemotaktik faktörler, folikül çevresine CD4 (+) T lenfosit, nötrofil ve monosit göçüne neden olmaktadır. Lipaz folikül duvarı üzerine doğrudan yaptığı hasarın yanı sıra sebumun bileşimindeki trigliseridleri parçalar, güçlü proinflamatuvar özelliği olan serbest yağ asitlerinin oluşumuna neden olur.

Propionobacterium Acnes hem kemik iliği kökenli hücreler hem de keratinositler üzerine kombine etki göstermektedir. Monositler ve keratinositlerde Toll-like Reseptör-2 (TLR-2) ekspresyonunu arttırarak proinflamatuvar sitokin salınımını uyarmaktadır. Eş zamanlı olarak keratinositlerde üretimi uyarılan Matriks-metalloproteinaz-9 (MMP-9) foliküler rüptüre neden olmakta, birbirini pozitif yönde besleyen olayların bu akış şeması ise inflamasyon ile karakterli kısır döngünün gelişimi ile sonuçlanmaktadır (28).

Etyopatogeneze bu mekanistik yaklaşımın yanı sıra bireye ait faktörler de göz ardı edilmemelidir. Adölesan akne vulgaris hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı bir çalışmada %78 olarak bildirilmiştir (29). Aile öyküsü varlığında aknenin daha erken yaşta başlayıp daha şiddetli seyrettiği de gösterilmiştir. İkiz çalışmalarında da olası genetik zemin etkisi vurgulanmıştır. Aknenin poligenik bir hastalık olduğuna inanılmaktadır ve farklı genlerin androjenlerin düzeylerinde artış veya androjen etkisine artmış duyarlılık ile akne oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (30).

Etyopatogenezin anlaşılması konusunda yapılan çalışmalardan elde edilen literatür verisi tedavi yaklaşımlarında da yenilikleri beraberinde getirmiştir (4). Akne tedavisinde başarının mümkün olduğunca çok basamağın baskılanması ile sağlanacağı açıktır. Farklı basamaklar dinamik olarak etkileşim halinde olup birbiriyle bu kadar sıkı kenetli bir dişli çarkı tek basamağa etki ederek çözmeye çalışmak mümkün değildir. Halen akne tedavi algoritmaları akne şiddetine göre patogeneze farklı mekanizmaları hedefleyen ajanların kombinasyonlarına dayanmaktadır. Güncel yaklaşıma göre akne şiddetinin belirlenmesinde sadece fiziki özelliklerle inflamasyon düzeyinin belirlenmesi yeterli olmayıp, şiddeti belirleyen bir diğer basamak olan psikojenik etkilenimlerin de skorlamaya eklenmesi gerekmektedir. Adölesan çağda toplumun kabul edilen güzellik algılarına ulaşma ve çekici olma isteği diğer yaş gruplarına göre daha büyük bir öneme sahiptir. Sosyal medya etkisiyle genel olarak toplumda olabilecek en iyi şekilde görünme güdüsü oluşmuştur. Bu durumdan görsel duyarlılığı yüksek olan adölesan yaş grubunun etkilenmesi kaçınılmaz olup yıllar içerisinde dış görünüme verilen önem giderek artmaktadır. Akne vulgaris ideal görünüme ulaşmayı engelleyen en önemli faktörlerden biri olarak adölesan çağdaki bireylerde başta depresyon olmak üzere

duygudurum bozuklukları, anksiyete ve özgüvende azalmaya neden olabilmektedir (31). Psikolojik etkilenme akne şiddeti dışında bireysel özellikler, sosyal ortam gibi çok sayıda değişken faktöre bağımlıdır (32). Akne vulgaris hastalarının bir kısmı hastalığı ile çok iyi başa çıkarken, bir kısmı ise çok hafif şiddetteki hastalığı bile ciddi bir stres faktörü olarak nitelendirmektedir. Akne vulgaris için uygulanabilecek tedaviler ile bu tedavilerin yan etkileri konusunda internetten ve yaşlılarından öğrendikleri ile fazlaca bilgi sahibi olup, doktora güven konusunda ihtiyatlı davranan hastanın psikososyal açıdan da ele alınması kaliteli doktor-hasta iletişimini beraberinde getirecektir. Bu şekilde çok yönlü düşünülerek tasarlanmış bir tedavi programı hipotetik olarak hasta uyumunu artıracak ve tedavi sonrası fiziksel iyileşme dışında psikolojik düzelmeyi de beraberinde getirecektir.

Klinisyen açısından tedavi planlamasında önemli olan bir diğer faktör skar gelişme riski yüksek olan inflamatuvar akne alt gruplarının iyi ayırt edilmesi ve bu hastalara uzun dönemde ortaya çıkabilecek sekel göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmasıdır.

Hızlı etki elde etme, skatrisin önlenmesi, hasta beklentilerinin gözetilmesi ideal hedefler olup, bu hedeflerin tedavide kullanılacak ajanların yan etkilerinin mümkün olan en düşük düzeyde tutulması ve tedavinin hasta tarafından kabul edilebilir olması, kolay uygulanabilir oluşu gibi faktörlere göre dengelenmesi gerekmektedir.

Fiziksel ve psikolojik değerlendirme sonrasında klinisyen topikal tedavi, sistemik tedavi veya her ikisinin kombinasyonunu planlayabilir. Topikal tedaviler komedolitik ajanlar ve antimikrobiyal ajanlar (antibiyotik, benzoil peroksit - BPO) olmak üzere temel olarak 2 grupta incelenmektedir. Komedolitik etkili topikal retinoidlerin 1971'den bu yana akne tedavisinde yeri olup, çok şiddetli akne hastaları dışında neredeyse tüm akne vakalarında tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadırlar. Topikal retinoidler akne etyopatogenezindeki öncü mekanizma olan mikrokomedo oluşumunu engellemektedirler. Foliküler keratinositlerin çoğalması ve farklılaşması üzerine yaptıkları etkiyle eş zamanlı kullanılan antibiyotikler ve BPO gibi topikal ajanların pilosebace ünitede daha derine penetre olmasını da sağlamaktadırlar. Topikal retinoidlerin foliküler keratinosit epiteline

yönelik iyi bilinen etkilerinin yanısıra anti-inflamatuar etkileri de mevcuttur. Monositlerde TLR-2 ekspresyonunu azalttıkları, makrofajlar ve keratinositlere etki ederek pro-inflamatuar sitokin ve mediatör üretimini, deriye nötrofil göçünü azalttıkları gösterilmiştir. Topikal retinoidler sistemik 13-cis-retinoik asit tedavisinin aksine sebum üretimi üzerine etkisizdir.

Topikal antibiyotiklerin temel olarak etkisi P. Acnes üzerinedir. Klindamisin ek olarak komedo oluşumunu önleyici etkisi de mevcuttur. Antibiyotikler P. Acnes kolonizasyonunu azaltarak ağırlıklı olarak akne etyopatogenezindeki inflammatuar bileşene etki etmektedirler. Çoklu mekanizmalarla keratinosit, monosit ve makrofajlar üzerine etkileri açıklanmıştır. Artan antibiyotik direnci nedeniyle topikal antibiyotiklerin akne vulgaris tedavisinde tek başına verilmemeleri, sistemik antibiyotiklerin de topikal antibiyotiklerle kombine edilmemeleri önerilmektedir. Bu durumda kullanımları ancak komedolitik ajanlarla birlikte anlamlıdır. Benzoil peroksit antimikrobiyal etkisinin yanısıra komedolitik ve anti-inflamatuar etkinliği de olan, direnç gelişimi dezavantajı olmaması nedeniyle sık olarak kullanılan bir ajandır.

Topikal akne tedavi ajanları akne etyopatogenezindeki foliküler keratinosit proliferasyonu, mikrobiyal kolonizasyon ve inflammatuar komponente değişken oranlarda etki edebilmektedir ancak akne etyopatogenezinde önemli yeri olan sebase gland işlevi üzerine etkili bir topikal ajan bulunmamaktadır (4).

Sistemik tedaviler içerisinde de temel olarak 3 ana grup yer almaktadır. Bunlardan ilki sistemik antibiyotikler olup doksisisiklin, tetrasiklin, azitromisin gibi ajanlar bu grup içerisinde yer almaktadır. Anti-inflamatuar etkilerinin, anti-bakteriyel etkilerine göre akne vulgariste elde edilen tedavi yanıtında öncelikli olduğu düşünülmektedir. Sistemik antibiyotikler uzun bir dönem akne tedavisinde birincil ajan olarak kullanılmışlardır. Günümüzde ise aknenin kronik ve persistan bir hastalık olduğu göz önünde bulundurularak sistemik antibiyotikler ancak kısa süreli kurtarma tedavisi olarak hasta yönetiminde yer almaktadırlar ve etkilerinin topikal komedolitik ajanlar ile desteklenmesi gerekmektedir. Uzun vadede yoğun olarak gram pozitif (+) bakterilere etkili ajanların kullanımı ile gram negatif (-) folikülit gelişimi tabloyu komplike hale getirebilir. Antibiyotik dirençli suşların oranındaki artış nedeniyle

güncel öneri sistemik antibiyotiklerin kullanımlarının 3 ayı aşmamasıdır. Antibiyotiklerin gerekenden fazla kullanımının antibiyotik direnci bağlamında sadece hasta için risk oluşturmayıp bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkması nedeniyle çok sayıda antibiyotik dışı tedavinin mevcut olduğu akne vulgariste sistemik antibiyotik kullanımının mümkün olduğunca sınırlandırılmasının önemi savunulmaktadır (33). Akne tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımı mevcut görüş ışığında sadece orta şiddetli olgular ve topikal tedaviye dirençli hafif şiddetli olgular ile sınırlanmıştır. Şiddetli olgularda sistemik antibiyotiklere ancak sistemik retinoid kullanımı için bir kontrendikasyon varlığı halinde veya hasta ve yakınlarının sistemik retinoid tedavisinin yan etkileri ile ilgili kaygıları olması halinde başvurulmaktadır. Üç aylık sistemik antibiyotik- topikal komedolitik ajan kombinasyonu ile yeterli yanıt elde edilemeyen olguların isotretinoin tedavisine vakit kaybetmeksizin yönlendirilmeleri akılcı bir yaklaşımdır.

Kadın hastalarda sistemik akne tedavisinde yer alan bir diğer ilaç grubu hormonal tedavilerdir. Eşlik eden hiperandrojenizmi veya hirsütizm gibi klinik olarak hiperandrojenizm veya artmış androjen duyarlılığını telkin eden bulguları olmayan olgularda bile izole olarak folikülosebase ünitede yüksek androjen reseptör duyarlılığı izlenebilir. Kombine oral kontraseptif ve spironolakton kullanımı bu olgularda akne tedavisinde etkili olabilir. Kombine oral kontraseptiflerin içerdiği östrojen ve progesteron, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerini arttırmakta, sonuç olarak serbest androjen düzeyleri azalmaktadır. Ovaryan androjen üretimine negatif geri bildirim ile androjen sentezi azalmaktadır. Bu iki mekanizma ile oluşan net etki androjen düzeyinin azalması olup hormonal tedavi ajanları hem foliküler keratinositler hem de sebositler üzerine etkilidir. Akne tedavisi için *FDA* onayı bulunan 4 kombine oral kontraseptif preparatı mevcut olup spironolakton endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kombine oral kontraseptif kullanımı ile dirençli akne olgularında hafif-orta düzeyde bir etkinlik saptanmıştır. Bu nedenle tek başına akne tedavisinde kullanımından ziyade bir kombinasyon ajanı olarak sistemik veya topikal akne tedavilerine eklenmesi makul görünmektedir (34).

Görüldüğü üzere bahsi geçen tüm ajanlar akne patogenezindeki belli basamaklara etki ediyor olup klinik etkinlik düzeyleri bu nedenle sınırlıdır. Ek olarak

mevcut ajanların kullanımı kronik bir hastalık olan akne vulgariste yineleme sıklığı ve şiddetini etkilememektedir.

Sistemik tedaviler arasında yer alan, esasında günümüzde akne tedavisindeki en güçlü silah olan isotretinoin birinci nesil sentetik bir retinoid olup topikal retinoidlerden 10 yıl kadar sonra ilk kez 1982’de piyasaya sürülmüş ve nodülökistik şiddetli tedaviye dirençli akne için *FDA* onayı almıştır.

Başlangıçta kullanım endikasyonu sadece çok şiddetli ve dirençli vakalar ile sınırlı olan isotretinoin akne etyopatogenezindeki 4 basamağın tümüne etki etmektedir (35). İsoetretinoin tedavisi sebositlerde hücre döngüsünü durdurur ve artmış apoptozu tetikler. Yaklaşık 2 haftalık 20 mg/gün gibi düşük doz tedavi ile sebum salınımında ortalama %80 azalma sağlamaktadır (36). Folikül hücrelerine etki ederek keratinizasyonu normal sınırlara çekmektedir. Kendisi bir antimikrobiyal ajan olmamasına karşın muhtemelen mikroçevrede yaptığı değişiklikler nedeniyle *P. Acnes* kolonizasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Doğrudan ve dolaylı anti-inflamatuar etkisi ise tedavi seyrinde nötrofillerin deriye göçünün baskılanması ve matriks metalloproteinaz düzeyinin azalması şeklinde gösterilmiştir.

Bu geniş etki spektrumunun yanısıra yeterli doz ve sürede verildiğinde uzun süreli iyilik hali sunabilmesi ve yineleme oranını en aza indirmesi kronik bir hastalık olan aknenin yönetiminde önemli bir avantaj sağlamaktadır.

2.5. İsoetretinoinin Yapısı ve Yan Etkileri

İsoetretinoin vitamin A’dan elde edilen bir retinoid türevi olup embriyonik dönemde ve erişkin memeli dokusunda farklı organ sistemlerinin kontrolünde görev almaktadır. İşlevlerinin büyük bir kısmı vitamin A metaboliti olan all-trans-retinoik asit (ATRA) aracılığıyla gelişmektedir. ATRA nükleer retinoid reseptörlerine bağlanarak farklı dokularda çeşitli gen transkripsiyonlarını düzenlemektedir. 13-cis-RA ve ATRA fizyolojik olarak birbirine dönüşebilen izomerler olup eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 20 saat ve 1 saattir. Oral alım sonrası isotretinoin 2-4 saatte plazmadaki en yüksek konsantrasyonuna erişmektedir (37). Farklı dokuların çoğalması ve farklılaşması üzerine yaygın etki gösteriyor oluşu kullanımı ile oluşabilecek yan etkiler konusunda endişe uyandırmaktadır (38).

2.5.1. Mukokutanöz Yan Etkiler

İsotretinoin tedavisi alan hastalarda en sık bildirilen yan etkiler mukokutanöz yan etkiler olup keilitis, göz kuruluğu, burun kanaması, yaygın deri kuruluğu ve retinoid dermatiti şeklinde gözlenebilir. Bu yan etkiler doz bağımlı olup mekanizmaları sebace bezlerdeki baskılanma, stratum korneum tabakasında incelme, derinin bariyer fonksiyonunda önemli rolü olan keratinositler tarafından üretilen lipidlerin üretiminde azalma ve transepidermal su kaybında artıştır (39, 40).

2.5.2. Teratojenite

İsotretinoinin teratojenik etkileri ilacın plasental transferi sonucunda gelişmektedir. Doz bağımlı olarak gelişen bir yan etki olup maruziyetin gebeliğin hangi evresinde geliştiğine bağlı olarak sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Hayvan çalışmalarında erken dönem maruziyet özellikle kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sisteminde anomalilere neden olup çoğunlukla abortusla sonuçlanmaktadır. İlerleyen gebelik haftalarında ekstremiteler, genitoüriner sistem ve damak anomalileri sık olarak izlenmektedir (41). İsotretinoinin insanlarda gebelikte kullanımı sonucunda majör malformasyon gelişen olgularda tipik bir malformasyon seti tanımlanmış olup bu tablo kranyofasyal, kardiyovasküler sistem, timik ve merkezi sinir sistemi anomalilerini kapsamaktadır. Kranyofasyal, kardiyovasküler ve timik yan etkilerin oluşum mekanizması ön planda ilacın sefalik nöral krest hücrelerindeki yıkıcı etkisi ile açıklanmıştır (42).

2.5.3. Hepatik Yan Etkiler

İsotretinoin kullanımının ilk 2 ayı içerisinde hepatik transaminazlarda yükselme olmakla birlikte genellikle tedaviye devam edilse bile daha sonra stabil kaldıkları veya normale döndükleri görülmektedir. Transaminazlarda ciddi düzeyde yükselme tedavi alan hastaların %1'inden daha azında gözlenmektedir. Yükselmedeki mekanizma hipervitaminoz A ile açıklanmakta olup bireye ait diabetes mellitus veya obezite tanısı, hepatotoksik ilaç kullanım öyküsü, aşırı alkol kullanımı, enfeksiyöz hepatit veya başka bir hepatik hastalık ile tedavi başında

yüksek transaminaz düzeylerinin varlığı hepatik yan etkilerin gelimi açısından önemli risk faktörleridir (43).

2.5.4. Lipid Profili Üzerine Etki

İsotretinoin tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcında bakılması önerilen ve izlemde takip edilen bir diğer biyokimyasal test lipid profilidir. Tedavi ile trigliserid, total kolesterol, LDL düzeylerinde artışa HDL düzeyinde azalma eşlik edebilir. Özellikle ilk 2 ay içerisinde lipid profilinde bozulma izlenebilmekle birlikte sıklıkla tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez, tedaviye devam edilse bile konservatif önlemlerle (diyet, egzersiz) stabil kalma eğilimindedir. Doz bağımlı bir yan etki olmayıp günlük ve kümülatif tedavi dozları ve tedavi süresi ile lipid düzeylerindeki yükselme ilişki göstermez. Gelişme mekanizması isotretinoinin apolipoprotein C3'ü (APOC3) arttırması ile açıklanmaktadır. APOC3 plazma trigliserid yıkımının güçlü antagonistidir (44). Ayrıca isotretinoinin albumine bağlanması albümine bağlı trigliserid miktarının düşmesine neden olmaktadır. Hepatik yan etkilere benzer şekilde bireye ait risk faktörleri de gelişiminde önemli yer tutmaktadır.

2.5.5. Diğer Yan Etkiler

İsotretinoinin bilinen klasik yan etkilerinin dışında neden-sonuç ilişkisi kurulamamış tartışmalı bir takım yan etkileri mevcuttur. Tedavi alan hastalarda tedavi sırasında çıkan patolojik bulguların kesin olarak ilaca bağlanması için mevcut yan etkilerin ilacın kullanımı sırasında ortaya çıkması, olası diğer nedenlerinin ekarte edilebilmesi, ilacın kesilmesiyle gerilemesi, ilacın tekrar başlanmasıyla tekrarlaması ve neden-sonuç ilişkisinin mekanizma tabanında kurulabilmesi gereklidir. İsotretinoinin tartışmalı yan etkileri bu kriterleri tam olarak karşılamadığı için bu yan etkiler konusunda net yorum yapabilmek mümkün değildir.

Tartışmalı yan etkiler arasında oftalmik, nöromusküler, psikiyatrik, bilişsel, gastrointestinal ve yara iyileşmesi ile ilgili yan etkiler yer almaktadır.

2.6. Psikiyatrik Yan Etkiler

Özellikle son yıllarda merkezi sinir sistemi ilişkili yan etkiler isotretinoin ile ilişkili en çok tartışılan, araştırılan konu başlığı olmuştur.

İsotretinoin yağda çözünmemekte olup kan beyin bariyerini kolayca geçebilir. Retinoik asitlerin etki edebilmesi için gerekli olan retinoid reseptörleri merkezi sinir sisteminde gösterilmiştir. Embriyonik merkezi sinir sisteminin gelişimi ve farklılaşması üzerine olan etkileri detaylı olarak araştırılmış olan retinoik asidin matür beyin dokusu üzerinde etkisi olabileceğine dair ilk gözlemler hipervitaminoz A olgularında gözlenen nörolojik ve psikiyatrik bulgulara dayanmaktadır. İyatrojenik psikolojik etkiler konusunda çok sayıda derleme, Psikiyatri ve Dermatoloji bilim dalları tarafından yürütülmüş farklı klinik araştırmalar ve hayvan çalışmaları mevcuttur (10, 45-51). Yapılan meta-analizlerde duygudurum bozuklukları ile 13-cis-retinoik asit kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (5, 6). FDA yan etki bildirim sisteminde depresyona neden olan ilaçlar listesinde ilk 10'da yer alan psikotrop olmayan tek ilacın 13-cis-retinoik asit olması da dikkat çekicidir (52). Akne tedavisi verilen birçok hastada dermatologlar olarak deneyimlerimiz tedavi öncesi depresif bulguları olan hastaların dermatolojik açıdan etkin tedavileri sağlandıktan sonra psikiyatrik yakınmalarının da düzelmesi yönünde olmuştur. Etkili akne tedavisinin hastaların beden imaj algısını düzeltmesinin duygudurumlarına olumlu yönde yansması bu düzeltmeyi açıklayabilen en önemli savlardan biri olmakla birlikte merkezi sinir sisteminde isotretinoinin organik etkileri olduğu gerçeğini göz ardı ettirememektedir. Bu nedenledir ki; isotretinoinin bir sis perdesi arkasından izlediğimiz merkezi sinir sistemi yan etkilerini araştıran klinik ve laboratuvar çalışmaların sonuçlarının özenli ve detaylı analizi ile bu çalışma sonuçlarını açıklayabilecek moleküler mekanizmaların belirlenmesi güvenli ve konforlu isotretinoin kullanımını beraberinde getirecektir.

Matür beyin dokusundaki retinoik asit etkileri hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar ile son 20 yıllık dönemde giderek artan şekilde araştırılmaktadır (11). Yüksek retinoik asit düzeylerinin embriyonik beyin gelişimi üzerindeki katastrofik etkisi iyi bilinirken Alzheimer hastalığında ise tedavi için bir alternatif olması farklı yaş gruplarında beyinde tamamen farklı etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir

(53, 54). Merkezi sinir sistemi statik bir yapı olmayıp yaşam boyu ivmesi değişken olacak şekilde genetik yatkınlık, yaşam deneyimleri ve farklı dışsal uyaranlarla şekillenmeye devam etmektedir. Adölesan dönem ise immatüriteden matüriteye giden yolda önemli bir köprü vazifesi görmektedir (55).

2.7. Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkiler

Retinoidlerin erişkin farelerde hipokampüsteki hücrelerin sağkalımını ve bölünmesini baskılaması, hipokampus, medial prefrontal korteks, talamus ve hipotalamus alt bölgelerinde retinoid reseptörlerinin gösterilmesi üzerine akla gelen bir diğer önemli konu başlığı ise isotretinoinin ağırlıklı olarak çalışılan psikiyatrik yan etkilerinin yanında yürütücü işlevler ve öğrenme üzerine ne kadar etkili olduğudur (10, 11, 56). Tedavi verilen hastaların büyük çoğunluğunun hastalık insidansı ile orantılı şekilde adölesan yaş grubunda olması ve mevcut hastaların okul başarılarının etkilenmesi ihtimali ise hem klinisyen, hem hasta, hem de hastanın ailesi açısından tedavinin kullanımı konusunda en az psikiyatrik yan etkiler kadar kaygı oluşumuna neden olmaktadır. Merkezi sinir sistemi yan etkileri konusundaki bilgi karmaşası hasta ve ailesinde belirsizlik ve bilinmeyene karşı güven eksikliğine neden olmakta, objektif olarak yarar/zarar oranı hesabının yapılmasını imkansız kılmaktadır. Bu durum ise hastaların ve doktora birlikte geldikleri, tedavi hakkında en az hastanın kendisi kadar ikna olması gereken ebeveynlerin doktor dışı yönlendirmelere daha açık hale gelmesini ve sonuçta tedavi uyumsuzluğunu beraberinde getirebilmektedir.

Öğrenmenin temeli olan bilgi işleme, ayıklama ve depolama farklı nöroanatomik yapıların dahil olduğu çoklu süreçleri içerir. Çalışma belleğinin düzenleyicisi prefrontal kortekstir. Hipokampus bilgiyi stabil şekilde günler, haftalar, yıllar şeklinde depolamaktadır. Takip eden dönemde mevcut veriler serebral kortekse aktarılmaktadır.

Öğrenme ve gelişim için yürütücü işlevler kritik öneme sahiptir. Yürütücü işlevler bireye plan yapma, dikkati odaklama, komutları hatırlama ve aynı anda çoklu görevleri başarıyla yerine getirme becerisini kazandıran bilişsel süreçleri içerir. Temel olarak üç beyin işlevine bağımlı olup bunlar çalışma hafızası, bilişsel esneklik

ve özkontroldür. Beyin, yürütücü işlevler sayesinde dürtüsel davranıştan uzaklaşır, öncelikleri belirler, dikkat dağıtan uyaranları filtreler (ketleme), amaç belirleme ve başarıya erişme sürecini aktifleştirir (57).

Beyinde duygudurum ve bilişsel işlevler benzer beyin bölgeleri tarafından koordine edilmektedir. Bu bölgeleri etkileyebilecek bir molekül olan isotretinoinin duygudurum ve bilişsel işlevler üzerinde ne tür bir etki gösterdiği, ortaya çıkabilecek etkilerin klinik anlamlı düzeye ulaşıp ulaşmadığı bilinmemektedir. Tedavinin yoğun olarak verildiği yaş grubu olan adölesan dönemin hem duygudurumla ilgili dalganmalar hem de bilişsel işlevlerin gelişimi açısından kendisine has özellikleri mevcuttur. Bilişsel işlevlere adölesan dönemde ileri derecede ihtiyaç duyuluyor olması olası etkilenimin önemini arttırmaktadır. Dolayısıyla tüm etki mekanizmalarının detaylarıyla açığa kavuşturulması şarttır; ancak halen bu konudaki bilimsel veriler kısıtlı olup neden-sonuç-mekanizma ilişkilerini net olarak ortaya koyamamaktadır.

Biz bu çalışmamızda akne vulgaris tanısıyla isotretinoin tedavisi kullanan adölesan dönem olgularda tedavi sürecinde bilişsel işlevlerde (yürütücü fonksiyonlar, dikkat, bellek) gelişebilecek değişiklikleri ve yine tedavi sırasında ortaya çıkabilecek ve bilişsel işlevleri etkileyebilecek olası psikiyatrik yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında başvuran 12-18 yaş arasındaki akne vulgaris hastaları alınmıştır. Çalışmamızda yaş grubunun adölesan dönemle sınırlandırılmasının 3 temel nedeni vardır. Birinci neden isotretinoinin en sık bu yaş grubunda kullanılması, ikinci neden adölesan dönemin bilişsel işlevlerin yoğun olarak kullanıldığı sıkı bir eğitim-öğretim süreci olması ve üçüncü neden ise farklı yaş gruplarında retinoidlerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin değişiklik gösterebilmesidir.

Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

12-18 yaş arası, şiddetli nodülökistik akne veya nodülökistik olmasa bile daha önce kullanılan tedavilere dirençli, skar bırakma eğilimi olan, gövde yerleşimli ve/veya hastada belirgin psikososyal etkilenmeye neden olan daha düşük inflamasyon şiddetine sahip akne vulgaris olguları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın başlangıcında hem hastanın kendisi hem de ebeveyninden yazılı onam formu alındı.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

12-18 yaş arasında akne vulgaris tanısıyla başvurmuş isotretinoin kullanmasında sakınca olmamakla birlikte aşağıda bildirilmiş olan maddelerden herhangi birinin saptandığı hastalar çalışma dışı bırakıldı;

- Psikometrik testleri anlayacak zeka düzeyinin altında olması
- Türkçe'ye testleri anlayacak kadar hakim olmaması
- Okuma-yazma bilmiyor olması

- Epilepsi hastalığı, daha öncesine ait bilinen ruh sağlığı problemi ya da bilişsel fonksiyonu etkileyebilecek bir hastalığı bulunması
- Daha öncesinde bilinen dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu tanısı olması
- Progesteron ve kombine oral kontraseptif kullanıyor olması
- Sedatif ve psikoaktif ilaç kullanması, tedavi seyrinde anti-depresan tedavi başlanması

Çalışmaya alınmış olmasına karşın aşağıdaki bulguların gözlenmesi halinde hastalar tedavi sürecinde çalışmadan çıkarılmışlardır;

- Tedavi başlangıcında veya seyrinde psikiyatrik yan etkilerin izlenmesi*
- Hastadan kaynaklanan nedenlerle takibin yapılamaması

* Psikiyatrik yan etki izlenen olguların tedavileri sonlandırılmış olmakla birlikte psikiyatrik değişikliklere ait veriler ayrıca değerlendirilmiş ve bulgulara eklenmiştir.

3.2. Çalışma Planı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan 12-18 yaş grubundaki akne vulgaris olguları topikal tedavi, sistemik antibiyotik ve sistemik 13-cis-retinoik asit tedavisi açısından değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonrasında sistemik doksisisiklin ve sistemik 13-cis-retinoik asit tedavisine uygun kriterleri karşılayan hastaların oluru alınarak yaş, cinsiyet ve vücut ağırlıkları kaydedildi. İzotretinoin tedavisi alan çalışma grubuna 59 hasta dahil edilirken, doksisisiklin tedavisi alan kontrol grubuna 32 hasta dahil edildi.

İzotretinoin tedavisi alan hastalara 0,3 mg/kg dozundan tedavi başlandı ve doz takip eden aylarda hastanın akne şiddetine, laboratuvar parametrelere ve hastanın tedaviyi tolere etme düzeyine göre bireyselleştirildi. Hesaplanan bir kümülatif doza ulaşılması hedeflenmedi ve toplam tedavi süresi lezyon çıkışının tamamen durmasını takiben en az 2 aylık idame tedavi verilmesi şeklinde planlandı.

Doksisiklin tedavisi verilen grupta ise tedavi dozu 100 mg/gün olarak belirlendi. Hastalara uzun süreli tedavide oluşabilecek antibiyotik direnci göz önünde tutularak en fazla 3 ay süre ile tedavi verildi.

İsotretinoin tedavisi alan çalışma grubuna tedavi başlangıcında, tedavinin 2. ayında ve daha sonra her 2 ayda bir tam kan sayımı ile hepatik transaminazlar ve lipid profili açısından kan biyokimyası değerlendirmeleri yapıldı. Tetkiklerde anormallik saptanması halinde güncel kılavuz verilerine göre tedaviye kısa süreli olarak ara verildi ve tetkik istemleri bireyselleştirildi.

Doksisiklin tedavisi alan kontrol grubuna tedavi başlangıcında ve 3 aylık tedavi sürecinin her ayında olmak üzere toplam 3 kez hepatik transaminaz değerlendirmesi yapıldı.

İsotretinoin tedavisi alan çalışma grubu hastalarına bilişsel işlevlerin ve duygudurum değişikliklerinin değerlendirilmesi amacıyla nöropsikiyatrik test bataryası ve psikometrik ölçümler tedavi başlangıcı, 3. ay ve 6. ayda olmak üzere 3 kez uygulandı. Doksisiklin tedavisi alan kontrol grubu hastalarına ise nöropsikolojik test bataryası ve psikometrik ölçümler tedavi başlangıcında ve tedavinin bitimi olan 3. ayda olmak üzere toplam 2 kez uygulandı.

3.3. Klinik Akne Şiddeti Belirleme

Çalışmamızda fiziki akne şiddetinin değerlendirilmesinde 2002 yılında *FDA* tarafından geliştirilen ve daha sonra da trunkal aknenin de değerlendirmeye eklenmesi ile modifiye edilen ‘Araştırmacı Global Akne Şiddet Değerlendirme Ölçütü’ kullanıldı (Tablo-1). Bu ölçüte göre 3 ve üstü skor şiddetli akne olarak kabul edilmektedir (58). Ancak çalışmamızda şiddetli akne olarak kabul edilen 3 ve üstü skoru olan olgulara ek olarak inflamasyon şiddeti daha düşük olmakla birlikte skar bırakma eğilimi olan, daha önce kullanılan çoklu tedavi ajanlarına dirençli, gövde yerleşimli, psikososyal açıdan önemli etkilenmeye neden olan olgular da kontrol ve isotretinoin tedavi gruplarına dahil edildi.

Tablo 1. Akne araştırmalarında ‘Araştırımcı Global Değerlendirme’ Ölçütü

Skor	şiddet	Tarif
0	Lezyon yok.	Rezidüel pigmentasyon ve eritem izlenebilir.
1	Neredeyse hiç lezyon yok	Dağınık açık ve kapalı komedolar ve nadir non-inflame papüller (Papüller pembe-kırmızı renkte izlenmemelidir, iyileşmekte olan papüller izlenmelidir)
2	Hafif	Birkaç non-inflamatuvar lezyona az sayıda inflamatuvar lezyon eşlik etmektedir. (sadece papül ve püstüller izlenmeli, nodülokistik lezyonlar izlenmemelidir)
3	Orta	Non-inflamatuvar lezyonlar baskın olmasına karşın çok sayıda inflamatuvar lezyon mevcuttur. Çok sayıda komedo ve papüler/püstüler lezyon görülmeli ve nodülokistik lezyon izlenmemeli veya bir adet küçük nodülokistik lezyon görülmelidir.
4	şiddetli	İnflamatuvar lezyonlar daha belirgindir. Çok sayıda komedo ve papüler/püstüler lezyon mevcuttur. Birkaç adet nodülokistik lezyon izlenebilir.
5	Çok şiddetli	İnflamatuvar lezyonlar baskın oranda görülmektedir. Değişken sayıda komedo, çok sayıda papüler/püstüler lezyon ve nodülokistik lezyonlar mevcuttur.

3.4. Bilişsel İşlevlerin ve Psikojenik Etkilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için nöropsikolojik testler, psikojenik etkilerin araştırılması için psikometrik ölçümler kullanılmıştır.

3.4.1. Nöropsikolojik Testler

Çalışmamızda frontal lob işlevleri olduğu bilinen bellek sığası ve dikkati değerlendirmek için GİSD-B Formu, prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks işlevlerine duyarlı olan seçici dikkati ve ihtiyaca uygun ketleme yaparak görevi yerine getirebilmeyi değerlendirmek için Stroop TBAG Formu, dorsolateral prefrontal korteks işlevi olarak değerlendirilen psikomotor tarama hızını ve mental

esnekliği değerlendirmek için İz Sürme Testi A ve B Formu, bir prefrontal korteks işlevi olan sözel akıcılığı değerlendirmek için Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi olmak üzere toplam 4 testi içeren bir nöropsikolojik test bataryası kullanıldı.

3.4.1.1. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B; Auditory Verbal Digit Span Test- Form B)

Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B Formu (GİSD-B; Auditory Verbal Digit Span Test- Form B) Karakaş ve Yalın tarafından 1993'te geliştirilmiş olup testin güvenilirlik ve geçerlik çalışmaları ise ülkemizde yapılan çok sayıda bağımsız araştırma kapsamında ortaya konmuştur (59). GİSD-B'de giderek artan maddeyi içeren sayı dizileri yoluyla deneklerin söylenen veya gösterilen rakamları akılda tutarak hatasız sırasıyla söyleyerek veya yazarak tekrar edebildikleri en üst değer saptanmaya çalışılmaktadır. Mevcut testte sayı dizileri aracılığıyla değerlendirilen sayı uzamı olup frontal lob işlevleri olan kısa süreli bellek ve çalışma belleği kapasitesini yansıtmaktadır. Böylelikle duyu organları ile alınan çoklu bilgiler arasından seçici olarak uzun süreli belleğe aktarılabacakları geçiren darboğaz yakından incelenebilmektedir. Farklı depoları olduğu literatürde gösterilen işitsel ve görsel uyaranlar ayrı olarak verilmekte, tepkiler de sözel ve yazılı olarak alınmaktadır. GİSD-B formu ile işitsel-sözel, görsel-sözel, işitsel-yazılı, görsel-yazılı olarak 4 alt test aracılığıyla elde edilen 4 temel puan ve bu puanlar aracılığıyla hesaplanan 7 birleşik puan olarak toplamda 11 puan hesaplanmaktadır. Testi geliştiren ve testin Türk toplumunda 13-98 yaş aralığında standardizasyonunu 1183 birey üzerinde yapan ekip tarafından 13-19 yaş aralığındaki katılımcılarda 7 puanın (işitsel-sözel, görsel-sözel, işitsel-yazılı, görsel-yazılı, duyu-kaynaşım, yazılı ve toplam) diğer puanlama sonuçlarıyla doğrudan ilişkili olduğu belirtilip analizler kalan 4 grup olan işitsel, görsel, sözel ve duyu-içi kaynaşım puanları ile yürütülmüştür (60). Bu nedenle çalışmamızda da 4 puanın değerlendirilmesi yapılmıştır.

Testin yaklaşık uygulama süresi 20 dakikadır.

GİSD-B'nin çocukluk (6 yaş) ve ileri yaşlılık (70 yaş ve üstü) arasındaki 11 dönem için norm değerleri olup gelişim dönemlerinin bu kapsamda taranması

bakımından GİSD-B, ülkemizde, ilk ve tektir.

GİSD-B formu ek-1 olarak sunulmuştur.

3.4.1.2. Stroop TBAG Formu

Stroop testi 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Testin Türk toplumu için standardizasyon çalışmaları erişkin olgularda Karakaş ve arkadaşları tarafından, çocuk olgularda Kılıç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (57, 61).

Test kelimelerin okunması ve renklerin isimlendirilmesi gibi basit komutların yerine getirilmesi ile yürütülen 5 bölümden oluşmaktadır. Testteki Stroop etkisi, kelimenin basım rengi ile yazının ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmekte olup, komutun tamamlanması için gerekli olan sürede artış şeklinde kaydedilir. Stroop bozucu etkisi ketleme yapamamaktan, renk isimleri söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Rengi söylemeye odaklanan bireyde eş zamanlı olarak renk ismini okuma eğiliminin de bulunması bu durumu açıklamaktadır. Bu eğilime engel olup renk söyleyebilme, esneklik, dikkat ve davranışı kaydırabilme yeteneklerini gerektirir. Stroop ile yapılan çalışmaların çoğu test performansının sol prefrontal lobla ilgili olduğunu ileri sürerken, bir bozucu etki altında kurulumu sürdürmede bozulmanın özellikle orbitofrontal korteks hasarı ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (62, 63). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular, Stroop renk-kelime bozucu etkisinin dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve posterior paryetal korteks ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (64).

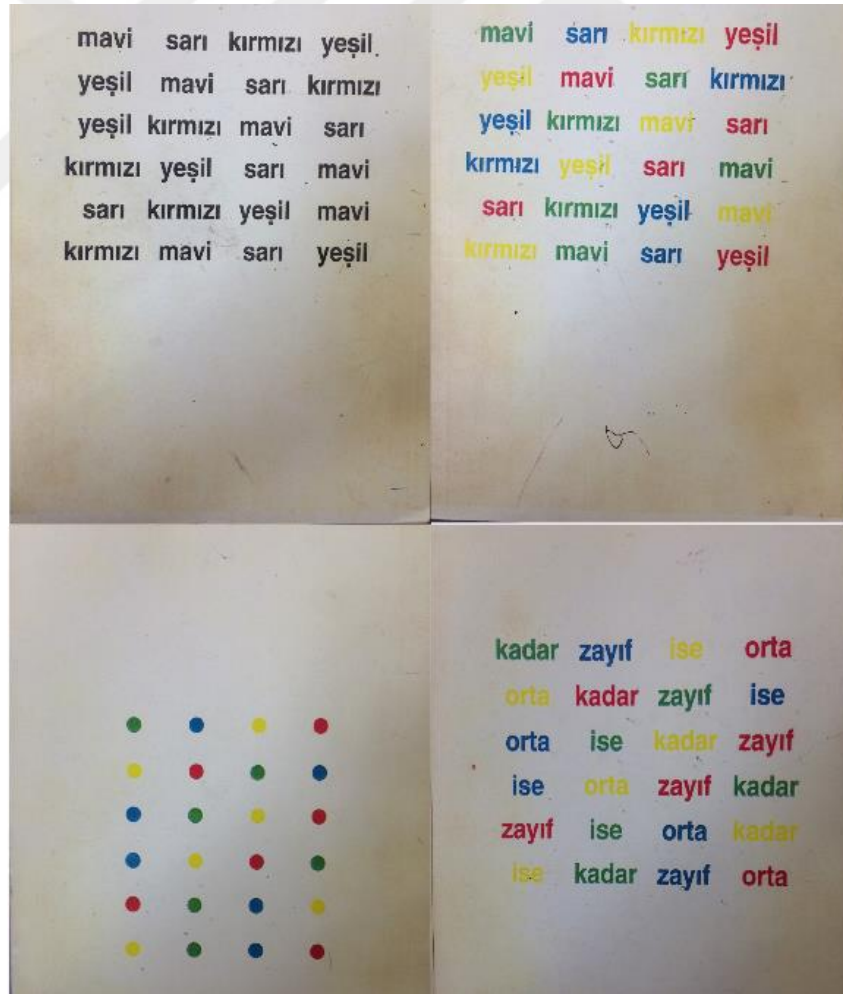
Testin uygulaması esnasında kullanılan Stroop Testi TBAG Formu 14 cm×21.5 cm boyutlarında dört adet beyaz kartı içerir. (Şekil-1) Her kartın üzerinde 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Birinci kartın üzerinde siyah olarak yazılı renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı) bulunmaktadır. İkinci kartta mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı) bulunmaktadır. Bu kartta, her kelimenin basımında kullanılan renk, yazılı olan renkten farklıdır. Üçüncü kartta mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış 0.4 cm çapında daireler bulunmaktadır. Dördüncü kartta ise; mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış renk ismi olmayan anlamı renklerle ilişkisiz kelimeler (kadar,

zayıf, ise ve orta) bulunmaktadır.

Stroop Testi TBAG Formu'nun her bölümü için hastanın harcadığı süre saniye cinsinden kaydedilir. Alınabilecek en yüksek puan okuma/rek söyleme için olabildiğince kısa sürelerdir.

Stroop-1 ve 2 testleri okuma hızını değerlendirip deneye test tekniğini öğretirken Stroop-3 testi ise yazı okumaya göre daha uzun zaman gerektiren renk isimlerini söyleme ile karakterlidir. Stroop 4 ve 5 testleri ise Stroop etkisinin ortaya çıktığı yani bireyin okuma eğilimini ketleyip renk söylemesini gerektiren, mental esnekliği ve prefrontal korteks yürütücü işlevlerini değerlendiren testler olup çalışmamızda Stroop 1-5 süre puanları değerlendirilmiştir.

Stroop TBAG Formu ek-2 olarak sunulmuştur.



Şekil 1. Stroop TBAG testi uygulama kartları

3.4.1.3. İz Sürme Testi

Görsel tarama ve psikomotor hızın değerlendirilmesi amacıyla kullanılan İz Sürme Testi (İST) bir kalem-kağıt testi olup A ve B Formu olmak üzere iki farklı alt bölümden oluşmaktadır. Her iki alt bölümün uygulanması öncesinde de ayrı bir kağıtta testi öğretmek ve pratik yapmak için deneme testi uygulanır. İlk bölümde (Bölüm A), kağıt üzerinde rastgele yerleşim gösteren 1'den 25'e kadar daire içerisinde yer alan rakamların sırasıyla azdan-çoğa doğru mümkün olduğunca hızlı bir şekilde birleştirilmesi, ikinci bölümde (Bölüm B) yuvarlak içindeki 25 rakam ve harfin sırasıyla sayılar ve harfler arasında set değiştirerek (1- A, 2-B, 3-C, 4-D vs.) birleştirilmesi gerekir.

İST'nin güvenirlik belirleme çalışmasında test-tekrar test yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmesinde 'İST-A' ve 'İST-B' için süre, hata ve düzeltme puanı içerisinde yalnızca süre anlamlı bulunmuştur. (65).

Dorsolateral prefrontal korteks işlevlerine duyarlı olduğu ileri sürülen İST'in A ve B formları ile ilgili yapılan analizlerde, A Formunun görsel tarama, dikkat ve motor işlevlerle ilişkili olduğu; B Formunun ise daha çok zihinsel esneklikle, dikkati eş zamanlı olarak birden fazla uyarana yöneltme becerisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (66).

İz Sürme Testi A ve B formları ek-3 olarak sunulmuştur.

3.4.1.4. Sözel Akıcılık Testleri

3.4.1.4.1. Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi

Prefrontal korteks tarafından sürdürülen önemli yönetici işlevlerden birisi olan sözel akıcılıktır. Sözel akıcılığı değerlendiren 2 temel test tipi olup bunların biri fonemik (ses bilimsel), diğeri ise semantik (kavramsal) olarak sınıflanmaktadır. Fonemik sözel akıcılığın değerlendirildiği Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi ilk kez Benton ve arkadaşları tarafından 1968 yılında geliştirilmiştir (67).

Test 3 ayrı alt bölüm şeklinde uygulanır, 3 ayrı harf ile başlayan kelimelerin harfin söylenmesini takip eden 60 saniye içerisinde söylenmesi temeline dayanır. Başlamadan önce deneğe yapılan test tarifinde kelime türetirken özel isim ve eylem

ismi kullanmaması gerektiği belirtilir. Testin orijinalinde kullanılan 3 harf “F”, “A” ve “S” iken testin Türkçe’ye uyarlanması esnasında bu harfler “K”, “A” ve “S” olarak değiştirilmiştir. Bir dakika içerisinde doğru söylenen kelime sayısı toplam puanı vermektedir (68).

Test-tekrar test yöntemi kullanılarak Altınoğlu-Dikmeer ve arkadaşları tarafından yapılan çocuk yaş grubu için standardize edilmiştir (69).

3.4.1.4.2. Kategori Adlandırma Testi

Semantik Sözel Akıcılığı ölçen bir test olan Kategori Adlandırma Testinde; kelime türetme ve sürdürebilme işlevi, işitsel dikkat, kısa ve uzun süreli belleği doğru şekilde kullanabilme becerisi değerlendirilmektedir. Hayvan-meyve-sebze gibi çeşitli kategorilerden biri ile 60 saniye içerisinde olabildiğince çok sayıda kelime türetebilme prensibine dayanmaktadır. Toplam kelime puanını söylenen doğru kelime sayısı, oluşturur. İlk olarak Newcombe tarafından uygulanan bu test 60 sn süre içerisinde hayvan kategorisinden isimlerin türetilmesi şeklinde kullanılmıştır (70). Türk çocukları için standardizasyonu Altınoğlu-Dikmeer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (69).

Kontrollü Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Test formu ek-4 olarak sunulmuştur.

3.4.2. Psikometrik Değerlendirmeler

3.4.2.1. Durumluluk- Sürekli Kaygı Envanteri (State-Trait Anxiety Inventory – STAI)

Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri toplam yirmişer maddeden oluşan iki ayrı ölçekten meydana gelmektedir. Öner ve Le Compte (1983) tarafından Türk kültürüne uyarlanmıştır (71). Durumluluk Kaygı Ölçeği, kişinin testin yapıldığı seçili bir anda kendini nasıl hissettiğini belirlemeyi hedefler. Süreklilik Kaygı Ölçeği, kişinin içinde bulunduğu durum ve koşullardan bağımsız olarak, genelde kendini nasıl hissettiğini sorgular. Her iki ölçekten elde edilen toplam puan değeri 20 ile 80 arasında değişir. Puanın yükselmesi kaygı seviyesindeki artış ile doğrudan ilişkilidir.

Ölçeklerin, iç tutarlılığı ve güvenirliği Durumluluk Kaygı Ölçeği için.83 ile.92 arasında, Süreklilik Kaygı Ölçeği için.86 ile.92 arasında bulunmuştur (72).

Durumluluk-Süreklilik Kaygı Envanteri ek-5 olarak sunulmuştur.

3.4.2.2. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

Çocukların depresyon düzeyleri ÇDÖ ile değerlendirilmiştir. Çocuklar için Depresyon Ölçeği, 6-18 yaş çocuklarına uygulanabilmektedir. Ölçek çocuk tarafından okunarak doldurulur. 27 maddelik ölçekte her madde için üç değişik yanıt bulunmaktadır. Çocuktan son iki hafta içinde kendisini en iyi ifade eden yanıt seçmesi istenir. Örneğin; '1. Kendimi arada sırada üzgün hissederim. 2. Kendimi sık sık üzgün hissederim. 3. Kendimi her zaman üzgün hissederim.' Her madde belirtinin şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan alır. Maksimum puan 54'tür. Alınan puanın yüksekliği, depresyon şiddeti hakkında da görüş sunmaktadır. Ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışmasında patolojik kesim noktası 19 puan olarak belirlenmiştir (73).

ÇDÖ bir tarama testi olup 19'un üzerinde skor alınması tek başına depresyon tanısı koydurmamaktadır. Yönlendirici bir bulgu olup psikiyatrik muayene ile depresyon tanısı açısından ileri değerlendirme yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda ÇDÖ puanı 19'un üzerinde çıkan olgular depresyon tanısı açısından değerlendirilme amacıyla çocuk psikiyatrisi bölümüne konsülte edilmiştir ve alınan sonuca göre hasta ve ailesi ile görüşülerek isotretinoin tedavisini sürdürme kararı alınmıştır.

ÇDÖ formu ek-6 olarak sunulmuştur.

3.4.3. İşlem

Bireylerin rakam ve renkleri tanıma becerilerinin test edilmesinden sonra Nöropsikolojik Testler (GİSD-B formu, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Kontrollü Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi) dikkat dağıtmayacak şekilde tasarlanmış uygun mekanda uygun koşullar altında uygulandı. Testlerin uygulama sıraları farklı uygulamalarda dengeli şekilde değiştirildi. Tüm testlerin tamamlanması

için gerekli olan süre yaklaşık 45 dakika idi. Psikometrik lm formlarını hastaların kendileri okuyarak yanıtladı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 for Windows paket programında analiz edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ ss, normal dağılım göstermeyenler ortanca (min-max) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım histogram ve Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) ile ifade edildi. Bağımsız gruplarda iki grup ortalaması arasındaki farkın anlamlılığı normal dağılmayan verilerde Mann Whitney-U testi; normal dağılım gösteren verilerde Student's t Testi ile değerlendirildi. Tekrarlayan ölçümlerde normal dağılım göstermeyen veriler için, ikili grup karşılaştırmalarında Wilcoxon Testi, ikiden fazla grup olması durumunda Friedman Testi kullanıldı, 3 grup karşılaştırmasında Bonferroni Düzeltmesi ile p değeri <0.016 anlamlı olarak kabul edildi. $p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Özellikler

Çalışmanın başlangıcında isotretinoin tedavi grubuna 59 hasta ve kontrol grubuna 32 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 16.2 ± 1.2 ; ortalanca yaş 16 (13-18 aralığında) idi. İsoetretinoin tedavi grubunda kız/erkek oranı 39/20 (%66.1/%33,9), kontrol grubunda ise 18/14 (%56.3/%43,7) idi.

‘Global Araştırmacı Değerlendirme Ölçütü’ne göre akne inflamasyon şiddeti her iki grupta da en fazla 3 ve 4 şiddetinde görülmekteydi (Tablo 2).

Tablo 2. İsoetretinoin tedavi grubu ve kontrol grubunda akne şiddeti dağılımı

Akne Şiddeti	Toplam		Kontrol		Tedavi Grubu	
	n	%	n	%	n	%
1	1	1,1%	1	3,1%	-	-
2	5	5,5%	2	6,3%	3	5,1%
3	48	52,7%	22	68,8%	26	44,1%
4	34	37,4%	7	21,9%	27	45,8%
5	3	3,3%	-	-	3	5,1%

İsoetretinoin tedavi grubuna alınan 59 hastadan 21’i, kontrol grubuna alınan 32 hastadan 15’i izlem sırasında takipten çıktı. Çalışmada isotretinoin grubuna dahil edilen 38 hasta (%64.4) ve kontrol grubuna dahil edilen 17 hastanın (%53.1) verileri istatistiksel analize alındı. Çalışma grubunun akış şeması şekil-2’de verildi.

İsoetretinoin tedavi grubunda izlemiden çıkan hastalardan 5’i tedaviye hiç başlamamış olup primer uyumsuz hasta grubu olarak değerlendirildi. Tedaviye başlamama nedeni bir hastada hastanın kendisinin tedavinin yan etkilerine yönelik kaygısı iken, kalan 4 hastada ebeveynlerinin tedaviyi kabul etmemiş olması idi. Hastaların 2’sine uygulanan ilk nöropsikolojik testlerde düşük performans nedeniyle çocuk psikiyatrisi konsültasyonu istenip dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu

tanısı konulduğu için hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bir hastanın taşınma nedeniyle tedaviye dış merkezde devam edeceği öğrenildi. Dört hasta sosyal nedenlerle (maddi problem, tedaviyi sınav sonrasına erteleme) tedaviyi sonlandırmak istedi. Dört hastaya takiplerde ulaşılamadı. 2 hasta şiddetli mukokutanöz belirtiler nedeniyle tedaviye devam etmek istemedi.

Çalışmaya alınan ve ilk değerlendirmeleri yapılan bir hasta ilk bir ay içerisinde şiddetli uyku bozukluğu ve iki hasta ise sırasıyla bir ay ve iki ay sonra psikiyatrik yan etkiler tanımladığı için ilk 3 ay içerisinde tedavileri sonlandırıldı ve 3. ay ile 6. ay değerlendirmelerine alınmadılar. Çalışmamızda isotretinoinin merkezi sinir sistemi üzerine olası yan etkileri araştırıldığı için psikiyatrik bulgular ve uyku bozukluğu tarifleyen bu 3 olgu özellikle irdelendi, özgeçmiş, soygeçmiş, eşlik eden semptomlar gibi yan etki gelişimine yatkınlık yaratabilecek faktörler, aynı dönemde sosyal ortam ile ilişkili sorunlara yönelik detaylı görüşmeler yapıldı ve hastaların tedavi öncesi test sonuçları da ayrıca değerlendirildi. Elde edilen bilgiler şu şekildedir:

1. hasta: 17 yaşında, akne şiddeti 3 olarak değerlendirilen, özgeçmişinde ve soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunmayan, düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan, tedavi başlangıcında yapılan ÇDÖ skoru 6 olan erkek hastaya 0,3 mg/kg dozunda isotretinoin tedavisi başlandı. Hasta tedaviye başladıktan bir hafta sonra uykuda dinlenememe, gün içerisinde sürekli devam eden uyku hali bildirdi ve kendisi tedaviyi sonlandırmak istedi. Hastanın baş ağrısı veya ek psikolojik yakınması bulunmamaktaydı. Hastanın tedaviyi bırakmasından sonra yapılan telefon görüşmesinde yakınmaların ilaç kesimini takiben haftalar içerisinde gerilediği, hiçbir aktif yakınmasının kalmadığı öğrenildi.

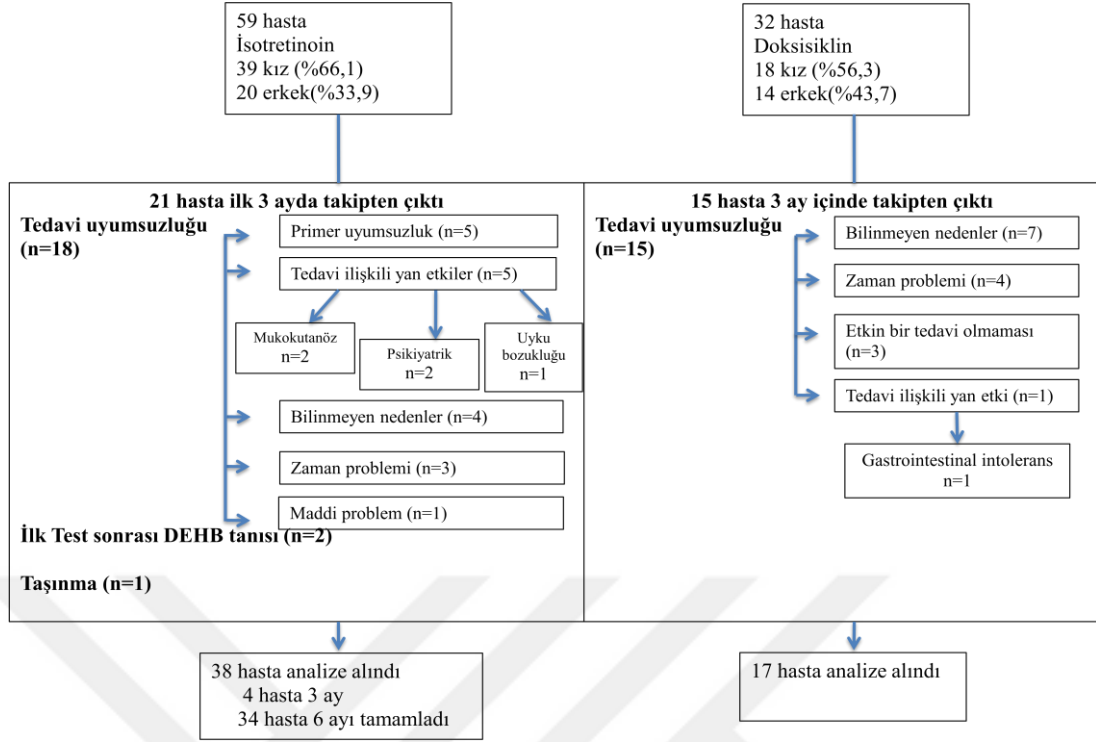
2. hasta: 16 yaşında, akne şiddeti 5 olarak değerlendirilen, özgeçmişinde ve soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunmayan, düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan, tedavi başlangıcında yapılan ÇDÖ skoru 15 puan olan erkek hastaya 0,3 mg/kg dozunda isotretinoin tedavisi başlandı ancak hasta tedavinin birinci ayının bitiminde yapılan kontrolünde aklında intihar düşüncelerinin belirlediğini ve giderek artış gösterdiğini ifade etti. Hastanın bunun üzerine tedavisi sonlandırıldı ve psikiyatri bölümüne yönlendirildi. Hasta ile yapılan detaylı

görüşmede isotretinoin tedavisi başladığı dönemle eş zamanlı olarak kendi hayatıyla ilgili sıradışı değişikliklerin olduğu öğrenildi. Hastanın kendisinin başvurduğu bir psikiyatri hekimi tarafından hastaya psikiyatrik açıdan ilaç tedavisi başlanmaksızın izlem önerildi. Hasta ile bir ay sonra yapılan telefon görüşmesinde hastanın psikiyatrik yakınmalarının ortadan kalktığı öğrenildi. Ancak yine de bu hastanın isotretinoinin psikolojik yan etki gelişimine yönelik risk grubunda olduğu düşünüldü ve bir daha ilaç tedavisi başlanmadı. Bu hastadaki psikolojik değişikliklerin ilaca mı yoksa yaşadığı sosyal değişikliklere mi bağlı olduğu konusunda yorum yapılamadı.

3. hasta: 17 yaşında, akne şiddeti 3 olarak değerlendirilen, özgeçmiş ve soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunmayan, devamlı ilaç kullanımı olmayan kız hastaya 0,3 mg/kg dozunda isotretinoin tedavisi başlanıp tedavinin 1. ayında doz 0,5 mg/kg olarak artırıldı. Hastanın tedavi öncesi bakılan ÇDÖ skoru 10 olup hastanın 3. ay kontrolünde işlevselliğinde belirgin bozulma olmamasına karşın hafif depresif semptomlar nedeniyle aile dostu olan bir psikiyatri doktoru tarafından anti-depresan ilaç tedavisi başlandığı öğrenildi ve aldığı selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) test sonuçlarını etkileyebileceği için hasta analiz dışı bırakıldı. Hasta ile tedaviyi sonlandırmasından 5 ay sonra yapılan telefon görüşmesinde halen SSRI tedavisine devam ettiği ve doktoru tarafından tedavinin bir yıla tamamlanmasının planlandığı öğrenildi. Hasta sınav döneminin sonlanması sonrasında yeniden isotretinoin tedavisi almak için başvurmak istediğini belirtti.

Kontrol grubunda ise toplam 15 hasta tedaviyi etkin bulmama (n=3), sosyal nedenler (n=4), gastrointestinal intolerans (n=1) nedenleriyle veya neden belirtmeden (n=7) takipten çıktı.

Bu hastaların dışında kalan toplam 55 hasta en az 3 aylık takibi tamamlamış olup, sonuçlara ait tüm hesaplamalar çalışma kapsamındaki testlerin en az ardışık 2 kez uygulanabildiği olgulardan elde edilen verilerle yapıldı. Kontrol grubunda tedavi süresi 3 ay olduğu için sadece tedavi öncesi ve 3.ayda testler uygulandı. İsoetretinoin tedavi grubunda yer alan 38 hastadan 4'ü ise taşınma (n=1), mukokutanöz yan etkilere bağlı tedaviyi sonlandırma (n=1), tedavinin devam etmesine karşın zaman problemi nedeniyle çalışmadan ayrılma (n=2) gerekçeleriyle sadece tedavi öncesi ve 3.ayda değerlendirilebildi.



Şekil 2. Çalışma süresince takip edilen isotretinoin tedavi grubu ve kontrol hastalarının akış şeması

Çalışmaya dahil edilen hastaların kız/erkek oranı 36/19 (%65.5/%34,5) idi. Kızların yaş ortalaması 16.2 ± 1.3 ; erkeklerin yaş ortalaması 15.8 ± 1.2 idi. Kız ve erkeklerin yaş dağılımları benzerdi ($p=0.306$).

İsotretinoin tedavi grubunda yaş ortalaması 16.2 ± 1.2 ; kontrol grubunun yaş ortalaması 15.9 ± 1.4 idi. Kontrol ve isotretinoin tedavi grubunun yaş ortalamaları benzerdi ($p=0.483$)

İsotretinoin tedavi grubunda mg/kg olarak alınan doz 3.ayda ortalama 39.9 ± 9.8 ; ortanca doz 41.2 (18.7-65.0 aralığında); 6.ayda ise ortalama 91.5 ± 23.8 ; ortanca doz 97.1 (37.5-140.0 aralığında) idi. Cinsiyete göre dozlara bakıldığında 3. ve 6.ayda kızlarda verilen doz erkeklerde verilene göre daha yüksek düzeyde idi (3.ayda $p=0.047$, 6.ayda $p=0.026$) (Tablo-3)

Tablo 3. Cinsiyete göre isotretinin doz (mg/kg) dağılımı

	Kız		Erkek		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
6.ay dozu (mg)	98,3	24,2	80,6	19,4	0.047
3.ay dozu (mg)	41,8	8,3	36,1	11,9	0.026

(SS: Standart sapma)

4.2. Bilişsel İşlevlerin ve Psikojenik Etkilerin Değerlendirme Sonuçları

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için nöropsikolojik testler, psikolojik etkilenimlerin değerlendirilmesi amacıyla psikometrik ölçümler kullanıldı.

4.2.1. Nöropsikolojik Testler

4.2.1.1. Görsel-İşitsel Sayı Dizileri B Formu

‘İşitsel’, ‘görsel’, ‘sözel’, ‘duyu içi kaynaşım’ puanlarının tümünde isotretinoin tedavi grubunda tedavi öncesine göre 6. ay değerlendirmesinde artış gözlemlendi (p değerleri sırasıyla **0.002**, **0.021**, **0.001**, **0.007**) (Tablo-4). İsoetretinoin tedavi grubunda ‘işitsel’, ‘görsel’, ‘sözel’, ‘duyu içi kaynaşım’ puanlarının tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-3’de, ‘işitsel’, ‘görsel’, ‘sözel’, ‘duyu içi kaynaşım’ puanlarının box-plot grafiği şekil 4’de sunuldu.

0-3. ay ve 3.-6. ay test sonuçlarının değerlendirildiği ikili alt grup karşılaştırmalarında işitsel test puanı 3.ayda tedavi öncesine göre belirgin olarak yüksekti (**p=0.001**) 3. ay-6. ay sonuçlarının karşılaştırmasında ise bir miktar azalma izlenmesine karşın istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmadı. (**p=0.576**). Görsel test puanı 3. ayda tedavi öncesine göre yükselmiş olup 6. ayda da 3. aya göre yükselme devam etmişti; ancak hem tedavi öncesi ile 3. ay, hem de 3. ay ile 6. ay için yapılan ikili alt grup karşılaştırmalarında görsel puanlardaki yükselme istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmazken (**p=0.120**, **p=0.347**), 0-6. ay karşılaştırması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (**p=0,021**). Sözel test puanı 3. ayda tedavi öncesine göre belirgin olarak daha yüksekti (**p=0.001**); 6. ayda yapılan değerlendirmede bu yükselmenin artarak devam ettiği görüldü, 0-6. ay arası

karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0,001$). Duyu içi kaynaşım puanı 3.ayda tedavi öncesine göre belirgin olarak artmıştı ($p=0,005$), 6.ayda bir miktar düşme görülmekle birlikte 3. aya göre bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p=0,463$).

Değerlendirmeye alınan dört GİSD-B puanının tümü tedavi öncesi ve 3.ay karşılaştırmasında kontrol grubunda benzerdi (Tablo-4). Kontrol grubunda görsel, işitsel, sözel ve duyu içi kaynaşım puanlarının ortalaması şekil-5'te çizgi grafik şeklinde sunuldu.

Tablo 4. İotretinoin tedavi ve kontrol grubunda GİSD-B formu “görsel”, “işitsel”, “sözel”, “duyu içi kaynaşım” puanlarının karşılaştırması

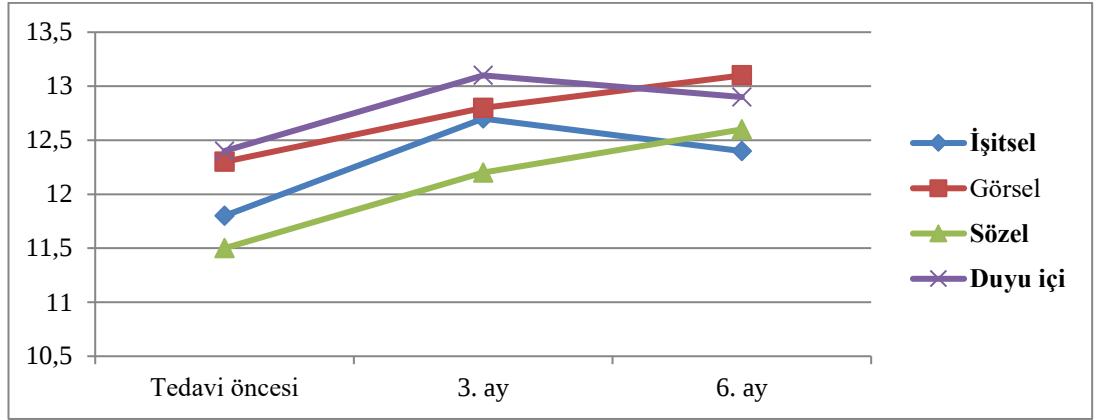
		Kontrol		Tedavi	
		Ort±ss	Ortanca (Min-Max)	Ort±ss	Ortanca (Min- Max)
GİSDT - İşitsel					
	<i>Tedavi öncesi</i>	12,5 ± 2,1	12 (11-18)	11,8 ± 2,2	12 (9-18)
	<i>3.ay</i>	12,7 ± 2	12 (10-17)	12,7 ± 2,1	13 (9-18)
	<i>6.ay</i>			12,4 ± 1,8	12 (10-18)
	<i>p</i>	0,523**		0,002***	
GİSDT - Görsel					
	<i>Tedavi öncesi</i>	13,8 ± 2,2	13 (10-18)	12,3 ± 2,1	12 (8-17)
	<i>3.ay</i>	12,6 ± 2	13 (10-17)	12,8 ± 2	13 (9-18)
	<i>6.ay</i>		0,067**	13,1 ± 1,9	13 (9-18)
	<i>p</i>			0,021**	
GİSDT - Sözel					
	<i>Tedavi öncesi</i>	12,4 ± 2,5	12 (9-18)	11,5 ± 2,2	11 (8-16)
	<i>3.ay</i>	12,1 ± 2,4	12 (8-17)	12,2 ± 2	12 (9-17)
	<i>6.ay</i>			12,6 ± 1,6	12 (10-16)
	<i>p</i>	0,693**		0,001***	
GİSDT – Duyuiçi kaynaşım					
	<i>Tedavi öncesi</i>	13,5 ± 2,1	13 (10-18)	12,4 ± 2	12,5 (9-17)
	<i>3.ay</i>	13 ± 1,9	14 (10-16)	13,1 ± 1,9	13 (10-17)
	<i>6.ay</i>			12,9 ± 1,7	13 (9-16)
	<i>p</i>	0,420**		0,007***	

*Bağımsız iki grup karşılaştırması (Mann-Whitney-U Test);

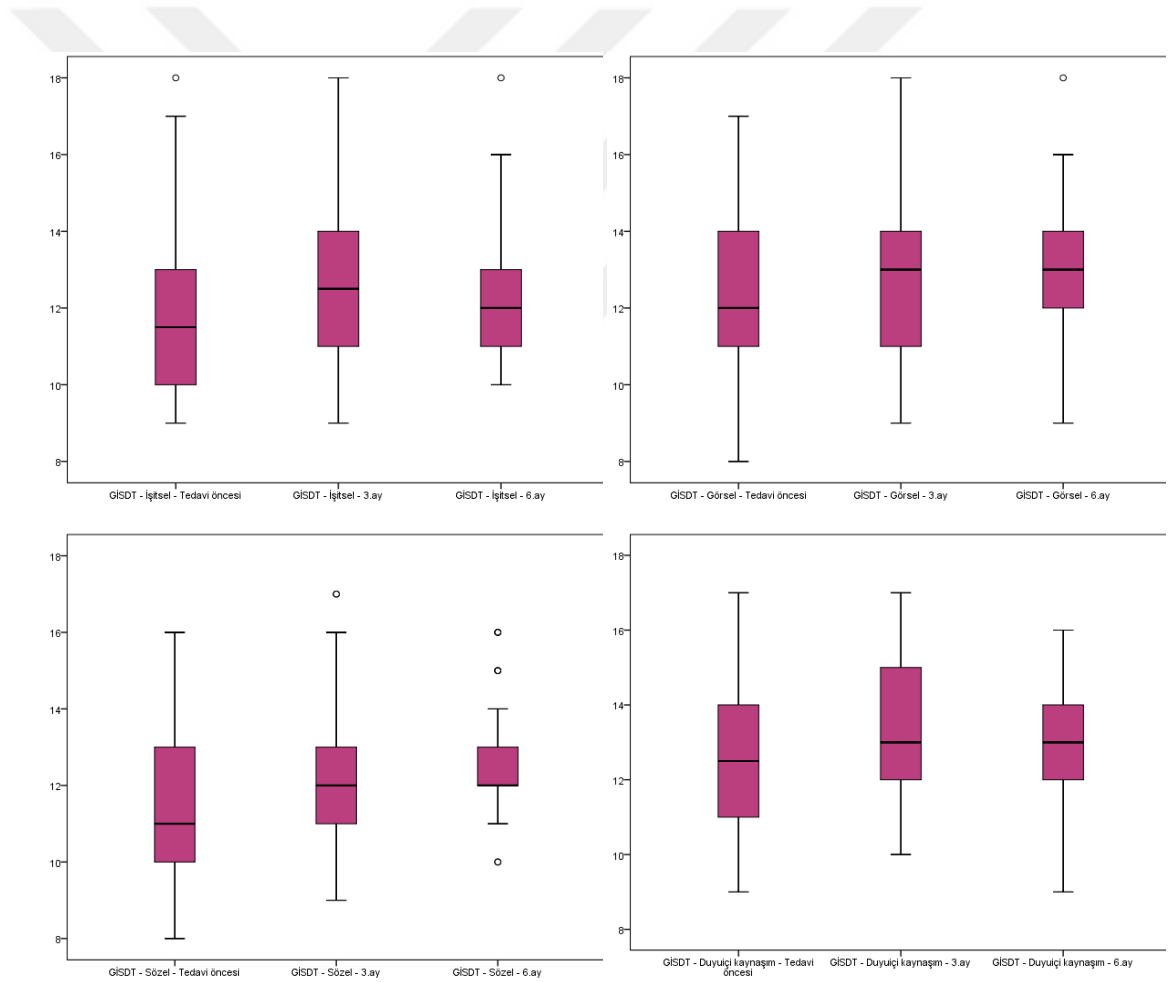
**Tekrarlayan 2 ölçümün karşılaştırması (Wilcoxon Test);

***Tekrarlayan 3 ölçümün karşılaştırması (Freidman Test).

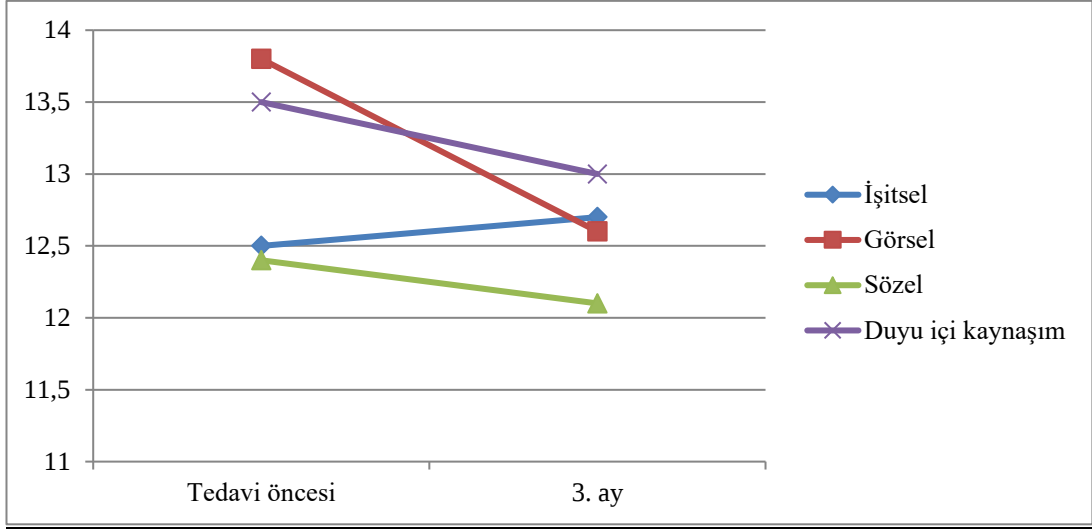
(SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maximum)



Şekil 3. İisotretinoin tedavi grubunda GİSD-B formu “işitsel”, “görsel”, “sözel”, “duyu içi kaynaşım” puanlarının tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalaması



Şekil 4. İisotretinoin tedavi grubunda GİSD-B formu “işitsel”, “görsel”, “sözel” ve “duyu içi kaynaşım” test puanları



Şekil 5. Kontrol grubunda GİSD-B formu “işitsel”, “görsel”, “sözel” ve “duyu içi kaynaşım” puanlarının tedavi öncesi-3. ay ortalaması

4.2.1.2 Stroop TBAG Formu Sonuçları

İsotretinoin tedavi grubunda ‘Stroop 1 ve 2’ süreleri tedavi sürecinde belirgin değişim gözlenmezken ‘Stroop 3, 4 ve 5’ testleri için süre giderek azalma eğiliminde idi (**Stroop 3, 4 ve 5 için $p<0.001$**) (Tablo-5). İsotretinoin tedavi grubunda ‘Stroop 1 ve 2’ testi sürelerinin tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-6’da, ‘Stroop 3-4-5’ testlerinin tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları ise çizgi grafik şeklinde şekil-7’de sunuldu. ‘Stroop 1-5’ test sürelerinin box-plot grafiği şekil-8’de verildi.

İkili alt grup karşılaştırmalarında, ‘Stroop 3’ süresi tedavi öncesine göre 3.ayda azalmıştı (**$p=0.034$**); aynı zamanda 6.ayda da 3.aya göre daha düşük değerde idi (**$p=0.001$**). ‘Stroop 4’ süresi tedavi öncesine göre 3.ayda azalmıştı (**$p=0.048$**); aynı zamanda 6.ayda da 3.aya göre daha düşük değerde idi (**$p<0.001$**). ‘Stroop 5’ süresi tedavi öncesine göre 3.ayda belirgin olarak azalmıştı (**$p<0.001$**), 6.ayda süre 3. aya göre azalma göstermesine karşın 6. ay ve 3.ay arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi ($p=0.178$).

Kontrol grubunda ‘Stroop 1-5’ testleri açısından tedavi öncesi ve 3.ayda tüm süreler benzerdi (Tablo 5). Kontrol grubunun ‘Stroop 1-5’ sürelerinin tedavi öncesi ve 3. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-9’da sunuldu.

Tablo 5. İ isotretinoin tedavi ve kontrol grubunda “Stroop 1-5” süresi (sn) karşılaştırması

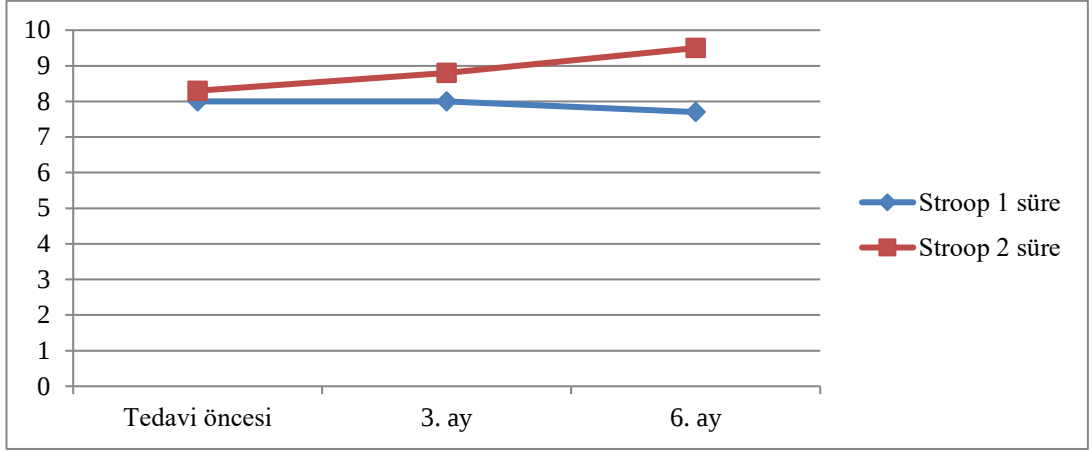
	Kontrol Grubu		Tedavi Grubu	
	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)
Stroop 1 süresi (sn)				
Tedavi öncesi	8,2 ± 2,4	8 (5-16)	8 ± 1,4	8 (5-11)
3.ay	8,4 ± 2,4	8 (5-16)	8 ± 1,3	8 (5-12)
6.ay			7,7 ± 1,5	7 (5-13)
p	0,581**		0,255***	
Stroop 2 süresi (sn)				
Tedavi öncesi	8,3 ± 2,2	8 (6-16)	8,3 ± 1,4	8 (5-12)
3.ay	9,5 ± 3,2	9 (5-17)	8,8 ± 2,6	8,5 (5-21)
6.ay			9,5 ± 3,4	9 (4-22)
p	0,055**		0,587***	
Stroop 3 süresi (sn)				
Tedavi öncesi	11,7 ± 2,6	11 (8-17)	11,2 ± 1,7	11 (7-15)
3.ay	11,2 ± 2,6	11 (7-17)	10,5 ± 1,7	10 (7-14)
6.ay			10,2 ± 1,7	10 (7-14)
p	0,152**		<0,001***	
Stroop 4 süresi (sn)				
Tedavi öncesi	13,4 ± 3,4	12 (9-23)	13,7 ± 2,4	14 (9-18)
3.ay	13,1 ± 3,6	13 (8-23)	12,8 ± 2,5	12 (9-19)
6.ay			12,2 ± 2,2	12 (9-18)
p	0,218**		<0,001***	
Stroop 5 süresi (sn)				
Tedavi öncesi	20,2 ± 5,5	20 (10-29)	22,8 ± 6,7	21,5 (12-41)
3.ay	19,1 ± 4,4	18 (13-29)	19,5 ± 4,7	19 (13-34)
6.ay			18,4 ± 4,9	18 (12-35)
p	0,419**		<0,001	

*Bağımsız iki grup karşılaştırması (Mann-Whitney-U Test);

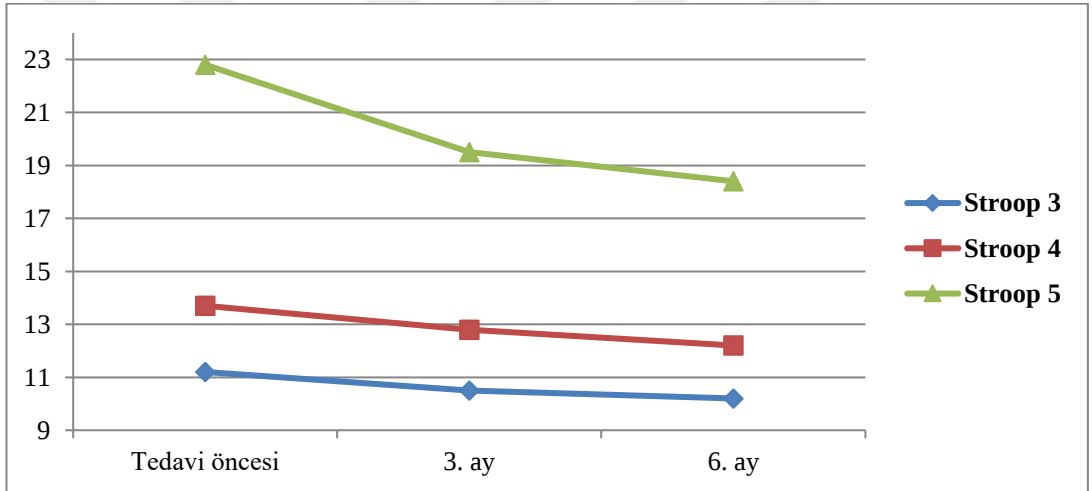
**Tekrarlayan 2 ölçümün karşılaştırması (Wilcoxon Test);

***Tekrarlayan 3 ölçümün karşılaştırması (Freidman Test).

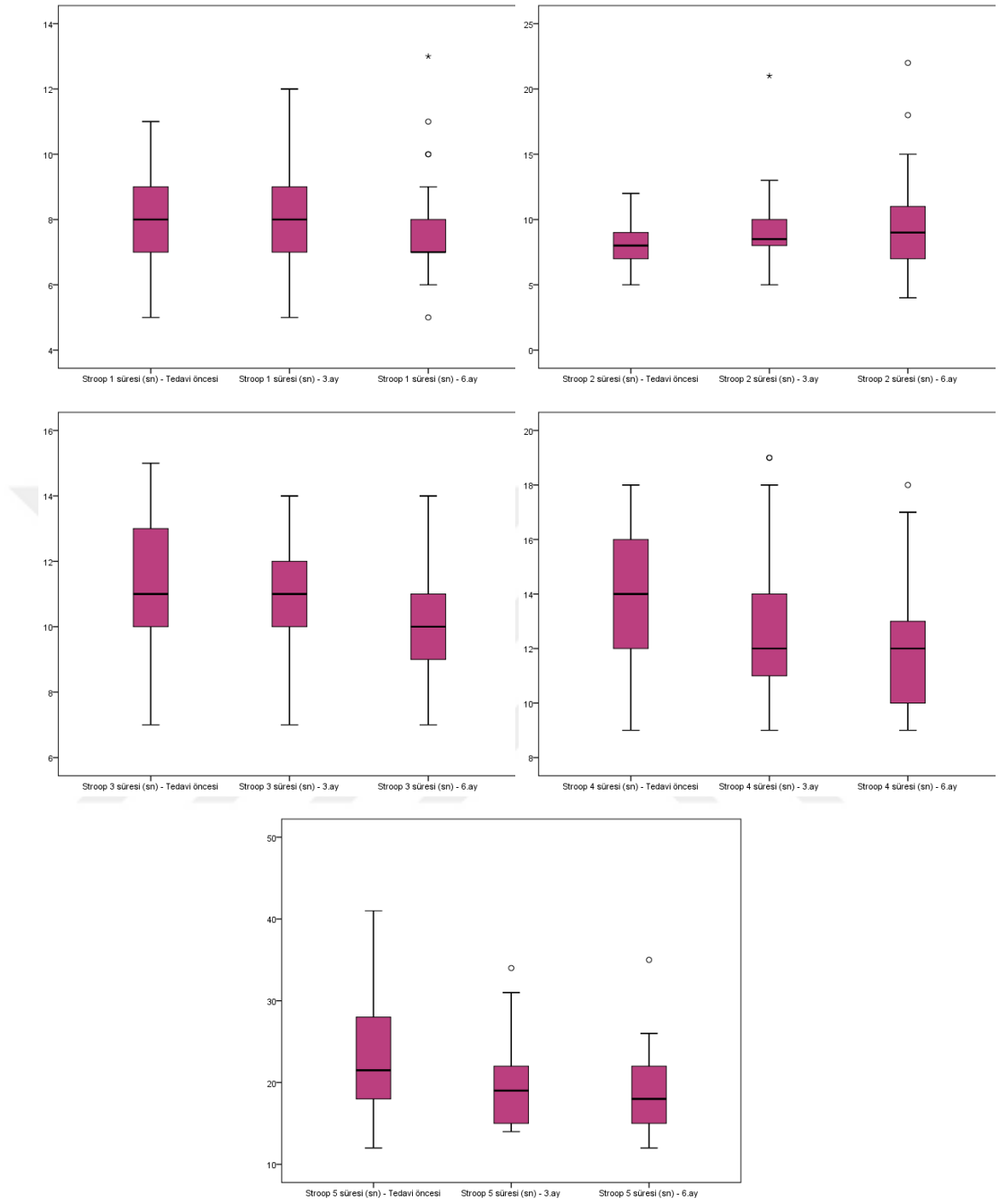
(SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maximum)



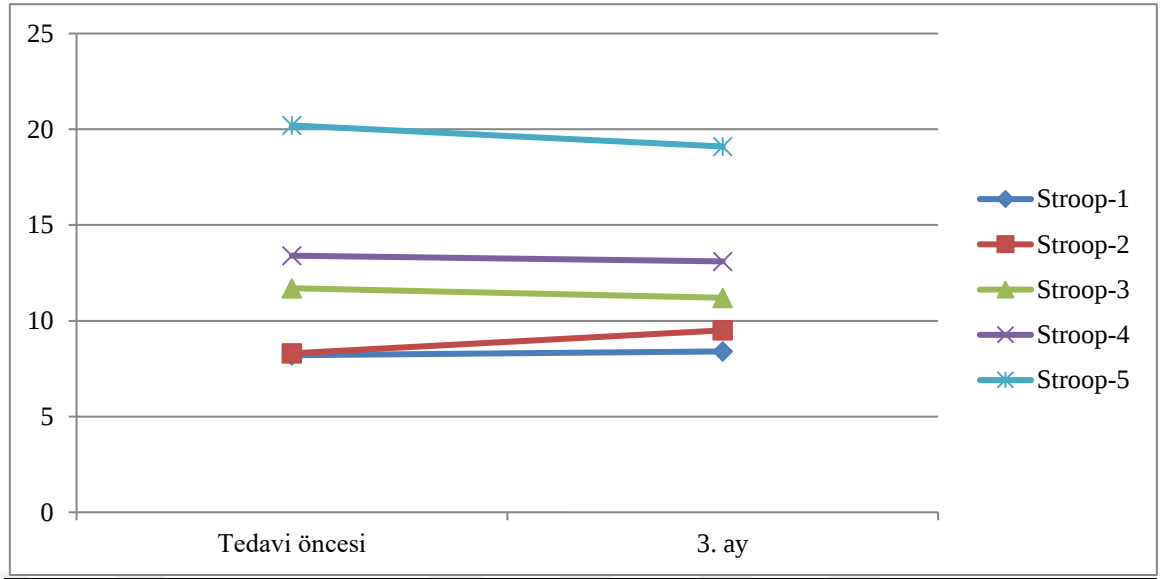
Şekil 6. İ isotretinoin tedavi grubunda “Stroop 1” ve “Stroop 2” süreleri (sn) tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalaması



Şekil 7. İ isotretinoin tedavi grubunda “Stroop 3”, “Stroop 4” ve “Stroop 5” süreleri (sn) tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalaması



Şekil 8. İsoetretinoin tedavi grubunda “Stroop 1-5” sürelerinin (sn) dağılımı



Şekil 9. Kontrol grubunda “Stroop 1-5” sürelerinin (sn) tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması

4.2.1.3. İz Sürme Testi A ve B formu

İsotretinoin tedavi grubunda İST-A ve İST-B süresinde tedavi öncesine göre giderek azalma söz konusu idi (p değerleri sırasıyla **0.002** ve **<0.001**) (Tablo-6). İsotretinoin tedavi grubunda İST-A ve İST-B testi sürelerinin tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-10’da, İST-A ve İST-B sürelerinin box-plot grafiği şekil-11’de verildi.

İkili alt grup karşılaştırmalarında, iz sürme testi Form A’ da süre 3.ayda tedavi öncesine göre değişmezken 6.ayda hem tedavi öncesine hem de 3.aya göre daha düşük idi (p değerleri sırasıyla, 0-3 ay için **0.108**, 3-6 ay için **0.034**, 0-6 ay için **0.016**). Form B’ de süre 3.ayda tedavi öncesine göre daha düşük idi, 6.ayda hem tedavi öncesi hem de 3.aya göre daha düşük idi (p değerleri sırasıyla, 0-3 ay için **0.001**, 3-6 ay için **0.003**, 0-6 ay için **<0.001**).

Kontrol grubunda iz sürme testi A ve B formu süre puanları tedavi öncesi ve 3. ay değerlendirmelerinde benzerdi (Tablo-6). Kontrol grubunun ‘İz Sürme Testi A ve B formu’ sürelerinin tedavi öncesi ve 3. Ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-12’de sunuldu.

Tablo 6. İzotretnoin tedavi ve kontrol grubunda “İz Sürme Testi A ve B formu” sürelerinin (sn) karşılaştırması

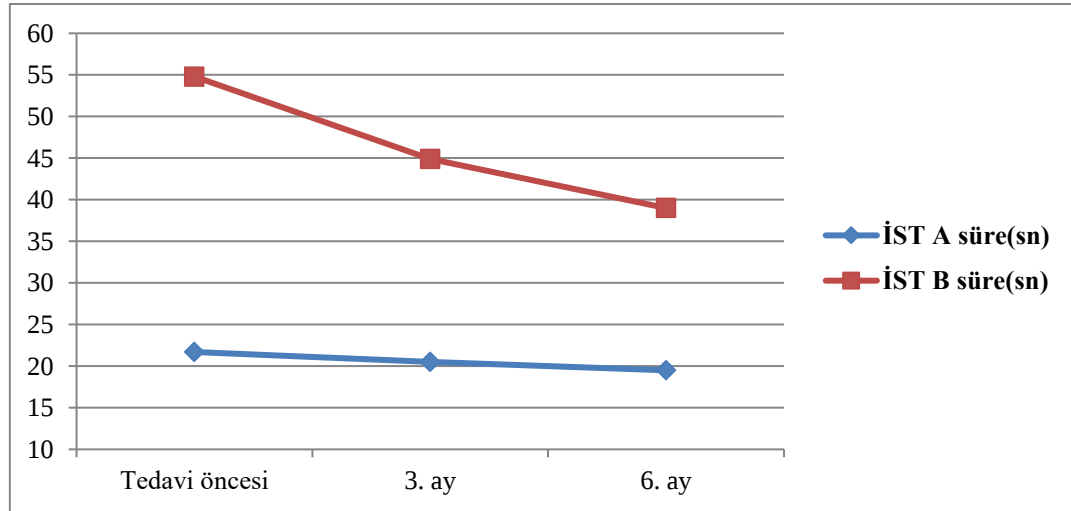
Kontrol			Tedavi	
	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)
İST süresi - Form A (sn)				
Tedavi öncesi	20,5 ± 6,5	22 (13-40)	21,7 ± 6,2	20,5 (12-43)
3.ay	20,7 ± 7,1	20 (13-40)	20,5 ± 6,5	19 (10-37)
6.ay			19,5 ± 6,4	17 (11-38)
p	0,888**		0,002***	
İST süresi - Form B (sn)				
Tedavi öncesi				47,5 (23-156)
	42,7 ± 20,3	34 (26-90)	54,8 ± 27,2	
3.ay	40,1 ± 18,2	34 (23-92)	44,9 ± 17,3	42,5 (18-91)
6.ay			39 ± 10	40 (21-66)
p	0,477**		<0,001***	

*Bağımsız iki grup karşılaştırması (Mann-Whitney-U Test);

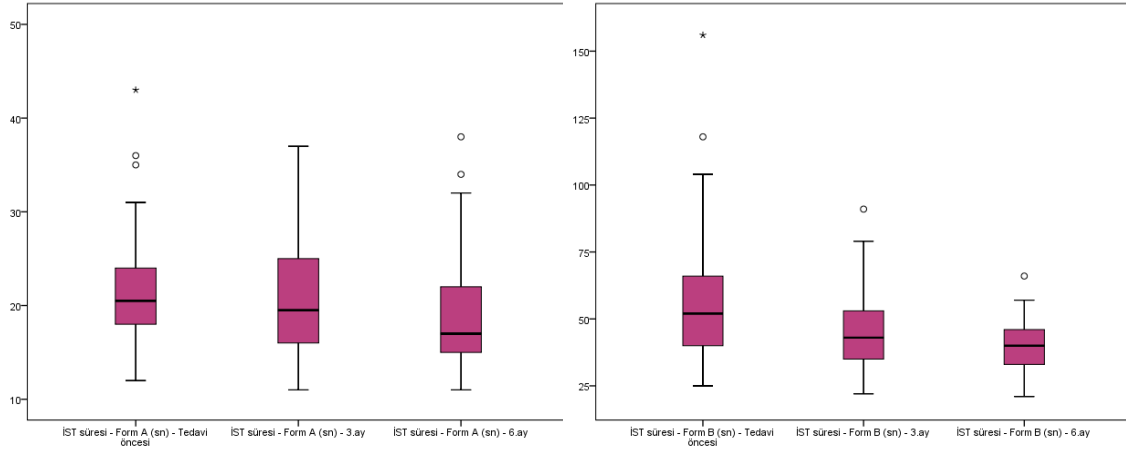
**Tekrarlayan 2 ölçümün karşılaştırması (Wilcoxon Test);

***Tekrarlayan 3 ölçümün karşılaştırması (Freidman Test).

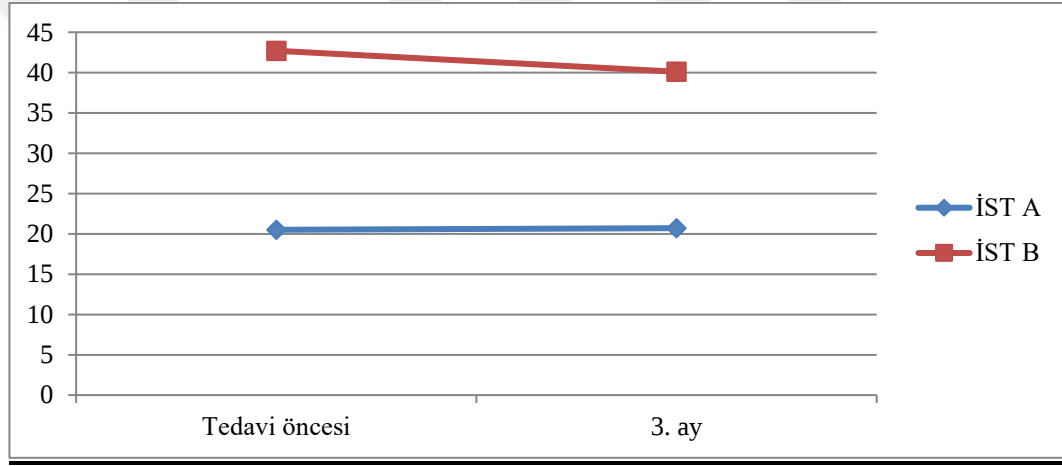
(SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maximum)



Şekil 10. İzotretnoin tedavi grubunda “İz Sürme Testi A ve B Formu” sürelerinin (sn) tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları



Şekil 11. İso tretinoin tedavi grubunda ‘İz Sürme Testi A ve B formu’ süreleri



Şekil 12. Kontrol grubunda ‘İz sürme Testi A ve B formu’ sürelerinin tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması

4.2.1.4 Kontrollü Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi

İso tretinoin tedavi grubunda ‘K’ ve ‘A’ harfi ile başlayan kelime sayılarında anlamlı artış gözlemlendi (her ikisi için de $p<0.001$) (Tablo 7). İso tretinoin tedavi grubunda ‘K’, ‘A’, ‘S’ harfiyle başlayan kelime sayısı ve kategori adlandırma testinde ‘‘hayvan’’ sayısının tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-13’de, ‘K’, ‘A’, ‘S’ harfiyle başlayan kelime sayısı ve kategori adlandırma testinde ‘‘hayvan’’ sayısının box-plot grafiği şekil 14’te verildi.

İkili alt grup karşılaştırmalarında ‘K’ harfi ile başlayan kelime sayısı 3.ayda tedavi öncesine göre daha yüksekti ($p<0.001$) ve 6.ayda da 3.aya göre daha yüksek

idi ($p=0.005$). “A” harfi ile başlayan kelime sayısında 3.ayda tedavi öncesine göre belirgin değişim gözlemlenmezken ($p=0.310$) 6.ayda 3.aya göre ve tedavi öncesine göre belirgin artış gözlemlendi (p değerleri sırasıyla **0.029** ve **0.001**).

Kontrol grubunda tedavi öncesine göre 3.ayda kelime akıcılığı ve kategori adlandırma testi kelime sayılarında belirgin değişim olmadı (Tablo-7). Kontrol grubunda “K”, “A”, “S” harfiyle başlayan kelime sayısı ve kategori adlandırma testinde “hayvan” sayısının tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-15’te sunuldu.

Tablo 7. İ isotretinoin tedavi ve kontrol grubunda Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi “K”, “A”, “S”, “hayvan” kelime sayılarının karşılaştırması

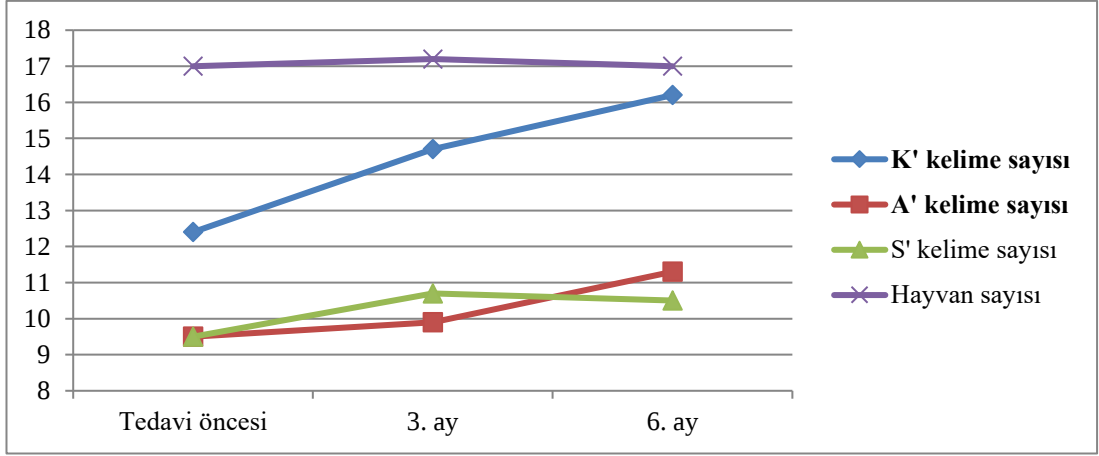
	Kontrol		Tedavi	
	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)
KAT - "K" sayı				
<i>Tedavi öncesi</i>	13,3 ± 5	13 (2-23)	12,4 ± 4,8	12 (4-22)
3.ay	14,8 ± 4,6	15 (9-24)	14,7 ± 5,2	15 (6-28)
6.ay			16,2 ± 5,2	15,5 (8-26)
p	0,265**		<0,001***	
KAT - "A" sayı				
<i>Tedavi öncesi</i>	10 ± 3,8	10 (4-18)	9,5 ± 4,3	9 (2-19)
3.ay	10,4 ± 3,9	11 (4-18)	9,9 ± 4,4	10 (1-23)
6.ay			11,3 ± 4,6	10 (4-20)
p	0,778**		<0,001***	
KAT - "S" sayı				
<i>Tedavi öncesi</i>	10,5 ± 3,5	11 (5-17)	9,5 ± 4	10,5 (3-19)
3.ay	10,8 ± 4	12 (2-18)	10,7 ± 5,1	10 (3-26)
6.ay			10,5 ± 5,9	10 (1-27)
p	0,718**		0,165***	
Hayvan sayısı				
<i>Tedavi öncesi</i>	17 ± 3,3	17 (12-24)	17 ± 4,3	17 (9-27)
3.ay	17,3 ± 3,5	17 (12-25)	17,2 ± 4,6	17 (9-32)
6.ay			17 ± 4,3	16 (11-27)
p	0,825**		0,931***	

*Bağımsız iki grup karşılaştırması (Mann-Whitney-U Test);

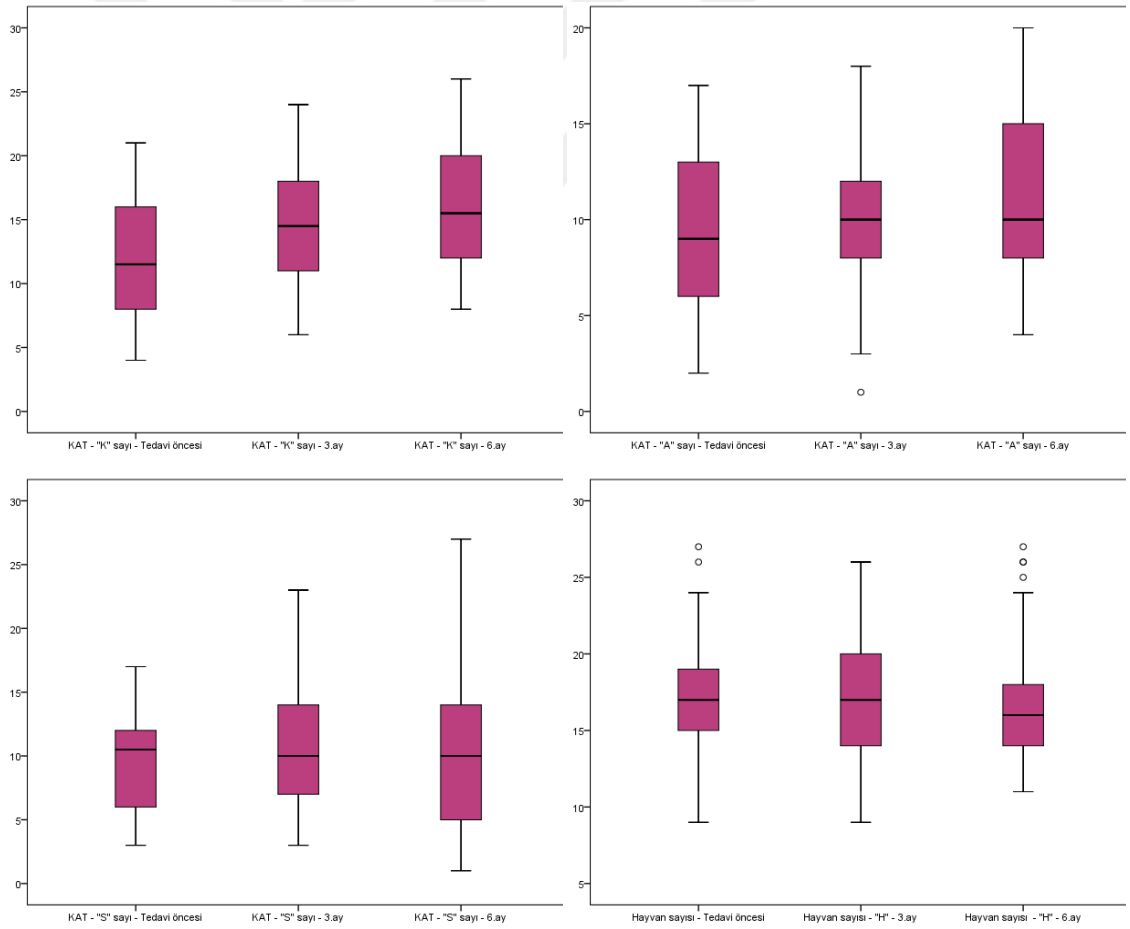
**Tekrarlayan 2 ölçümün karşılaştırması (Wilcoxon Test);

***Tekrarlayan 3 ölçümün karşılaştırması (Freidman Test).

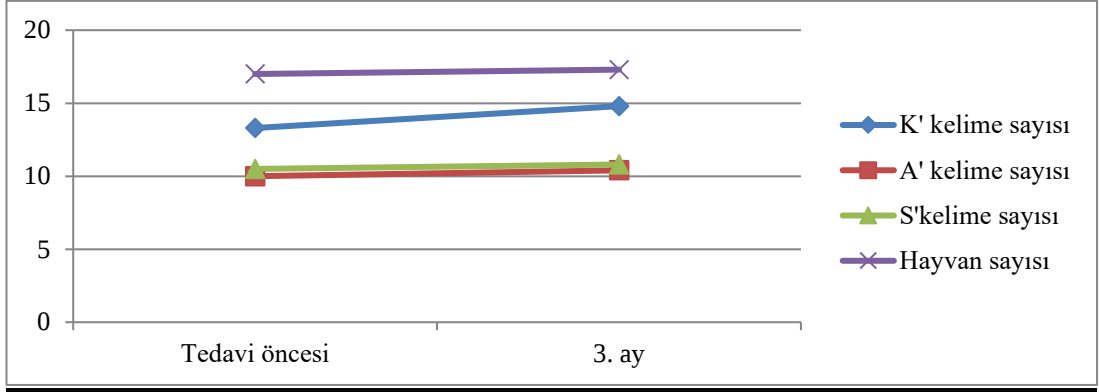
(SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maximum)



Şekil 13. İzotretinoin tedavi grubunda Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi “K”, “A”, “S”, “hayvan” kelime sayıları tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları



Şekil 14. İzotretinoin tedavi grubunda Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi “K”, “A”, “S”, “hayvan” kelime sayıları



Şekil 15. Kontrol grubunda ‘Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi’ kelime sayıları tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması

4.2.2. Psikometrik Ölçümler

4.2.2.1. Durumluluk-Süreklilik Kaygı Envanteri

İsotretinoin tedavi grubunda 6.ay ölçümlerde tedavi öncesi ile benzer durumluluk kaygı puanı ve süreklilik kaygı puanı elde edildi ($p=0.749$, $p=0.124$).

Durumluluk ve süreklilik kaygı puanlarının tedavi öncesi-3. ay-6. ay ölçümlerinin analiz edildiği ikili alt grup karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-8).

İsotretinoin tedavi grubunda durumluluk ve süreklilik kaygı envanteri puanlarının tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-16’da, durumluluk ve süreklilik kaygı envanteri puanlarının box-plot grafiği şekil 17’de verildi.

Durumluluk kaygı puanı kontrol grubunda 3. ayda daha düşük olarak tespit edildi ($p=0.013$); süreklilik kaygı puanı ise tedavi öncesi ile benzerdi ($p=0,305$). Kontrol grubu olgularının tedavi öncesi ve 3. ayda durumluluk ve süreklilik kaygı puanlarının ortalaması şekil-18’de sunuldu.

Tablo 8. İ isotretinoin tedavi ve kontrol grubunda Durumluluk -Süreklilik Kaygı Ölçeği ve ÇDÖ puanlarının karşılaştırması

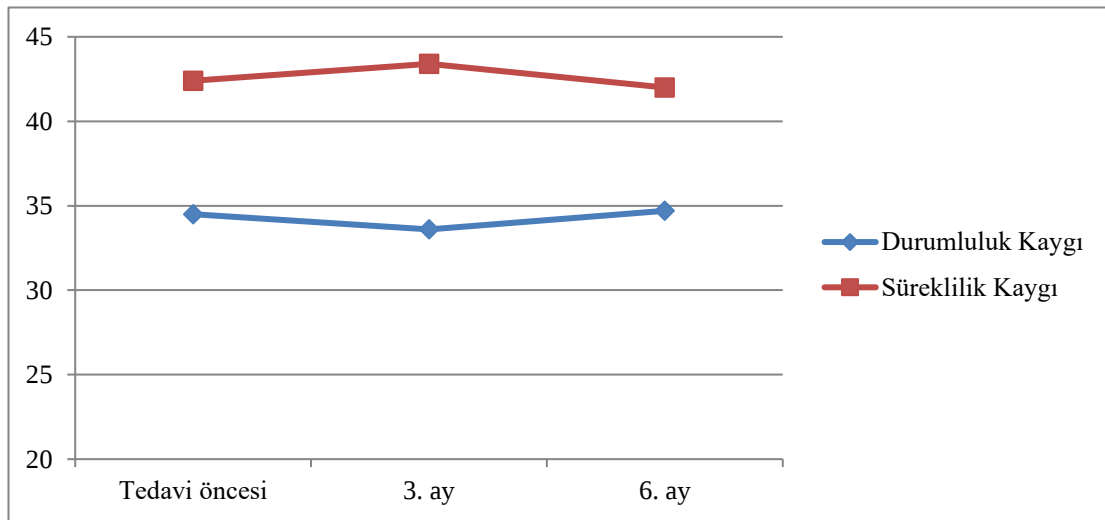
	Kontrol Grubu		Tedavi Grubu		
	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)	Ort±ss	Ortanca (Min-Max)	p*
<u>Durumluluk kaygı puanı</u>					
<i>Tedavi öncesi</i>	39,1 ± 9,2	41 (24-57)	34,5 ± 7,2	34,5 (24-53)	0,086
<i>3.Ay</i>	33,4 ± 8,5	32 (20-49)	33,6 ± 7,2	33 (20-56)	0,935
<i>6.Ay</i>	-	-	34,7 ± 8,4	34 (22-67)	-
<i>p</i>	0,013**		0,749***		
<u>Süreklilik kaygı puanı</u>					
<i>Tedavi öncesi</i>	42,8 ± 10,7	42,5 (25-60)	42,4 ± 8,5	42 (30-60)	0,783
<i>3.Ay</i>	42,0 ± 8,8	40,0 (27-56)	43,4 ± 7,6	43 (28-60)	0,571
<i>6.Ay</i>	-	-	42,0 ± 9,1	40 (28-62)	-
<i>p</i>	0,305**		0,124***		
<u>Depresyon ölçeği</u>					
<i>Tedavi öncesi</i>	12,3 ± 8,7	10,5 (2-27)	10,3 ± 5,5	11 (0-22)	0,704
<i>3.Ay</i>	10,5 ± 7,6	8,0 (0-29)	11,8 ± 5,7	10,5 (4-27)	0,302
<i>6.Ay</i>	-	-	12,0 ± 6,7	10 (0-27)	-
<i>p</i>	0,112**		0,008***		

*Bağımsız iki grup karşılaştırması (Mann-Whitney-U Test);

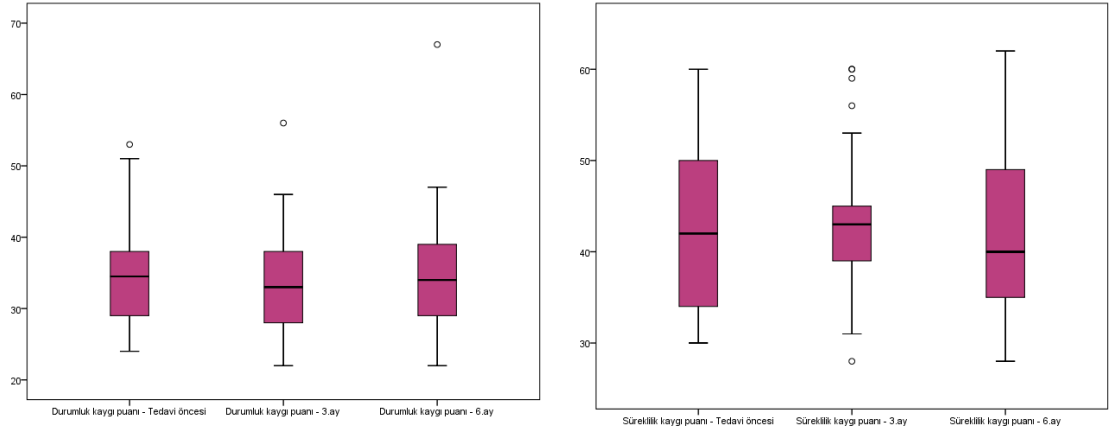
**Tekrarlayan 2 ölçümün karşılaştırması (Wilcoxon Test);

***Tekrarlayan 3 ölçümün karşılaştırması (Freidman Test),

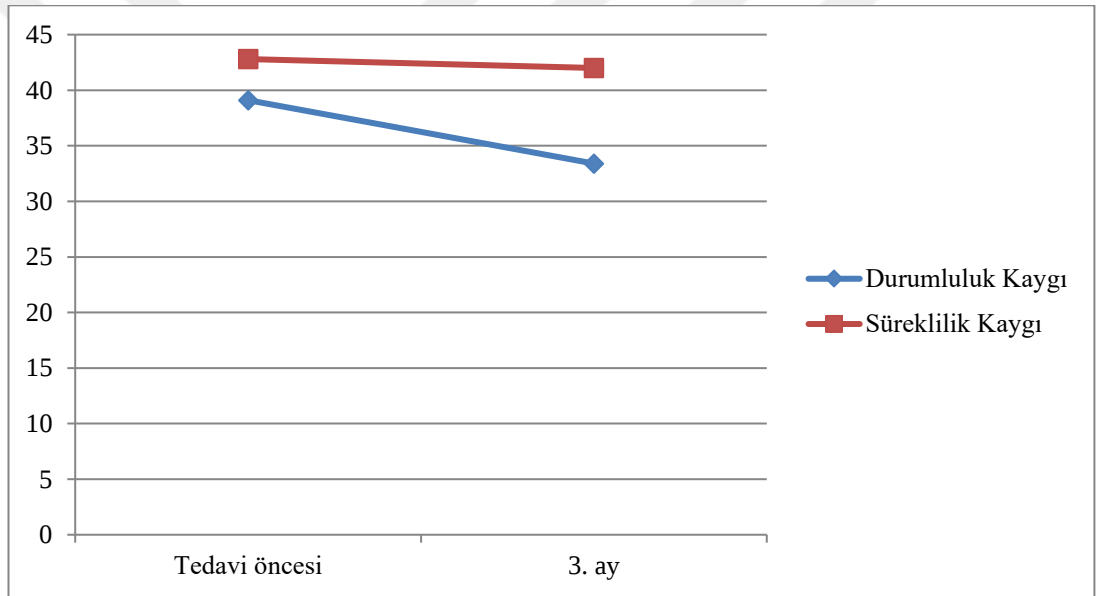
(SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Max: Maximum)



Şekil 16. İ isotretinoin tedavi grubunda ‘‘Durumluluk’’ ve ‘‘Süreklilik’’ Kaygı Ölçekleri puanlarının tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları



Şekil 17. İsoetretinoin tedavi grubunda “Durumluluk” ve “Süreklilik” Kaygı Ölçeği



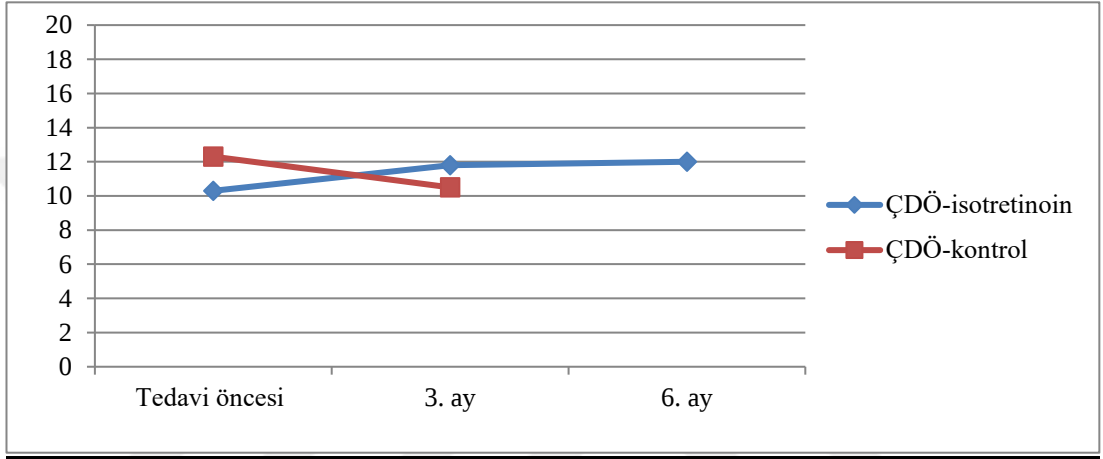
Şekil 18. Kontrol grubunun durumluluk ve süreklilik kaygı puanlarının tedavi öncesi ve 3. ay ortalaması

4.2.2.2. Çocuk Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

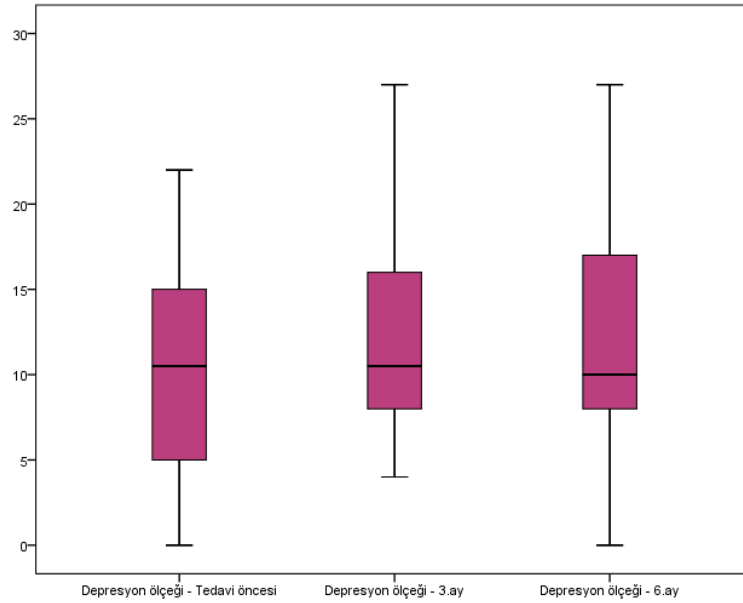
İsoetretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanı ortalaması tedavi öncesinde $10,3 \pm 5,5$ olup 3. ayda $11,8 \pm 5,7$ 'ye yükseldi, 3.ayda tedavi öncesine göre izlenen bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.065$); tedavinin 6.ayında ise 3. aya göre minimal artış mevcut olup $12,0 \pm 6,7$ (ortalama $\pm$ SS) olarak saptandı, tedavi öncesi-6. ay arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.011$) (Tablo-8).

Kontrol grubunda ÇDÖ puanı tedavi öncesinde $12,3 \pm 8,7$ olup 3. ayda $10,5 \pm 7,6$ 'ya geriledi ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmadı ($p=0.112$) (Tablo-8).

İsotretinoin tedavi grubu ve kontrol grubunun ÇDÖ puanlarının tedavi öncesi- 3. ay- 6. ay ortalamaları çizgi grafik şeklinde şekil-19'da, isotretinoin tedavi grubu ÇDÖ puanlarının box-plot grafiği şekil 20'de verildi.



Şekil 19. İsotretinoin tedavisi ve kontrol grubunun ÇDÖ puanlarının tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ay ortalamaları



Şekil 20. İsotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanları

İsotretinoin tedavi grubunda tedavi başlanması öncesinde çocuk depresyon ölçeği için kesim değeri olan 19'un üzerinde yer alan hasta oranı %5.3 (n=2) iken tedavi sonrası 3.ayda bu oran %13.2' ye (n=5) ve 6.ayda %17.6' ya (n=6) yükseldi. Kontrol grubunda tedavi öncesinde ÇDÖ skoru 19 ve üstü olan olgular %37,5 (n=6) iken 3. ayda %17,6'ya (n=3) geriledi (Tablo-9).

Tablo 9. İsotretinoin tedavi ve kontrol hastalarında ÇDÖ>19 olan olguların karşılaştırması

		Kontrol Grubu		Tedavi Grubu		
		n	%	n	%	p
Çocuk depresyon ölçeği - Tedavi öncesi						
<19		10	62,5%	36	94,7%	0.006
≥19		6	37,5%	2	5,3%	
Çocuk depresyon ölçeği - 3.ay						
<19		14	82,4%	33	86,8%	0.475
≥19		3	17,6%	5	13,2%	
Çocuk depresyon ölçeği - 6.ay						
<19				28	82,4%	
≥19				6	17,6%	

Çalışma grubundaki başlangıç skoru 19'un üzerinde olan 2 olgu çocuk psikiyatrisi bölümüne konsülte edildi ve olgularda depresyon tanısını destekleyecek bulgular olan işlevsellik, anhedoni, iştah, uyku bozukluğu açısından yapılan sorgulamayı takiben hiçbir hasta klinik açıdan depresif olarak değerlendirilmedi ve isotretinoin tedavisinin başlanabileceği bildirildi. Her iki olgunun başlangıç skorları 22 olup 6. ay skorları 23 ve 25 olarak değerlendirildi ve ÇDÖ puan artışı olmasına karşın, depresyon şiddeti (hafif-orta-şiddetli depresyon) değerlendirmesinde de sınıf atlayacak bir artış göstermemeleri, her 2 hastanın da ölçeğe göre hafif depresyon skoru sınırları içerisinde kalması dikkat çekiciydi.

İsotretinoin tedavi süreci içerisinde ÇDÖ puanı 19'un üzerine çıkan 7 olgu yaş, cinsiyet, akne şiddeti, tedavi dozları, kişisel özellikler, aile öyküsü gibi faktörler açısından değerlendirildi. Elde edilen bulgular tablo-10'da verilmiştir.

Tablo 10. İsotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanı 19 üzerinde olan olguların özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Akne şiddeti	ÇDÖ-0	ÇDÖ-3. ay	ÇDÖ-6. ay	3. Ay doz mg/kg	6. Ay doz mg/kg	Bireysel veya Ailevi Psikiyatrik Hastalık
1	17	K	3	16	23	20	38.3	102.1	+
2	17	K	5	11	24	27	43.6	114.5	+
3	14	E	4	22	27	25	42.1	98.4	-
4	16	K	4	22	16	23	45.2	113.2	-
5	16	E	4	15	17	24	27.2	68.1	-
6	18	K	4	15	19	20	42.8	100	-
7	14	K	4	14	22	8	48.9	110.2	-

Bu olguların ayrıca klinik açıdan anhedoni, işlevsellikte azalma, iştah ve uyku bozukluğu gibi DSM-IV tanı sistemine göre depresif belirtileri sorgulandı, hiçbirisi tedavi süreci içinde tedavi öncesine kıyasla sorgulanan bulgular açısından belirgin bir değişiklik bildirmedi ancak hepsine çocuk psikiyatrisi konsültasyonu önerildi. Kabul eden iki hasta çocuk psikiyatrisi tarafından doğrudan değerlendirildi, kalan beş hasta ile görüşme dermatoloji hekimi tarafından yapıldı ve bulgularla çocuk psikiyatrisi bölümüne indirek konsültasyon yapıldı. Yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda hastaların hiçbirinde klinik olarak depresyon tanısı konulmadı ve tedavi sonlandırılmasına gereksinim görülmedi. Hastaların psikiyatrik muayeneleri ve psikiyatrik bulgulara yatkınlık yarattığı bildirilen faktörler açısından sorgulanması ile elde edilen bilgiler şu şekildedir.

Bir numaralı hastada baş ağrısı, uyku bozukluğu, ailede psikiyatrik hastalık anamnezi bulunmamaktaydı. Hasta tedavi sürecinde sadece alınganlıkta (irritabilite) bir miktar artış fark ettiğini, işlevselliğinde bozulma olmadığını belirtti. Hastanın ailesiyle yapılan görüşmede çocukluk döneminde almış olduğu, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu tanısının olduğu, kendisine geçmişte bu nedenle ilaç tedavisi başlanmasının teklif edildiği, ancak hem kendisinin hem de ailesinin ilaç tedavisine gereksinim görmedikleri öğrenildi. Hasta bu bilgiyi ilk değerlendirmede sorulmasına rağmen belirtmemişti. Hasta sosyal ve eğitim hayatını etkileyen herhangi bir sorun yaşamadığı için isotretinoin tedavisi öncesinde bu tanıdan bahsetmemişti.

İki numaralı hastada eşlik eden prematür ovaryan yetmezlik tanısı mevcuttu ancak hasta bu nedenle tedavi almıyordu. Hasta ve ailesine isotretinoin tedavisi alırken ve tedavinin sonlandırılmasını takiben 1 ay içerisinde yumurta toplama işleminin yapılamayacağı ve ek olarak literatürde ilaç kullanımının ovaryan rezervde azalmaya neden olabileceğine dair verinin varlığı konusunda detaylı bilgilendirme yapıldı. Hasta 5 şiddetindeki aknenin kendisini psikolojik açıdan çok olumsuz yönde etkilediğini ve ısrarla tedavi istediğini belirtti. Hasta ve ailesi tarafından yarar/zarar oranı göz önünde bulundurularak alınan karar tedaviyi kullanmak yönünde oldu. Hasta tedavi sürecinde hafif baş ağrısı ve uykusunda eskiye nazaran bir miktar artış tarifledi. Psikiyatrik hastalık açısından aile öyküsü sorgulamasında annesinde yaygın anksiyete bozukluğu ve abisinde obsesif kompulsif bozukluk tanıları kaydedildi. Hasta üzgün olmasının en önemli nedeninin 6 aydır tedavi alıyor olmasına karşın akne lezyonlarının tam olarak temizlenmemiş olması ve skarların sebat etmesi olduğunu belirtti. Ek olarak arkadaşlarıyla yaşadığı problemlerin onu bu süreçte çok etkilediğini, ilaç kullanımı sonrasında ruhsal açıdan kendisiyle ilgili değişen bir şey fark etmediğini belirtti. Hastanın 6. ay kontrolünde yapılan ısrarlı sorgulamada tedaviden 5 yıl önce psikiyatrik görüşmeye alındığını söyleyip detayları konuşmak istemediğini tarafımıza ilk kez bildirdi. Bunun üzerine hasta çocuk ve ergen psikiyatrisi bölümüne görüşmeye alındı. Hasta depresif olarak değerlendirilmedi, abisinin durumunun ve abisinin psikiyatrik problemi nedeniyle aile içinde oluşan kaosu hastayı çok etkilediği belirtilerek isotretinoin tedavisine devam etmesi önerildi. Hasta halen tedavisinin 7. ayında isotretinoin kullanımına sorunsuz bir şekilde devam etmektedir.

Üç numaralı hastada aralıklı olan hafif baş ağrısı mevcuttu. Uyku bozukluğu bulunmamaktaydı. Ailede psikiyatrik hastalık anamnezi yoktu. Hem ailesi hem de kendisi eskiye nazaran ruhsal iyilik bağlamında bir değişiklik fark etmediklerini bildirdiler. Altıncı aydan sonra hasta ve ailesi ile görüşülerek 1 ay daha idame isotretinoin tedavisi verildikten sonra tedavisi yeni sonlandırıldı.

Dört numaralı hastanın tedavi boyunca ara ara olan, hafif baş ağrısı olduğu kaydedildi. Uyku bozukluğu bulunmamaktaydı. Ailede psikiyatrik hastalık anamnezi yoktu. Hasta tedavi sürecinde tedavi öncesi döneme göre ruhsal açıdan bir değişiklik fark etmediğini söyledi. Hasta ve ailesi ile görüşülerek akne lezyonlarının tam olarak temizlendiği 6. aydan sonra 2 ay daha 0,3 mg/kg dozundan düşük doz tedaviye devam edildi. Tedaviyi sonlandırmasından 7 ay sonra yapılan telefon görüşmesinde hastanın tedavi öncesi ve sonrası arasında ruhsal iyilik hali açısından bir değişiklik hissetmediği öğrenildi.

Beş numaralı hastanın tedavi süresince ara ara olan hafif baş ağrısı olmaktaydı. Tedavi ile uyku bozukluğu gelişmedi. Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunmamaktaydı. Hastaya 6. ay kontrolü sonrasında akne lezyonlarının temizlenmiş olması üzerine tedavi sonlandırılması kararı alındı. Hasta ile tedaviyi sonlandırmasından 1 yıl sonra yapılan telefon görüşmesinde, tedavi öncesi dönem, tedavi süreci ve tedavinin sonlandırılmasını takip eden bir yıl arasında ruhsal iyilik hali açısından kendi değerlendirmesine göre bir farklılık olmadığı öğrenildi.

Altı numaralı hastanın baş ağrısı bulunmamaktaydı. Uykusunda eskiye nazaran bir miktar artış mevcuttu. Soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunmamaktaydı. Akne lezyonları temizlenmiş olup son bir aydır idame tedavi alan hasta için bir ay daha tedavi devamı kararı alındı. Hasta toplamda 7 aylık tedavi aldıktan sonra tedavisi sonlandırıldı. Hastayla tedavi bitiminden 8 ay sonra yapılan telefon görüşmesinde tedavi öncesi-tedavi dönemi ve tedavi sonrası dönem arasında ruhsal iyilik hali açısından bir farklılık olmadığı öğrenildi.

Yedi numaralı hastanın baş ağrısı, uyku bozukluğu yakınmaları, özgeçmiş ve soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunmamaktaydı. Hastanın 3.

ayda 22'ye yükselen ÇDÖ skoru 6. ayda psikiyatrik tedavi almaksızın 8'e geriledi ve tedavi öncesi puanından da daha düşük olması dikkat çekiciydi.

Ek olarak 0-6. aydaki ÇDÖ puanları isotretinoin tedavisi alan grupta bireye ve tedaviye ait risk faktörleri kapsamında ileri değerlendirme için olgu bazında kontrol edildi ve azalma, sabit kalma ve artış açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda da 0-3. ay ÇDÖ puanları olgu bazında karşılaştırıldı.

Altıncı ay değerlendirmesi yapılan 34 olgunun 8'inde (%23,5) ÇDÖ skorlarında tedavi öncesine göre azalma mevcuttu. 7 (%20,5) olgunun ÇDÖ puanları tedavi süresince sabit kalmıştı. Kalan 19 (%55,8) olgunun ÇDÖ puanlarında ise artış mevcuttu. Puan artışı olan olguların detaylı incelemesinde ise 12 (%35,2) olgunun ÇDÖ puanının 5 (%14,7) puanın altında artış gösterdiği, 7 (%20,5) olgunun ise ÇDÖ puanının 5 puan ve üzerinde artış gösterdiği izlendi. ÇDÖ değerlendirmesinde depresyon skor şiddeti açısından bir farklılık hiçbir hastada saptanmadığı için aynı kategori içerisindeki değişimleri sınırlandırmak amacıyla 5 puanın altında ve üzerinde değişim gösteren hastalar ayrılarak değerlendirildi.

ÇDÖ ile tedavi öncesine göre 5 puanın üzerinde artışı olan 7 (%35,2) hasta ile detaylı görüşme yapıldı, ÇDÖ puanı 19'un altında seyreden ve 5 puanın üzerinde artışı olan hastaların akne şiddeti ve tedavi dozları tablo-11'de verilmiştir. Hastalarda depresyon gelişimi açısından riski arttırdığı daha önce literatürde bildirilmiş olan isotretinoin tedavisi ile ilişkili baş ağrısı, uyku bozukluğu, ailesinde veya kendisinde tedavi öncesine dair bilinen psikiyatrik hastalık varlığı sorgulandı.

Tablo 11. İsoetretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanında 5 ve üzerinde artış olan hastaların özellikleri

	Yaş	Cinsiyet	Akne şiddeti	ÇDÖ-0	ÇDÖ-3	ÇDÖ-6	3. Ay doz mg/kg	6. Ay doz mg/kg	Bireysel veya Ailevi Psikiyatrik Hastalık
8	17	K	3	4	12	9	33.3	85.7	-
9	17	E	4	1	4	6	33.3	70.8	-
10	17	K	3	2	10	7	53.3	133.3	+
11	17	E	3	6	13	17	29,2	73,1	+

Sekiz ve dokuz numaralı hastaların tedavi seyrinde baş ağrısı veya uyku bozukluğu her iki hasta tarafından da bildirilmedi. Özgeçmiş ve soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık açısından anlamlı özellik bulunmamaktaydı. Her iki hasta da tedavi sürecinde tedavi öncesine göre ruhsal iyilik açısından bir değişiklik fark etmediklerini belirtti.

On numaralı hastada baş ağrısı veya uyku bozukluğu izlenmedi. Hastanın kuzeninde obsesif kompulsif bozukluk ve anneannesinde bipolar bozukluk tanıları mevcuttu. Hastanın özgeçmişinde demir eksikliği anemisi dışında özellik bulunmamaktaydı. Hasta tedavi süresince kendisinde alınganlık artışı, çabuk sinirlenme dışında bir değişiklik fark etmediğini belirtti. Hasta ile tedavi sürecinin tamamlanmasından 3 ay sonra yapılan telefon görüşmesinde tedavi aldığı dönemin aynı zamanda kendisi için önemli olan üniversite sınavına hazırlandığı stresli bir dönem olduğu için ilaç ile bu değişiklikler arasında doğrudan bir ilişki kuramadığı öğrenildi.

On bir numaralı hastanın eşlik eden baş ağrısı ve uyku bozukluğu yakınması bulunmamaktaydı. Ablasında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı mevcuttu. Kendisinin bilinen bir hastalığı yoktu, 6. ay kontrolünü takiben 2 ay daha tedaviyi devam edilerek 8 ayda tedavi sonlandırıldı. Hasta ile tedaviden 7 ay sonra yapılan telefon görüşmesinde tedavi süresince alınganlıkta artış dışında ruhsal açıdan değişiklik fark etmediği öğrenildi.

Kontrol grubu hastaların ÇDÖ puanlamalarının olgu bazında değerlendirilmesinde 17 olgunun 11'inde (%64,7) azalma, 3'ünde (%17,6) sabit kalma, kalan 3 olguda ise artış tesbit edilmiş olup bu artış hiçbir olguda beş puana ulaşmamıştır.

Nöropsikolojik testler ve psikometrik ölçümlerin cinsiyete göre farklılığın araştırıldığı istatistiksel analizlerde hem duygusal hem de bilişsel durum açısından iki cinsiyet arasında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

13-cis-retinoik asit vitamin A metabolizması sonucunda vücutta doğal olarak oluşan bir moleküldür. Sentetik olarak ilk kez 1955 yılında üretilen, birinci nesil monoaromatik retinoidler içerisinde yer alan isotretinoinin klinik araştırmalarda kullanımı sentezinden yıllar sonra gerçekleşmiştir. Kullanımıyla ilgili başlangıç etabındaki en önemli kaygı unsuru teratojenik potansiyeli olmuştur. İlk kez psoriasis olgularında Orfanos ve arkadaşları tarafından kullanılan ajanın etretinata göre daha az etkili olduğunun gösterilmesi geçici olarak isotretinoin ile ilişkili çalışmaların kesintiye uğramasına neden olmuştur. Lamellar iktiyoz ve keratinizasyon bozukluklarında etkin bulunması üzerine yeniden ilgi uyandıran ajanın bu endikasyonla kullanımı sırasında daha önceki tedavilere dirençli akne vulgaris tablolarında uzun süreli remisyonu da beraberinde getirdiği ve hastalık aktivitesini tam olarak baskıladığının gözlenmesi, dermatolojide isotretinoinin primer kullanım alanının akne vulgaris olarak değişimine neden olmuştur (37). Diğer topikal ve sistemik retinoidlerden farklı olarak sebum üretimini baskılaması ve bunun yanı sıra akne ilişkili tüm patogenetik basamaklara etkili olması benzersiz etki potansiyelini açıklamaktadır (74). Piyasaya ilk sürüldüğü 1982 yılında ilacın endikasyonu teratojenite konusunda talidomid faciası sonrasında artan kaygı nedeniyle FDA tarafından nodülökistik, tedaviye dirençli akne olguları ile sınırlandırılmıştır. Akne tedavisinde kullanıma girmesini takip eden yıllarda klinisyenler tarafından gözlenen yüz güldürücü sonuçlar üzerine daha az şiddetteki akne olgularında da kullanımı gündeme gelmiş olup bundan yaklaşık 20 yıl kadar önce yapılan bir çalışmada Amerika, İngiltere ve Avustralya'nın da içinde olduğu 7 ülkeden akne ile özel olarak ilgilenen 12 otörün verdikleri isotretinoin tedavi endikasyonları ve protokolleri incelendiğinde isotretinoinin primer endikasyonu olan şiddetli nodülökistik aknenin reçeteleme endikasyonlarının ancak %55'ini oluşturduğu, geri kalan %45'in farklı özellikleri olan hafif orta şiddetli akne olguları olduğu görülmüştür (75). Nodülökistik akne dışı endikasyonlarda isotretinoin kullanımı günümüzde daha da yaygınlaşmaktadır.

Akne şiddetini değerlendirmede kullanılan kantitatif ölçütler olan inflamatuvar lezyon sayımı ve lezyonların yaygınlığı, yaygın papülopüstüler veya nodülökistik

lezyonlarla seyreden ve gövde yerleşimli akne olgularına şiddetli akne tanısı konulmasını sağlamakla birlikte üzerinde kesin görüş birliğine varılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Güncel kılavuzlarda akne şiddeti değerlendirmesinin hastaların kategorize edilmesinin yanısıra hasta yönetiminin belirlenmesi, uygun tedavi yaklaşımının tesbiti ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde bir araç olduğu belirtilmiştir. Bu perspektiften bakıldığında şiddetli akne tanımında kantitatif tanımların tek başına yeterli olmayabileceği açıktır. Önceki tedavilere direnç gösteren, ciddi psikososyal veya fiziksel skar gelişimine neden olabilecek akne tablolarının da inflamatuvar lezyon sayısı çok fazla olmasa da şiddetli akne grubu içerisine dahil edilmesi akılcı bir yaklaşım olup bu hasta gruplarında da en kısa sürede, en etkin tedavinin başlanması gerekmektedir (76).

Psikososyal etkilenmenin şiddetini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda aknenin sosyal ilişkiler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin astım, diyabet, epilepsi gibi kendisinden oldukça farklı kronik hastalıklarla eş düzeyde olduğu gösterilmiştir (77, 78). Farklı çalışmalarda prevalansı %70-87 olarak bildirilen ve açık ara farkla adolesan dönemin en sık görülen dermatolojik hastalığı olan akne vulgaris hakkında yapılan bu önemli tesbit, hastaları sadece fiziksel olarak değerlendirmenin olgu bazında ne kadar yetersiz kalabileceğini vurgulaması açısından son derece kıymetlidir. Aknenin psikososyal etkileri asla gözardı edilmemeli ve akne çok yönlü değerlendirme esasıyla tedavi edilmelidir. Tüm bunlar göz önüne alındığında isotretinoin tedavisi inflamasyon şiddetine bakılmaksızın birçok akne hastasında neredeyse birinci basamak tedavi alternatifi haline gelmektedir; ancak her farklı endikasyonda kullanılacak isotretinoin doz ve süresi farklılık göstereceğinden tüm hastalar için geçerli tek bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.

1979'da ilk isotretinoin çalışmasında kullanılan dozlar 1-3 mg/kg şeklinde çok yüksek iken tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin şiddeti hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırmış, aynı zamanda tedaviye bağlı erken dönem alevlenmeleri sık olarak izlenmiştir (79). İso-tretinoinle yapılan daha sonraki klinik çalışmalarda 0,1 mg/kg ile 1 mg/kg arasında etkinlik açısından fark olmadığı söylenmişse de takiplerde düşük doz alanlarda yineleme oranı hep daha yüksek olmuştur (80). Günümüzde şiddetli akne olgularında önerilen günlük tedavi dozu 0,5-1 mg/kg olarak belirlenmiştir (75). İnflamasyon düzeyi düşük olan akne olgularında ise

günlük düşük ve yüksek dozlar arasında anlamlı etkinlik farkı saptanmamış olup bu olgularda günlük dozun 0,5 mg/kg'ın altında tutulabileceği veya aralıklı tedavi rejimleri uygulanabileceği ortaya konulmuştur (81-84). Bugün kabul edilen görüş nükslerin azaltılmasındaki en önemli faktörün günlük dozdan çok alınan kümülatif doz olduğudur.

Kümülatif doz kavramının temeli tedavi ile elde edilen sebase aktivite baskılanması ve epidermal çoğalma ve farklılaşma düzenlenmesini kalıcılaştırma çabasıdır ve aslında 120-150 mg/kg olarak kabul edilen kümülatif dozun fizyolojik bir temeli bulunmamaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda da aknenin şiddeti ve hastanın bireysel özelliklerine göre kümülatif doz gereksiniminin değişkenlik gösterdiği ortaya konulmuştur (85, 86). Dolayısıyla tedavi süresi belirlenirken günlük doz ve klinik yanıt temel alınmalıdır. Günümüzde önerilen yaklaşım akne lezyonları tam olarak gerileyene kadar tedavi verilip sonrasında 2-4 ay süreyle daha düşük dozlarda idame yapıldıktan sonra tedavinin sonlandırılmasıdır.

Günlük tedavi dozunu düşük tutarak, tedavi süresini uzatmak hasta tolerasyonu ve uyumunu arttırmak, erken dönem alevlenmelerini azaltmak açısından avantajlı bir yaklaşımdır. Sebase gland üzerine isotretinoin etkisinin doz bağımlı olduğu bilinmekle birlikte, isotretinoinin 10-20 mg/gün gibi düşük dozlarda kullanımının sebase gland hacmini %35-68, sebum sekresyonunu ise %90-95 oranında azalttığı gösterilmiştir. Düşük doz isotretinoin tedavi rejimlerinde tedavi süresinin uzaması ile doğrudan tedavi süresine bağımlı olarak sebase bezdeki baskılayıcı etki de uzatılabilir (36). Günlük 0,1-0,2 mg/kg dozlar kullanıldığında bu süre en az 8-12 ay olmalıdır. Tedavinin yüksek dozla kısa süre verilmesinin tek avantajı gebe kalmayı planlayan hastalar için zaman kazandıracak olmasıdır. Buna karşın yüksek doz tedavi uygulamaları ile ilgili şiddetli mukokutanöz yan etkiler ve hasta uyumunun bozulması dışında caydırıcı iki noktadan ilki hızlı sebase hücre apoptozu ve immün uyarım ile alevlenmelere neden olması, ikincisi ise kollajen ve fibronektin proteinlerini kodlayan genlerde doz bağımlı *up-regülasyona* neden olarak skar gelişim riskini arttırabilmesidir (87).

İsotretinoin ilişkili iyi bilinen, neden-sonuç ilişkisi kurulmuş olan yan etkiler, mukokutanöz, teratojenik yan etkiler ile transaminazlar ve lipid profili gibi laboratuvar

parametrelerde artışla karakterli olup temel olarak mekanizmaları A hipervitaminozu ile açıklanmaktadır. Bunlar farklı sistemik retinoid grupları arasında ortak sınıf etkisiyle paylaşılmış yan etkilerdir (43).

Bununla birlikte üzerinde yoğun araştırmaların devam ettiği neden-sonuç-mekanizma ilişkisi halen tam olarak kanıtlanamamış olan oftalmik, psikiyatrik, gastrointestinal, nöromuskuler, yara iyileşmesi ile ilişkili yan etkiler de bildirilmektedir. Özellikle gastrointestinal ve psikiyatrik yan etkilerle ilgili ilaç üreticisi firmaya ve tedaviyi veren doktorlara açılmış çok sayıda dava ve sonuçlarında karara bağlanmış ciddi tazminatlar şeklinde yaptırımlar söz konusu olup sık kullanılan etkin bir ilaca yönelik tartışmalı yan etkilerin aydınlatılmasını hedefleyen araştırmalar büyük öneme sahiptir.

Tartışmalı yan etkiler konusundaki bilgi karmaşası ve belirsizlik hasta ve ailesi açısından da ciddi oranda kaygı oluşumuna, sonuç olarak tedaviyi planlayan doktora karşı güven eksikliğine zemin oluşturmaktadır. Bu durum, hastaların tedaviye primer uyumsuzluğu, yani reçete edilen ilacı hiç kullanmamaları için de önemli gerekçe teşkil etmektedir. Çalışmamızda da 59 isotretinoin tedavisi başlanan hastadan sadece 38'i 3 aylık, 34'ü ise 6 aylık takip sürecini tamamlamıştır. Takipten çıkan 21 hastanın 18'inde tedavi uyumsuzluğu mevcut olup bu hastaların sadece 5'inde tedavi kesilmesi kararı yan etki gelişimine bağlı olarak alınmıştır. Dört hasta sosyal nedenlere bağlı olarak tedaviyi sonlandırmıştır. Kalan hastalardan 5'i tedaviyi hiç kullanmadığını belirtmiş olup, 4 hasta ise neden belirtmeden takipleri bırakmıştır.

Adölesan yaş grubunda isotretinoin tedavisi başlanması öncesinde, erişkin dönemden farklı olarak, hastanın yanısıra hastanın her iki ebeveyninin de tedavinin bilinen yan etkileri, tedavi süresi ve izlem prensipleri konusunda detaylı bilgilendirilmesi ve yarar/zarar oranı çerçevesinde hasta, aile ve doktor tarafından paylaşılan bir tedavi planı çizilmesi için görüşme yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda primer uyumsuzluğu olan 5 hasta ile yapılan telefon görüşmesinde hastalardan sadece biri kendi isteğiyle ilacı almadığını belirtirken, kalan 4 hastanın tedavi almaması kararında ebeveynleri baskın rol oynamıştır. Ebeveynlerin tedaviyi kabul etmemesinin başta gelen nedenleri arasında ilacın metabolik parametreler üzerine yan etkilerin yanısıra medyatik potansiyeli yüksek olan psikiyatrik yan

etkiler ve özellikle sınav döneminde olan çocuklarının okul başarısında düşme olabileceğine dair kaygıları yer almıştır.

Çalışmamızın amacı ön planda isotretinoinin öğrenme ve bellek işlevlerine etkisidir. Buna karşın, isotretinoinin erişkin merkezi sinir sistemi üzerinde reseptörlerinin gösterildiği medial prefrontal korteks ve hipokampus ile glukoz metabolizmasında değişikliğin izlendiği orbitofrontal korteks hem duygudurumun düzenlenmesinde kritik rol oynayan hem de dikkat, yürütücü işlevler ve bellek işlevlerinden sorumlu olan bölgelerdir (8, 11). Ayrıca depresyonun gelişimi eş zamanlı olarak öğrenme ve bellek işlevlerini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle çalışmamızda ilacın olası psikiyatrik yan etkileri de öğrenme ve bellek işlevleri üzerine olan etkileri ile eş zamanlı olarak tartışılacaktır.

İsotretinoinin piyasaya sürülmesinden çok kısa bir süre sonra Meyskens ileri evre kanser olgularında yüksek doz (3 mg/kg) isotretinoin kullanımı ile %25 gibi yüksek bir oranda depresif duygudurum ve intihar eğilimi gözlediğini bildirmiştir (88). Ancak bu sonuca yapılan yorumlarda bu kadar yüksek bir oranın doğrudan ilacın kendisi ile ilişkilendirilmemesi gerektiği, mevcut gözlemin öncelikle hasta grubunun özellikleri ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Kanser hastalarında en sık gözlenen psikolojik semptom depresyon olup ileri dönem kanser hastalarında bu oran %49'a varan düzeylerde bildirilmiştir (89). İsotretinoinin akne endikasyonu ile *FDA* onayı almasını takiben akne hastalarında Meyskens'in bahsettiği oran kadar çarpıcı olmamakla birlikte %1-%6 arasında depresyon bildirilmiş, daha nadir olarak da intihar eğilimi ve hatta psikotik belirtilerin tarif edildiği çalışmalar yayınlanmıştır (90-93). *FDA* açısından sıradışı çelişkiler yaratan isotretinoin için henüz bir bilimsel temeli olmamasına karşın 1985 yılında ilaç içeriğine depresyona neden olabileceğine dair bir not konulmuş, 1998 yılında yapılan bir düzenleme ile uyarı düzeyi artırılmış, klinisyenlere tedavi alan hastalarda depresyon gelişimi açısından dikkatli izlem tavsiyesinde bulunulmuştur. 2000 yılında Michigan kongre üyesi olan Bart Stupak'ın 17 yaşındaki oğlunun akne endikasyonu ile isotretinoin tedavisi alması sırasında gelişen intiharı ile olası psikiyatrik yan etkiler medyada büyük yer edinmiştir (94). Stupak ise politik gücünü de kullanarak hem *FDA* hem de ilaç üreticisi firmayı ilaca yönelik ikazların arttırılmasına yöneltmiştir. 2000 yılında isotretinoinin piyasaya sürülmesinden sonraki 18 yıllık sürece dair *FDA*'ın yan etki bildirim sistemindeki

veriler derlenmiş olup 37 hastanın isotretinoin tedavisi kullanırken intihar ettiği, 110 olgunun depresyon, intihar düşünceleri ve intihar teşebbüsü nedeniyle hospitalize edildiği bildirilmiştir (52). Bu yan etkilerin büyük çoğunluğu tedavi seyrinde gelişmekle birlikte psikiyatrik yan etkilerin tedavinin sonlandırılması sonrasında ortaya çıkışı da ender değildir, intiharların %35'i, depresyon, intihar düşünceleri veya intihar girişimi nedeniyle yapılan hospitalizasyonların ise %22,7'si tedavinin kesiminden sonra gelişmiş olup tedavi kesimi sonrasında gelişen intihar ve hospitalizasyon olguları için ortalama süreler 2,5 ay ve 3 ay olarak saptanmıştır. Bu nedenle güncel öneri hastaların isotretinoin tedavisinin sonlandırılması sonrasında da psikiyatrik yan etkiler açısından takip edilmesidir (95).

Akılda tutulması gereken bir diğer önemli nokta isotretinoinin ilacın daha önce var olan herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda kullanımı halinde mevcut hastalığın belirtilerinde alevlenmeye neden olabileceğidir. Bipolar bozukluk nedeni ile takipte olan 300 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 10 hastanın kullandığı psikiyatrik tedavi ile hastalığı kontrol altındayken, eşlik eden akne vulgaris nedeniyle isotretinoin tedavisi almalarını takiben 9'unda psikiyatrik yakınmalarda belirgin alevlenme izlendiği, alevlenmelerin 6'sında karışık depresif ve manik atak, 3'ünde hipomani, 2'sinde ise depresyon şeklinde ortaya çıktığı, 3 hastada ise intihar düşüncelerinin olduğu bildirilmiştir (96). Hastaların %50'sinin tedavisi ilk 2 ay içerisinde ortaya çıkan psikiyatrik semptomlar nedeniyle sonlandırılırken, kalan %50'si tedavi sürecini düzenli psikiyatri bölümü takibi altında tamamlamıştır.

Retinoik asitlerin özellikle embriyonik merkezi sinir sisteminin gelişimi ve farklılaşması üzerine olan etkileri detaylı olarak bilinmektedir. Yüksek retinoik asit düzeyleri embriyonik beyin gelişimi üzerindeki katastrofik etkisini temel olarak hücre çoğalması ve farklılaşmasını etkileyerek oluşturmaktadır. Mevcut etki nöroblastom, glioblastom gibi sinir dokusu kökenli tümörlerde nüksü önlemek veya geciktirmek için isotretinoinin kullanımını da beraberinde getirmiştir (97, 98).

Matür beyin dokusu üzerinde de retinoik asitin etkisi olabileceğine dair ilk gözlemler 16. yüzyılda kutup bölgesinde bulunan Avrupalı kaşifler tarafından yapılmıştır. Kutup bölgesindeki yerlilerde yılın belli dönemlerinde sersemlik,

irritabilite, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve davranışlarda değişme belirtileri saptanmış ve *Pibloktoq* sendromu veya arktik histeri olarak adlandırılmıştır. Mevcut durum yerliler tarafından tüketilen kutup ayısı karaciğerindeki yüksek A vitamini düzeyine bağlı entoksikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Davranışlardaki değişiklikler hafif irritabilitenin izlendiği bir prodromal dönemi takiben sebepsiz bağırma, kıyafetleri yırtıp atma davranışı, kuş ve hayvan çığlıklarını taklit etme olarak tanımlanmış, takip eden dönemde nöbetler, stupor, koma hali de bildirilmiştir. Hastalar sonrasında yaşadıklarını hatırlamadıklarını belirtmiştir (99).

Akne tedavisinde kullanılan isotretinoinin depresif yan etkilerinin klinik olarak gerçek anlamda değerlendirilemesinin en önemli sebebi şiddetli ve kronik seyirli akne vulgarisin kendisinin de şiddetli depresif semptomlara neden olabilmesidir. Uzun yıllar boyunca çok sayıda akne vulgaris hastasına tedavi veren ve psikiyatrik yan etkiler açısından kontrollü çalışmaları yürüten birçok dermatoloğun kişisel görüşü isotretinoin ilişkili depresyona duyarlı bir hasta grubunun var olduğu, bu grubun hastalar içerisinde küçük bir oran oluşturduğu, geriye kalan çoğunluğun ise başarılı akne tedavisi ile yaşam kalitesinde düzelme saptadıkları yönündedir. Ancak bu söylem psikiyatristler tarafından şiddetle eleştirilmektedir. Psikiyatristler akne ilişkili depresyon ile isotretinoin ilişkili depresyonun ayrı kavramlar olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve isotretinoin kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek en hafif düzeyli psikiyatrik belirtilerin bile tam olarak açıklığa kavuşturulması gerektiğini savunmaktadırlar (48).

Psikososyal değişkenlerin maskeleyici etkisini dışlamak, yani akne ilişkili depresyon grubunu devre dışı bırakmak için hayvan çalışmaları ile ilacın psikiyatrik yan etkileri araştırılmıştır. 2005 yılında Ferguson ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada 30 erkek ve 30 dişi Sprague-Dawley sıçanı cinsiyet açısından eşit dağılacak şekilde 5 ana gruba bölünmüştür. Erişkin dönemi kapsayacak şekilde postnatal 80-81. günden başlayarak 185-189. güne kadar oral yolla günlük 1) *placebo*, 2) 7,5 mg/kg (düşük doz) isotretinoin, 3) 22,5 mg/kg (yüksek doz) isotretinoin, 4) 10 mg/kg (düşük doz) ATRA ve 5) 15 mg/kg (yüksek doz) ATRA tedavileri verilmiştir. Her bir grupta 6 dişi ve 6 erkek sıçan değerlendirme kapsamına alınmıştır. Zorlu yüzme testi ve gönüllü sakarin alım testi ile depresyonun sırasıyla davranışsal çaresizlik ve anhedoni boyutlarının incelenmesi hedeflenmiş ve her iki testte de

değişme izlenmemiştir. Sıçanlarda 7,5 mg/kg oral tedavi ile elde edilen kan ilaç düzeyleri insanlardaki tedavi dozlarında elde edilen kan ilaç düzeyleri ile benzer bulunmuştur (50). 2006 yılında yapılan dizaynı benzer olan bir çalışmada ise isotretinoin tedavisinin insandaki kullanım yaşıyla uyumlu olarak erişkin dönem yerine adölesan dönemde ilaç etkileri erkek DBA/2J cinsi fareler kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 24 fareden 12'sine 1 mg/kg dozunda isotretinoin intraperitoneal yolla verilmiş, 12 fare ise kontrol grubunu oluşturmuştur. İsoetretinoin tedavisi verilen farelerde yapılan kan ilaç düzeyi ölçümlelerinde insanlardaki terapötik dozlarda elde edilene benzer kan düzeyleri elde edilmiştir. Zorlu yüzme ve kuyruk asma testlelerinde beklenen yüzme sırasında çırpınma ve kuyruğundan asılan farelerde kaçma davranışının azalması ile depresyonun davranışsal çaresizlik boyutu değerlendirmeye alınmıştır. Her iki test için de isotretinoin tedavisi alan grupta depresif modu işaret edecek şekilde azalmış hareketlilik kaydedilmiştir. Açık alan testi ile değerlendirilen anksiyete ilişkili davranışlarda ise değişiklik izlenmemiştir. Bu iki çalışmanın sonuçları arasındaki çelişki tartışılırken, iki çalışmada kullanılan farelerin yaş grupları, cinsleri ve isotretinoinin uygulanma yöntemi ile dozu açısından var olan farklılıkların sonuçları etkilemiş olabileceği öne sürülmüştür. Adölesan dönemde erişkin döneme göre isotretinoinin etkilerine duyarlılığın artmış olabileceği vurgulanmıştır (51).

Jick ve arkadaşları 2000 yılında Kanada ve İngiltere sağlık veri tabanlarında kayıtları bulunan toplam sayısı 20.000'i geçen isotretinoin veya oral antibiyotik tedavisi alan akne vulgaris hastasının verilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir ve psikiyatrik yan etkiler açısından bakıldığında iki grup arasında depresyon, intihar eğilimi ve diğer psikiyatrik bulgular yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır (100). Bu çalışmanın metodolojik kısıtlılıkları hastalarla görüşme yapılmaması, hastaların psikoaktif ilaç kullanımı açısından reçete kayıtlarına ulaşılması, sadece psikiyatrik hastalık için girilmiş olan tanı kodlarının değerlendirilmeye alınması, intihar açısından ölüm sertifika verilerinin paylaşılmamış olmasıdır. Dolayısıyla sadece bu bulgularla psikiyatrik yan etkiler açısından net yorumların yapılamayacağı, prospektif çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir (101).

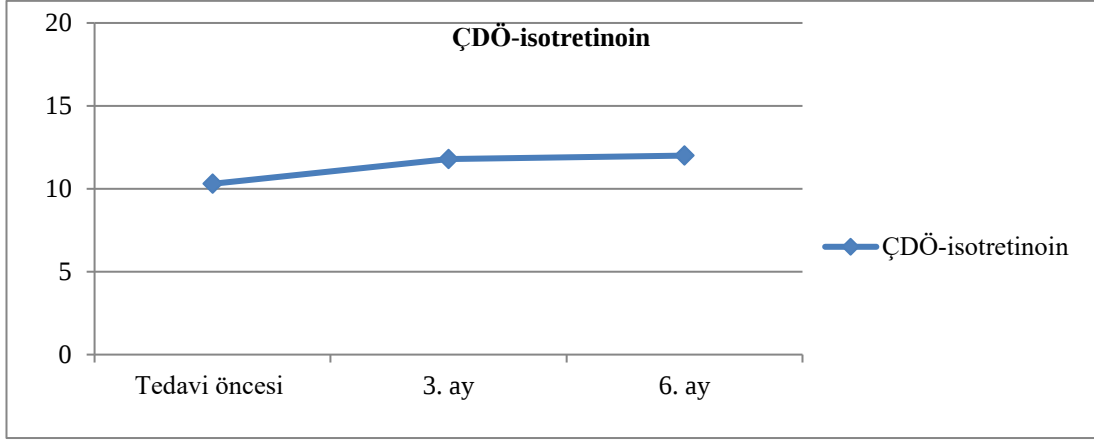
İsoetretinoin depresyon ilişkisini araştıran, her biri en az 15 hasta içeren, 31 prospektif çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği 2017 yılı meta-analizinde, yine

isotretinoin tedavisi ile artmış depresyon riski ilişkilendirilmemiştir (102). Ancak bu metaanaliz kapsamında yer alan çalışmalar metodoloji açısından homojen olmayıp, içlerinde randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu meta-analiz içerisinde yer alan önemli çalışmalardan biri 2002 yılında Avustralya’da yayınlanmış olan ve 174 isotretinoin ve 41 oral antibiyotik tedavisi alan hastanın Beck Depresyon Ölçeği ile değerlendirildiği bir çalışmadır. Tedavi sürecinde yapılan karşılaştırmada isotretinoin tedavi grubu ve kontrol grubunda puanların ortalaması benzer bulunmuştur. İsoetretinoin tedavi grubunda olup depresyon ölçeği puanı tedavi öncesinde kesim değeri kabul edilen 10’un üzerinde olan alt grubun tedavi sonrasında puanlarında istatistiksel açıdan anlamlı düzelme geliştiği bildirilmiş ve bu durum aknenin etkin tedavisi ile açıklanmıştır. Ancak isotretinoin tedavi grubundaki 5 (%2,8) hasta kendileri duygudurumda kötüleşme tariflemiş ve klinik öyküye dayanılarak tedavi sonlandırılıp hastaların tümüne psikiyatrik muayene teklif edilmiş, kabul eden 2 hasta ile psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Her iki hasta da tedavi süreci ile eş zamanlı stresi açıklayabilecek yaşam olaylarının varlığını bildirmiştir, yapılan psikiyatrik muayene sonucunda her iki hasta da DSM-IV majör depresyon kriterini karşılamamış ve hastaların isotretinoin tedavisine yeniden başlanmış ve sorunsuz olarak devam edilmiştir. Kalan 3 hasta takipten çıkmış olup, bir hastanın ailesinden eş zamanlı depresyonu tetikleyebilecek yaşam olayları öğrenilirken, 2 hastada tetikleyici faktör bulunmadığı belirtilmiştir. Hastaların tedavi öncesi Beck Depresyon Ölçeği puanları 2 hastada patolojik kesim değeri üzerinde iken, kalan 3 hastada patolojik kesim değerinin altında bulunmuştur. 15-49 yaş grubunda hastaların dahil edildiği bu çalışmada tedavi dışı bırakılan 5 hastadan 4’ü 18 yaş altında iken, son olgu ise 20 yaşındadır. Bu önemli tesbit adölesan dönemin isotretinoinin merkezi sinir sistemi yan etkilerine duyarlılığın artmış olduğu bir dönem olduğunu destekler niteliktedir. Kontrol grubunda ise hastaların kendisinin tariflediği depresif yan etki olmamış ve bu nedenle hiçbir hastanın tedavisi sonlandırılmamıştır (103). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ÇDÖ puanı patolojik kesim değeri olan 19’un üzerinde tesbit edilen 2 olgu klinik muayene ile depresif olarak değerlendirilmemiş olup 6 aylık takip sonunda puanlarında 2-3 puanlık bir artış gözlenmiş ve bu değişim kategorik (hafif-orta-şiddetli) olarak depresyon skor şiddetinde bir değişmeye neden olmamıştır. Hastaların 2’sinde de tedavi seyrinde anamnez ve klinik

değerlendirmeler ile depresyon düşündürecek bulguya rastlanmamış ve tedavileri sorunsuz olarak yürütülmüştür.

Kaymak ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada isotretinoin tedavisi alan 100 akne vulgaris hastasının 5-7 aylık tedavi sürecinde tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ayda Hamilton Depresyon Ölçeği ile depresyon açısından taraması yapılmıştır. Hastaların 3. ay değerlendirmesinde depresyon ölçeği skorlarında tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış izlenmekle birlikte, 3. ay-6. ay karşılaştırmasında puanlarda düşme izlenmiştir. Tedavi öncesi ile 6. ay karşılaştırmasında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmada sadece bir hastada 3. ay değerlendirmesinde Hamilton Depresyon Ölçeği patolojik kesim değerinin üzerine çıkmış ve hastaya yapılan psikiyatrik görüşme ile depresyon tanısı konularak antidepresan tedavi başlanması önerilmiştir. Hastanın isotretinoin tedavisi almaya yönelik talebi üzerine tedaviye düşük doz şeklinde devam edilmiş ve hastanın 7 aylık tedaviyi sorunsuz tamamladığı bildirilmiştir. Takip sürecinde ise tedavisinin sonlandırılmasından 2 yıl sonra hastanın yeniden psikiyatrik yakınmalarının ortaya çıktığı ve 6 ay süreyle anti-depresan tedavi aldığı bildirilmiştir (45).

Bizim çalışmamızda da isotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ skorları ($\text{ort} \pm \text{SS}$) tedavi öncesinde $10,3 \pm 5,5$, 3. ayda $11,8 \pm 5,7$ ve 6. ayda ise $12,0 \pm 6,7$ olarak seyretmiştir. Üçüncü aya kadar belirgin artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Üçüncü ay ile 6. ay arasında ise belli belirsiz bir artış olmuş, hatta skorun neredeyse sabit kaldığı gözlenmiştir. Bu değişim istatistiksel açıdan da anlamsız bulunmuştur. Ancak tedavi öncesi ile 6. ay arasındaki toplam değişim göz önüne alındığında 3.-6. ay arasındaki minimal artışla birlikte farkın istatistiksel açıdan anlamlı düzeye çıktığı görülmüştür (Şekil-21).



Şekil 21. Isotretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanlarının tedavi öncesi- 3. ay ve 6. ay ortalaması

Bu seyir, Kaymak ve arkadaşlarının isotretinoin tedavisi alan hastalarda gözlemledikleri depresyon ölçeğindeki puan değişiklikleri ile büyük oranda benzerlik göstermekteydi. Bu benzer sonuçlar psikiyatrik yan etkilerin de tedavinin başlangıç döneminde belirgin yükselme gösterip 2. aydan itibaren stabil kaldığı bilinen hepatik parametreler ve serum lipid profili değişiklikleri ile paralel yükselme ve sabitlenme eğilimi gösterebileceğini şaşırtıcı bir biçimde akla getirmiştir. Bu hipotezin daha geniş veriler ışığında değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Buna karşın psikiyatrik yan etki bildirimlerinde tedavi sonrası 1 yıllık dönemin de önemli yer tuttuğu göz ardı edilemez. İlk 2 ay içerisinde muhtemelen tedaviyi alan bireylerin büyük çoğunluğunda depresyon ölçeklerinde minör artış gelişmekle birlikte, bu artış sıklıkla stabil kalma veya gerileme eğilimine girmektedir. Buna karşın özellikle artmış yakınlığı olan bireylerde bu etkinin uzayabildiğini ve tedavi kesildikten sonra da devamlılık gösterebildiğini akılda tutmak gerekir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ÇDÖ değerlendirmesi 19 altında olan ve 3. ayda ÇDÖ puanı 19 üzerine çıkan 1 hastanın, 6. ay puanında psikiyatrik tedavi kullanmaksızın belirgin gerileme olmuştur. 4 hastanın ise tedavi öncesi ÇDÖ puanı 19 altında olmasına karşın tedavinin 6. ayında 19 üzerinde tesbit edilmiştir. Bu hastalardan birinin geçmişte DEHB tanısı, bir hastanın ise ablasında DEHB tanısının

varlığı dikkati çekmiştir. Hastalara yapılan klinik değerlendirme ile depresyon tanısı konulmamış ve hastaların tedavisine sorunsuz devam edilmiştir.

Kaymak ve arkadaşları isotretinoin tedavisinin depresyon ve yaşam kalitesi ile ilişkisini araştırmak amacıyla isotretinoin tedavisi alan 36 hasta ve topikal tedavi alan 29 hastayı tedavi başlangıcı, 2. ay ve 4. ayda Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi ile değerlendirmişlerdir. Tedavinin 4. ayında yapılan değerlendirmede isotretinoin tedavisi alan hastalarda yaşam kalitesi ve bütün psikometrik ölçümlerin kontrol grubuna göre daha fazla düzelme gösterdikleri görülmüştür. Çalışma başlangıcında isotretinoin tedavisi alan hastaların akne şiddetinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma sonuçlarının vurgu yaptığı önemli bir nokta, özellikle şiddetli akne olgularında etkin akne tedavisi ile akne ilişkili depresyonun yönetiminde dermatologların kritik rolü olduğu ve hastaları hekim olarak psikolojik açıdan değerlendirirken bu durumun da değerlendirilmeye alınmasının önemi olmalıdır (46).

Suarez ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yürütülen açık etiketli bir çalışmada sabit dozda 30 mg/gün isotretinoin tedavisi alan 36 hasta ve akne vulgaris tanısıyla isotretinoin dışı alternatif bir tedavi ajanı kullanan 24 hastanın depresyon ve anksiyete ölçekleri tedavi öncesi, 6. hafta ve 12. haftada değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda bulunan iki hastanın (%8,3) hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında depresyon puanları kesim değerinin üzerinde bulunmuştur. İsoetretinoin tedavi grubunda ise tedavi öncesinde sadece bir hastada (%2,7) kesim değerinin üzerinde depresyon puanı kaydedilirken 12. haftada bu sayı 3'e (%8,3) yükselmiş, buna karşın çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Çalışmaya 18 yaş altı olgular dahil edilmemiştir (48). Bu iki çalışmadan elde edilen veriler bizim çalışmamızın verilerinden çok farklı olmamakla birlikte bu çalışmalarda akne şiddetinin isotretinoin grubu ve kontrol grubunda homojen olmaması, kontrol grubuna dahil edilen hastaların daha hafif şiddetli akne hastalarından oluşması ve çalışmaya dahil edilen hastaların yaş grubu farklılıkları veriler açısından birebir karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Özellikle yaş grubunun yüksek olması, isotretinoinin farklı yaş dönemlerinde farklı merkezi sinir

sistemi etkileri oluşturabileceği göz önünde bulundurularak ihtiyatla değerlendirilmelidir.

Chia ve arkadaşlarının bizim çalışmamızla benzer yaş grubunda 12-19 yaş aralığında akne tanısıyla isotretinoin tedavisi alan 49 hasta ve konservatif tedavi alan 52 hastanın depresyon skorlarındaki değişmeyi değerlendirdikleri çalışmada isotretinoin grubunda daha belirgin olmakla birlikte her 2 grupta da 3-4 aylık takipte depresyon skorlarında azalma gözlenmiş; ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılığa ulaşmamıştır. Ancak bu çalışmanın zayıf tarafı tedavi sırasından takipten çıkan 31 hastanın tedaviyi sonlandırma nedenlerinin bildirilmemesi ve bu olguların analizlere katılmamış olmasıdır. Mevcut vakaların içerisinde psikiyatrik yan etkilerin gelişimine bağlı tedaviyi sonlandıranlar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (49).

Çalışmamızda değerlendirilen ÇDÖ skorları ve diğer çalışmalarda kullanılan psikometrik ölçümler son 15 günü yansıtmakta olup eşlik eden yaşam olaylarından etkilenebileceği bildirilmektedir. Buna karşın çalışmamız ve benzer şekilde literatürdeki araştırmaların bir kısmında bulgular paralel olup özellikle tedavinin ilk ayları içerisinde minimal olsa bile puanlarda bir artış izlenmektedir. Bu durumun tamamen tesadüfi olarak değerlendirilmesi veya eşlik eden yaşam olayları ile açıklanması mümkün görünmemektedir. Bununla birlikte klinik açıdan depresyon denilebilmesi için kişinin bir çok alanda işlevselliğinin bozulmasının gerektiği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda isotretinoin tedavisi alan ve ÇDÖ puanında depresyon skor şiddetinde artışa neden olacak belirgin bir yükselme izlenmemekle birlikte depresyon ölçeğinde 6 aylık takip sonucunda 5 puan ve üzerinde artışı olan 7 hastanın detaylı sorgulaması yapılmış olup, bu hastaların 3'ünün özgeçmiş/soygeçmişinde psikiyatrik hastalıkların varlığı gösterilmiştir. 2016 yılında Polonya'dan psikiyatri bölümüne bildirilen bir vaka serisinde isotretinoin tedavi seyrinde majör depresif atak ve bipolar depresif atak tanıları alan 9 hastanın özellikleri detaylı olarak irdelenmiş olup 5 hastada ailesel veya bireysel psikiyatrik hastalık anamnezi olması dikkati çekmiş ve isotretinoin tedavisi seyrinde gelişebilecek duygudurum bozuklukları için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. FDA'in isotretinoin yan etki bildirim sisteminde

taranan intihar olgularında %69 oranında, depresyon, intihar düşünceleri, intihar girişimi nedeniyle hospitalize edilen olgularda ise %62 oranında bireysel veya ailevi psikiyatrik hastalık öyküsü, madde kullanımı veya eşlik eden stresi açıklayacak yaşam olayları kaydedilmesi dikkat çekicidir (52). Ailede psikiyatrik hastalık anamnezi genetik yatkınlık bağlamında en az bireysel psikiyatrik hastalık tanısı kadar önemli bir risk faktörü olup tedavi başlanması öncesinde detaylı olarak sorgulanması mutlaka gereklidir. Ek olarak hastaların doktorun tedaviyi başlamak istemeyeceği veya devam ettirmek istemeyeceği korkusuyla geçmişe dair psikiyatrik öyküsü hakkında bilinçli olarak bilgi vermeyebileceği göz önünde bulundurularak özellikle soygeçmişinde özellik bulunan hastalarda psikiyatri bölümü konsültasyonu için eşiğin düşük tutulması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamıza başlangıç etabında dahil edilen 2 hastada nöropsikolojik test performansında düşüklük sonrasında çocuk psikiyatrisi bölümü tarafından detaylı değerlendirme yapılarak Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı konulup tedavi başlanmış, bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalardan birinin geçmişte aldığı DEHB tanısını tarafımıza bildirmediği öğrenilmiştir. DEHB'in çocukluk çağında görülme sıklığı %5-8 olarak bildirilmiş olup ko-morbidite oranı yüksektir. Çocuklukta başlayan olgular %30-70 erişkinlikte de devam edebilir (104, 105). Majör depresyonun %38-54 oranında DEHB'e eşlik edebildiği bilinmektedir (106). Hastalarda görülen duygusal dalgalanmalar ve dürtüsellik DEHB olgularında gelişen artmış intihar oranından sorumlu tutulmaktadır (107). 2014 yılında Amerika'dan yapılan bir çalışmada sağlık sistemi veri tabanlarından retrospektif olarak dermatoloji polikliniğine ayaktan başvuran 55825 hastanın verileri eşlik eden DEHB açısından taranmış ve yaş, cinsiyet, kullanılan psikoaktif ilaçlar, eşlik eden depresyon ve anksiyete bozukluğu, DEHB ile ilişkili olduğu bilinen atopik dermatit tanılarından bağımsız olarak DEHB için akne vulgaris olgularında odd's oranı 2,34 olarak bulunmuş, diğer endikasyonlarla yapılan başvurulara göre ilişki 2 katın üzerinde artmış olarak bildirilmiştir (108). Nitekim bizim çalışmamızda da tedavi adayı olan olgulardan 4 tanesinin daha önceden mevcut olan DEHB nedeniyle çalışmaya alınmadan dışlanması, 3 olgunun ise tedavi başı veya devamındaki testlerde şüphe uyandırarak değerlendirilmesinde DEHB tanısı alması aslında bu tablonun özellikle adölesan dönemdeki sıklığının azımsanmayacak düzeyde

olduğunun önemli bir göstergesidir. Bu olgularda isotretinoin tedavisi kontrendike olmamakla birlikte bilişsel ve duygusal açıdan bozuk zeminde yol alındığı göz önünde bulundurularak isotretinoin tedavisi sürecinde tetikte olunmalıdır. DEHB tanısı aile, hasta ve öğretmen tarafından doldurulan ölçekler ve psikiyatrik muayene ile konulmaktadır. Dermatologların bunları uygulaması pratik anlamda mümkün olmamakla birlikte, isotretinoin tedavisi başlanması planlanan adölesan olguları değerlendirirken, hastanın okul başarısının sorgulanması bu konuda önemli ipuçları verecektir. Okul başarısı düşük veya dalgalı seyreden adölesan olgularda, isotretinoinin öğrenme ve bilişsel işlevler üzerine olası olumsuz etkisinden bağımsız olarak, tedaviye başlamadan önce tanı almamış, hasta ve ailesinin farkındalığının olmadığı DEHB olgularını tanımak ve gereksinim halinde çocuk psikiyatrisi bölümünden destek almak, tedavi seyrinde oluşabilecek depresyon, anksiyete bozuklukları ve intihar gibi komplikasyonlar açısından koruyucu olacaktır.

Kişinin özgeçmişi veya soygeçmişinde psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili özellik bulunması tedavi başlanması veya devamı açısından mutlak kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Nitekim çalışmamızda ÇDÖ skor yüksekliği olan ancak yakın psikiyatrik takip altında tedavisine devam edilen hastalarda klinik anlamlı düzeyde depresyon bulguları ortaya çıkmamış, ÇDÖ skorları da stabil seyretmiştir. İsveç'te yürütülen 2010 yılında yayınlanan bir retrospektif çalışmada şiddetli akne endikasyonu ile isotretinoin tedavisi alan 15-49 yaş aralığındaki 5756 hastanın verileri değerlendirilmiş, isotretinoin tedavi kesiminden 6 ay sonrasına kadar uzayan artmış intihar riski bildirilmiştir. Buna karşın olgularda tedavinin başlangıcı öncesindeki yılda da intihar riski yüksek olarak değerlendirilmiş olup artmış intihar riski doğrudan ilaçla ilişkilendirilememiştir. Çalışmanın sonuçlarında ise ilginç olarak daha önce intihar girişimi olan bireylerde tedavinin kontrendike olmadığı, hatta bu bireylerin isotretinoin tedavisinin sonlandırılması sonrasındaki izlemde intihar riskinin ilk kez tedavinin ilk 6 ayında intihar girişimi olan olgulara göre daha düşük olduğu (%38/%71) bildirilmiştir (109).

Çalışmamızda başlangıç ÇDÖ değerlendirmesi 11 olan ve 6. Ayda ÇDÖ puanı 27'ye yükselen bir olgunun anne ve büyük erkek kardeşinde psikiyatrik hastalıklar kaydedilmekle birlikte hastada eşlik eden prematür ovaryan yetmezlik tanısı da mevcuttu ve hastadaki hormonal dengesizliğin de depresyon gelişimine

eğilim yaratabileceği düşünüldü. Etki mekanizması prematür ovaryan yetmezlikten tamamen farklı olmakla birlikte şiddetli, tedaviye dirençli akne vulgarisin sık olarak eşlik ettiği bir diğer hormonal bozukluk olan polikistik over sendromu (PCOS) hastalarında da artmış depresyon yatkınlığı bildirilmiştir. 2017 yılında yapılan bir meta-analizde 18 çalışmanın sonuçları değerlendirmeye alınmış ve hastalarda depresif bulgular ve anksiyete semptomları açısından odd's oranı kontrol grubuna göre sırasıyla 3 kat ve 5 kat artmış olarak hesaplanmıştır (110). Depresyon etyolojisine yönelik yapılan araştırmalarda androjen düzeyleri ve depresif belirtiler arasında ilişki net olmayıp bazı çalışmalarda ilişki kurulurken, bir kısmında ise ilişki kurulamamıştır (111-113). Ek olarak hiperandrojenizmin fiziksel bulguları olan hirsutizm, akne ve androjenik alopesinin, beden algısını olumsuz yönde etkileyerek, yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğu öne sürülmüştür. Bu durumda hormonal bozukluğa ikincil olarak gelişen ve tedaviye dirençli seyreden, şiddetli akne vulgaris olgularında, etkin akne tedavisinin beden imaj algısında düzelmeyi sağlayarak, duygudurumda düzelmeyi beraberinde getirmesi beklenmektedir. Hormonal tedavi alan hastalar bilişsel işlevleri kullandıkları ilaçların etkileyebileceği gerekçesiyle çalışmamıza dahil edilmemiştir.

İsotretinoin tedavisi kullanan hastalarda duygudurum bozukluğu gelişimi öncesinde bildirilen prodromal semptomlar literatürde baş ağrısı, uyku bozuklukları, yorgunluk, genel güçsüzlük olarak bildirilmiştir (114). Hipervitaminoz A benign kafa içi basınç artışı ile baş ağrısına neden olabilir. Ancak isotretinoin tedavisi alan hastalarda papilödem izlenmeksizin izole baş ağrısı da sık gelişmektedir. FDA yan etki bildirim sisteminde depresyon olgularına yüksek oranda baş ağrısının eşlik ediyor oluşu dikkat çekmiş ve bunun üzerine yapılan istatistiksel analizde depresyon ve baş ağrısı arasında pozitif yönde bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (115). Depresyon olgularına eşlik eden baş ağrısı genellikle sık ve şiddetli olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ÇDÖ skoru 19'un üzerine çıkan 7 hastadan 4'ü aralıklı ve hafif düzeyde baş ağrısı tariflemiş olup diğer hastalarda kayda değer düzeyde baş ağrısı tesbit edilmemiştir.

ÇDÖ skoru 19'un üzerinde tesbit edilen 7 hastadan 2'si uykuda eskiye nazaran bir miktar artış tarif etmiştir. Bir hasta ise tedavinin ilk ayı içerisinde ortaya çıkan uykuda artış şeklindeki uyku bozukluğu nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır.

Retinoidlerin sirkadyan ritmi sağlamakta önemli rolü olup farelerde yapılan çalışmalarda retinoik asit eksikliği pineal bezde melatonin üretimindeki hız kısıtlayıcı enzimde azalmaya neden olmaktadır (116). Ayrıca uyku siklusundan sorumlu olan suprakiazmatik nükleusta yoğun RAR- α ekspresyonu gösterilmiştir (117). Maret ve arkadaşları RAR ekspresyonunun uykudaki delta dalgaları ile ilişkisini ortaya koymuştur (118). Delta dalgaları ile seyreden yavaş dalga uykusu merkezi sinir sisteminin tamiri ve devamlılığını sağlamaktadır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada farelerde vitamin A eksikliğinin EEG’de delta dalgalarını azalttığı gösterilmiştir (119). Ayrıca retinoik asitlerin kolinerjik, dopaminerjik, serotoninerekjik yolaklar üzerinde de etkisi olup bu yolaklar da uyku regölasyonunda görev almaktadır. İşotretinoin tedavisi ile bildirilen uyku ilişkili yan etkiler de A hipervitaminozu olguları ile benzer şekilde uykuda artma şeklinde dir. 2001 yılında yayınlanan bir olgu raporunda isotretinoin tedavisinin 2.-3. haftasında gün içerisinde yaşadıkları olayların devamı şeklinde seyreden sıradışı rüyalar gördüklerini bildiren 2 erişkin erkek olgu tariflenmiş ve tedavinin kesilmesi sonrasında 4-5 haftada her 2 hastanın da yakınmaları gerilemiştir. 2010 yılında bilinen DEHB tanılı, psikoaktif ilaç kullanımı olmaksızın izlemde olan bir olguda isotretinoin tedavisi başlanması sonrası 1. ayda hızlı başlangıçlı hipersomnolans gelişmiş olup isotretinoin tedavisi sonlandırılmasına karşın hastanın takip eden dört ay içerisinde dört hipersomnia atağı daha kaydedilmiştir. ‘Kleine-Levin Sendromu’ tanısı konulan olguda gelişen bulguların isotretinoin ile ilişkisi kesin olmamakla birlikte, retinoidlerin uyku siklusu üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak sorumlu tutulabileceği tartışılmıştır. Ülkemizde yürütölen isotretinoin tedavisi alan 12 hastanın tedavi öncesi ve 1. ay polisomnografi kayıtlarının değerlendirildiği çalışmada ise beklenenin aksine hastalarda delta dalgalarında artış izlenmemiş, uyku evreleri ve gün içinde uykulu olma hali açısından değişiklik gözlenmeksizin, isotretinoinin gece uykusunu bir miktar düzelttiğinden bahsedilmiştir (120). Çalışmamızda kaydettiğimiz isotretinoin tedavisinin özellikle ilk aylarında ve özellikle depresyon skoru yüksek hastalarda ortaya çıkan uyku artışı şeklindeki uyku bozuklukları, literatürdeki verilerle benzerlik göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde uyku düzenleyen bölgelerde retinoid reseptörlerinin izlenmesi, depresyon ilişkili monoaminerjik yolakların çoğunun uyku ile kesişiyor olması, retinoidlerin uyku regölasyonunda görev alan bu

yolaklara etkisinin olması isotretinoinin aydınlatılması gereken etkilerinden birinin de uyku siklusu üzerine olduğunu düşündürmüştür.

İsotretinoinin psikiyatrik yan etkileri için öne sürülen mekanizmalar 2008 yılında yapılan bir derlemede ana başlıklar halinde hücrel değişiklikler ve monoaminerjik sinyal yollarındaki etkilenme olarak iki grupta toplanmıştır (9). Hücrel değişiklikler hipokampal nörogenezde azalma ve orbitofrontal korteksin glukoz metabolizmasında değişikliği kapsamaktadır (8, 10).

Erişkin fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 6 haftalık isotretinoin tedavisi ile hipokampal nörogenezin *in vivo* belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir (10). İnsanda isotretinoinin matür merkezi sinir sistemi üzerine olan etkilerini konu alan çalışmaların en önemlilerinden birisi Bremner ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada akne vulgaris tanısıyla isotretinoin veya sistemik antibiyotik tedavisi alan olgularda, *fluorodeoxyglukoz-Pozitron* emisyon tomografi (FDG-PET) görüntülemesi ile orbitofrontal korteks aktivitesi karşılaştırılmış ve isotretinoin alan grupta aktivitenin tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre azaldığı gösterilmiştir. Orbitofrontal korteksin depresyon ilişkili semptomların gelişiminde önemli rol oynadığı göz önünde bulundurulunca bu çalışma daha önceki yapılan hayvan çalışmalarının işaret ettiği şekilde isotretinoinin erişkin insanda beyin işlevlerinde oluşturduğu değişikliğin objektif kanıtlarından biri olarak değerlendirilmiştir. Hipokampus orbitofrontal korteks üzerinde dopaminerjik aktivitesi olan bir beyin bölgesidir. Retinoidlerin orbitofrontal korteks aktivitesinde azalmaya neden olması, ön planda hipokampus üzerindeki ilaç etkisi ile açıklanmıştır ve hipokampo-orbito-frontal fonksiyondaki düzensizliğin depresyona zemin hazırladığı düşünülmüştür. Buna karşın çalışmada görüntüleme ile eş zamanlı uygulanan Hamilton Depresyon Ölçeği puanları açısından isotretinoin tedavi grubu ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmaması dikkat çekicidir. Çalışmaya katılan 28 hastadan isotretinoin tedavi grubunda 1 hasta ve kontrol grubunda 1 hasta olmak üzere toplam 2 hastada Hamilton Depresyon Ölçeği puanında 9 puan ve üzerinde artış gelişmiştir (8). Bu durum hipokampo-orbito-frontal aktivite ve depresif belirtilerin gelişiminde düşünülen daha kompleks mekanizmaların yer aldığını düşündürmektedir.

Depresyon etyopatogenezinde yer alan ve tedavide hedeflenen monoaminerjik sinyal yolları noradrenalin, serotonin ve dopamin ilişkilidir. İsoetretinoinin noradrenerjik sinyal yolağı üzerindeki etkisi bilinmemekle birlikte serotonin ve dopaminerjik yollar üzerine etkisi farklı çalışmalarda gösterilmiştir (121-124). Beyinde yeni nöronların üretimi erişkin hayatta da devam ediyor olup erişkin hayatta nörogenezin en çok gösterildiğı beyin bölgesi hipokampüstür. Azalmış serotonin fonksiyon erişkin hipokampüsünde nörogenezi azaltmaktadır. Aynı mekanizmayla depresyon tanısıyla takip edilen hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kullanımı sinaptik serotonin düzeyinde artış ile hipokampal nörogenezi olumlu yönde etkilemektedir. Buna karşın hayvan çalışmalarında isoretretinoinle baskılandığı gösterilen hipokampal nörogenez için tek sorumlunun serotonin sistem olmadığı düşünülmekte olup isoretretinoin aracılığıyla nörotrofik faktörlerin uyarılmasının da etkili olabileceğı öne sürülmektedir (9).

Psikiyatrik yan etkilerin yanısıra retinoidlerin erişkin merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin hipokampus, frontal korteks gibi duygudurum dışında öğrenme, bellek, yürütücü işlevler açısından kritik öneme sahip bölgelerde olduğunun farklı çalışmalarla kanıtlanması üzerine akla gelen bir diğer önemli konu başlığı ise 13-cis-RA'nın ağırlıklı olarak çalışılan ve nisbeten iyi bilinen psikiyatrik yan etkilerinin yanında çalışma hafızası ve öğrenme üzerine ne kadar etkili olduğudur. Retinoik asitin hem eksikliği hem de fazlalığı öğrenmede bozulma ile ilişkilendirilmiştir (10, 125). İsoetretinoinin farelerde hipokampusdaki hücrelerin sağkalımını ve bölünmesini baskıladığını gösteren çalışmada depresyon ilişkili davranış gelişimi izlenmemiş, buna karşın 8 kollu labirent testi ile öğrenmenin etkilendiğı saptanmıştır (10, 56). Mevcut sonuçla çelişir şekilde başka bir çalışmada farelerde öğrenme ve bellek işlevlerinin kronik 13-cis-RA maruziyetinden etkilenmediğı bildirilmiştir (126). Retinoik asitin öğrenme üzerine etkileri yaşlı hayvanlarda çalışılmış ve retinoik asit replasmanı ile öğrenme işlevlerinde düzelme saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkılarak yapılan bir yorum yaşlanma ilişkili bilişsel bozukluğun etyopatogenezinde RA aracılı moleküler yollardaki dengesizliğin rol oynayabileceğı olmuştur (127). Fare ve sıçanlarda beyinde RAR ve RXR ekspresyon paternlerini ve hedef genlerini araştıran bir çalışmada yaşlanma ile bütün bu genlerin ekspresyonunda azalma

izlenmiş, mevcut etkinin retinoik asit replasmanı ile geriye dönüşlü olabileceği bildirilmiştir (128). Embriyonik beyin üzerindeki yıkıcı etkisi ile zıt olarak senil beyin dokusunda retinoik asitin bilişsel işlevler üzerindeki düzeltici etkisinin varlığı RA'nın merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin olgunlaşma düzeyine göre değişkenlik gösterdiğini düşündürmektedir. Retinoik asit sinyal yolağındaki anormallikler öğrenme ve bellek işlevlerinin etkilendiği Alzheimer hastalığı ve şizofreni ile de ilişkili olarak bulunmuştur (129-131). Retinoik asit sinyalinin yaşa göre optimum doz aralığına çekilmesinin mevcut hastalıkların tedavilerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir.

Bu çalışmaların sonuçları isotretinoinin insanda öğrenme ve bellek üzerine etkisi hakkında net bir sonuca varabilmek açısından yeterli değildir. Retinoik asitin erişkin merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etki göstermesini önlemek için optimal aralıkta tutulması gerekmektedir. Aynı bireyde bile yaşla birlikte hedeflenen optimal değere ulaşmak için alınması gereken RA miktarı değişkenlik gösterebilir. Tartışmaya açık olan bir diğer konu ise hayvan çalışmalarının sonuçlarının insanlara ne kadar genellenebileceği olup beyindeki RA metabolizması farelerde farklı olabilir veya farelerde öğrenmeyi değerlendiren test sonuçları insanlara genellenemeyebilir. Bu nedenle tedavi alan hastalarda, sık kullanılan tedavi dozlarında, tedavi seyrinde öğrenme ve belleğin etkilenimini belirlemeye yönelik klinik araştırmalar olası ilişkinin varlığını aydınlatma açısından çok daha değerli olacaktır.

Günümüze kadar isotretinoin tedavisi alan hastalarda öğrenme ve yürütücü işlevler açısından değerlendirme yapılan üç klinik çalışma mevcuttur.

Ergun ve arkadaşları tarafından isotretinoin tedavisi alan 48 hastanın dikkat, yürütücü işlevler ve duygudurum açısından değerlendirildiği bir çalışmada yürütücü işlevlerde bozulma görülmemiş, hatta birtakım yürütücü işlevlerde düzelme saptanmıştır (132). Tedavi süresince toplamda 16 hasta sinirlilik ve depresif bulgular tariflemiş olup bu hastalardan 11'inin yakınmaları tedavi sürecinde spontan gerilemiştir. Bir hasta tedavi bitiminde de devam eden sinirlilik hali tariflemekte iken, kalan 4 psikiyatrik yakınma tarifleyen hasta 3. ay vizitinden sonra takipten çıkmış ve bu hastalar nihai değerlendirmeye alınamamıştır. Hastaların tedavi sonunda bakılan depresyon ölçeklerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzelme olmakla

birlikte, bu durum takipten çıkan hastaların özellikleri detaylı olarak göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir. Ek olarak hastaların 3. ay psikometrik ölçümleri verilmemiş olup bu nedenle çalışmamız ve başka çalışmalarda bildirilen tedavinin ilk 3 ayında ÇDÖ puanlarında gözlenen yükselme trendi açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Duygudurum değişikliği olan hastaların 2'sinin geçmişe dair depresyon tanısının varlığı bildirilmiştir. Hiç bir hastanın psikiyatrik değerlendirmesinde klinik anlamlı duygudurum değişikliği veya depresyona rastlanmamıştır. Çalışmamızda da ÇDÖ skorları 19'un üzerine çıkan 6 hasta var olmakla birlikte klinik anlamlı depresyon bu olgularda tesbit edilmemiş, 6 hastadan 5'i artmış alınganlık gibi irritabilite bulguları tarif etmiştir (%83,3). Bu çalışmada da hastaların tedavinin ilk aylarında ortaya çıkan duygudurum değişiklikleri tarif etmeleri ve tedavi seyrinde bu bulguların artış göstermemiş olması bizim çalışmamızda da puanlarda özellikle ilk 3 ayda meydana gelen artışla paralellik göstermesi açısından ilgi çekici bulunmuştur. Ergun ve arkadaşlarının yürütücü işlevler ve dikkati değerlendirmek için kullandıkları nöropsikolojik test bataryası 1)Stroop testi, 2)Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi, 3)Weschler Erişkin Zeka Ölçeği alt testlerinden olan İleri ve Geri Sayı Dizisi Testi, 4)bu sayı dizisi testlerinin görsel analogu olan Görsel Bellek Dizisi Testi ve 5)Rakam Kodlama Testi'nden oluşmaktadır. Bu testlerden Stroop testi ve kontrollü kelime akıcılığı testi çalışmamızda da kullanılmış olup sayı dizisi testi olarak hem görsel-hem de işitsel uyarımı aynı anda değerlendiren Görsel-İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu kullanılmıştır. Psikomotor tarama hızı, görsel-motor koordinasyonu değerlendirmek için kullanılan Rakam Kodlama Testi yerine çalışmamızda İz Sürme Testi A ve B formları kullanılmıştır. Çalışma sonucunda Görsel Bellek Dizisi Testi sonuçlarında test öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik gözlenmemekle birlikte, kalan 4 testin tümünde düzelme izlenmiştir. Mevcut düzelmenin tekrarlayan uygulamaya bağlı öğrenme etkisi ile açıklanabileceği tartışılmıştır. Çalışmamızda test tekrarı ile oluşan öğrenme etkisini araştırma amacıyla aynı hastalık nedeniyle takipte olan benzer yaş grubundaki sistemik doksisisiklin tedavisi verilen hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda 3. ayda test tekrarı ile sonuçlarda anlamlı istatistiksel değişiklik izlenmezken, isotretinoin tedavi grubundaki testlerin tamamına yakını 0-3 ay arasında anlamlı istatistiksel düzelme

göstermiştir. Ek olarak 3.-6. aylar arasında Stroop 3 ve 4 testi ile İz Sürme Testi B formunda da düzelme saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda Stroop alt testlerinin tümünde değil sadece Stroop etkisini seçici olarak değerlendiren testlerde düzelme gelişmiştir. Bahsi geçen çalışma ile çalışmamız arasında hasta özellikleri ve tedavi protokolü açısından farklılıklar mevcuttur. Ergun ve arkadaşlarının çalışma grubunun yaş ortalaması çalışmamıza göre yüksek olup kadınlar için $22,6 \pm 4,3$, erkek hastalar için $19,3 \pm 3,9$ olarak bildirilmiştir. Mevcut çalışmada $0,5 \text{ mg/kg}$ şeklinde başlanıp 1. ayda 1 mg/kg 'a yükseltilen ve $130-150 \text{ mg/kg}$ kümülatif tedavi dozunun tamamlanması şeklinde sınırları çizilen standart tedavi protokolü uygulanmış olup çalışmamızda tedavi başlangıç dozu $0,3 \text{ mg/kg}$ olarak daha düşük şekilde belirlenmiş ve takip eden aylarda tedavi dozları hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmiştir. Tedavi sonlandırılması için kümülatif doz hesabı yerine hastalık şiddeti zemininde değerlendirme yapılmış, hastalık aktivitesinin baskılanması sonrasında hastalara 2-4 aylık idame tedavi verilmesi esas alınmıştır.

Ormerod ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları bir klinik araştırmada ise isotretinoinin özellikle görsel-uzamsal bellek üzerindeki etkisi bilgisayar aracılığıyla dokunmatik ekran üzerinden uygulanan nöropsikolojik testlerden oluşan CANTAB bataryası ile 17 hastada değerlendirilmiş, 16 hasta takibi tamamlamıştır. Çalışmaya 16 yaş ve üzeri hastalar alınmıştır. Hastaların Beck Depresyon Ölçeği ile yapılan depresyon değerlendirmelerinde tedavi öncesi $3,76 \pm 3,36$ olan skorlar tedavi esnasında $5,76 \pm 4,19$ olarak saptanmış olup bu artış eğilimine karşın aradaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Dozun depresyon ölçeği puanı üzerindeki etkisini karşılaştırmak için yapılan analizde daha yüksek tedavi dozlarının daha büyük değişiklikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Nöropsikolojik test bataryası kapsamında görsel hafızayı değerlendirmek için uygulanan 4 alt testin sonuçlarında alt testlerden birinde testin tamamlanma hızında artış kaydedilmiştir. Ek olarak hastaların kullandığı isotretinoin dozuyla, toplam test skoru, toplam hata sayısında azalma ve ilk denemede tamamlanan evre sayısındaki artış doğrudan ilişkili bulunmuştur. Bu doz bağımlı olduğu gösterilen etkinin testin tekrarlanmasına bağlı öğrenme etkisi ile açıklanamayacağı savunulmuştur. Ek olarak çalışmada kullanılan testler test tekrar-test açısından güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan testlerdir. Hastalara batarya uygulanma aralığı 3-4 ay şeklinde belirlenmiştir. Çalışmamızda da

benzer şekilde bireyin zamanla oluşan mental gelişiminin sonuçları etkilememesi amacıyla olgu bazında test bataryasının uygulanma aralığı 3 ay olarak belirlenmiş ve toplamda 6 ay gibi kısa bir süre içerisinde veriler toplanmıştır. Çalışma sonuçlarını değerlendirirken yazarlar öğrenme ve bellek işlevleri üzerinde isotretinoinin olumlu etkisinin sinaptik plastisite aracılığıyla olabileceğini savunmuşlardır. İnsanlarda, fare ve sıçanlardan farklı olarak, RA sinyal metabolizmasının suboptimal olabileceğini ve ek RA eklenmesi ile düzenlenebileceği hipotezini ortaya atmışlar, ileri yaş grubunda bu etkinin çok daha baskın olarak izlenebileceğini savunmuşlardır (133).

Üçüncü çalışma ise yine ülkemizden Deveci ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışma olup isotretinoin tedavisi alan hastalar yürütücü işlevler, bellek ve depresyon açısından değerlendirilmiş olup çalışmaya dahil edilen 52 hastanın 28'i takipten çıkmış, takibi tamamlayan 24 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların depresyon açısından değerlendirilmeleri için uygulanan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği- Depresyon ölçeği puanları tedavi öncesinde $4,12 \pm 2,02$ iken tedavinin 3. ayında $5,08 \pm 2,55$ olarak saptanmış, yükselme eğilimine karşın farklılık istatistiksel açıdan anlamlı boyuta ulaşmamıştır. Bu ılımlı artış Kaymak ve arkadaşlarının ve bizim çalışmamızda depresyon ölçeği puanlarımızda ilk 3 ayda izlenen artışla da paralellik göstermektedir. Hastalara uygulanan nöropsikolojik test bataryası 1) Stroop Testi, 2) Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi, 3) İz Sürme Testi, 4) Sayı Dizisi Testi, 5) Rey İşitsel Sözel Bellek Testi ve 6) İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi'nden oluşmaktadır. Değerlendirmeler tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında olmak üzere toplam iki kere yapılmıştır. Hastaların Sayı Dizi Testi-ileri, İz Sürme Testi A ve B Formu süreleri, Stroop testi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı düzelme ortaya çıkmış olup Rey İşitsel Sözel Bellek Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, Sayı Dizi Testi-geri ve Kontrollü Kelime Akıcılığı Testinde istatistiksel açıdan anlamlı düzelme olmamıştır (134). Çalışmada sonuçlar dikkat ve yürütücü işlevlerde isotretinoin tedavisi ile düzelme geliştiği, bellek ve öğrenme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmediği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda nöropsikolojik test bataryasını oluşturan 4 testin hepsinin (GİSD-B testi, Stroop TBAG formu, İST A ve B formu, Kontrollü Kelime Akıcılığı Testi ve Kategori Adlandırma Testi) Türk toplumuna standardizasyonu, geçerlilik ve

güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (57). Mevcut testlerin klinik psikolojide tanı koymada olduğu kadar hastalığın seyri ve tedavi etkinliğini değerlendirmede de yeri var olup test tekrar-test güvenilirlik çalışmaları da yapılmıştır. Çalışmamızda GİSD-B formunda değerlendirmeye alınan 4 puanın (görsel, sözel, işitsel, duyu-içi kaynaşım) 4'ünde de istatistiksel anlamlı yükselme saptanmıştır. Yanısıra temel olarak orbitofrontal korteks aktivitesine bağımlı olan seçici dikkat ve dikkat dağıtan uyaranları filtrelemeyi değerlendiren Stroop etkisinin ölçüldüğü Stroop-3,4,5 testlerinde performans artışına işaret eder şekilde Stroop sürelerinde azalma saptanmış, sadece test tekniğinin öğretildiği, okuma hızını değerlendiren Stroop-1 ve 2 süreleri sabit kalmıştır. İz sürme testi A ve B formunun süre puanlarında düzelme izlenmiştir. Kelime akıcılığı testinde “K” ve “A” kelime sayılarında istatistiksel açıdan anlamlı artış izlenmiştir. Testlerin tamamına yakınında izlenen tutarlı düzelme adölesan yaş grubunda isotretinoinin merkezi sinir sisteminde depresyonun açıklamasında kullanılan mekanizmaların dışında alternatif yollarla nöromodülasyona ve/veya sinaptik plastisiteye neden olabileceğini desteklemektedir. Yine burada süreç içerisinde gözlenen ilginç bir bulgu bu düzelmelerin testlerin büyük bir kısmında özellikle tedavi öncesi-3. ay arasında belirgin olup 3. aydan sonra sonuçların stabil kalma eğilimi göstermesidir. Çalışmamızda psikometrik ve nöropsikolojik test sonuçlarının kız ve erkeklerde kıyaslanması sonucunda hiçbir testte istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ve isotretinoinin merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin cinsiyetten bağımsız olduğu düşünülmüştür.

Beyin dokusunun matürasyonu insana dair en etkileyici süreçlerden biri olup kendini yenileme ve farklılaşma kapasitesi ilk 20 yılda belirginken ömür boyu ivmesi azalmış bir şekilde devam etmektedir. Gelişimsel olarak adölesan dönemde merkezi sinir sisteminin akış şeması erişkin dönem ve çocukluk döneminden farklıdır. Bu dönemde erişkinliğe hazırlanan beyinde özellikle limbik sistem ve prefrontal korteks yapılarında dinamik değişiklikler izlenmektedir. Prefrontal korteksin diğer korteks yapılarına göre matürasyonu daha geç tamamlanmakta olup ileri adölesan döneme uzamaktadır. Bu seyir insanda filogenetik olarak yeni olan kısmın daha geç matüre olması ve bu sayede daha önce matürasyon gelişen yapılardaki bilginin entegrasyonunun sağlanması şeklinde yorumlanabilir. Adölesan dönemde prefrontal korteks boyutunda küçülme gibi makroskobik değişikliklere hücresel düzeyde olan

bir yeniden düzenlenme ile prefrontal kortekse bağımlı olan görevlerde performans artışı eşlik etmektedir. Adölesan dönemde merkezi sinir sisteminde izlenen değişikliklerle ilgili cevabı net olmayan bir soru bu değişikliklerin insanlarda doğrudan puberte döneminde yükselen hormon düzeylerine mi veya hormonlardan bağımsız olarak kronolojik yaşa bağlı mı geliştiğidir. Mevcut dönem risk alma davranışında artış, dürtü kontrolünde bozulmanın yanısıra genetik yatkınlığı bulunan bireylerde duygudurum bozuklukları ve madde bağımlılığı gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların ortaya çıkışı açısından artmış duyarlılıkla karakterli olup bu dönemde nörojenik sistemi etkileyen bir uyarana maruziyetin ilerleyen yaşlarda olumsuz etkisini giderek güçlendirebileceği öne sürülebilir. Adölesan dönemde gelişimi geç tamamlanan bir yapı olan prefrontal korteksin önemli işlevlerinden biri yürütücü fonksiyonlardır. Yürütücü fonksiyonların geç adölesan dönemde kazanımı ile birey risk alma davranışından ve dürtüsellikten uzaklaşır ve erişkinliğe hazır şekilde duruma uygun karar alma esnekliğini geliştirir (55, 135).

Çalışmamızda da yaş grubunun 12-18 yaş ile kısıtlanmış olması daha önceki çalışmalardan farklı olarak, merkezi sinir sistemi değişiklikleri açısından daha dinamik olan bir dönemde olası ilaç etkisini değerlendirme fırsatını beraberinde getirmiştir. Nitekim bizim yaş grubumuzun diğer çalışmalara göre daha genç oluşu, tam adölesan dönemi karşılaması ve diğer yaş gruplarının sonuçlarıyla paralellik göstermesi bu çalışmaların sonuçlarını da destekleyerek literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

Retinoik asitler insan genomunun 1/6'sının transkripsiyonunun kontrolünde rol oynamaktadırlar. Farklı dokular üzerindeki etkilerini ön planda hücre nükleusunda yer alan reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonu aracılığıyla göstermektedirler. İzotretinoinin retinoid A reseptörlerine (RAR) bağlanma affinitesi diğer retinoidlere göre çok daha düşük olup etkilerinin büyük çoğunluğu ATRA'ya izomerizasyon ile gerçekleşmektedir. Hücre içerisinde ATRA Selüler Retinoik Asit Bağlayıcı Proteine (SRABP) bağlanır ve bu yolla nükleusa geçişi sağlanır. Nükleusta RAR ve Retinoid X Reseptör (RXR) heterodimerik kompleksler oluşturarak farklı hedef genler üzerinde yerleşen Retinoik Asit *Response* (Cevap) Elementlerine (RARE) bağlanır. ATRA'nın RAR'a bağlanması ile RARE bulunduran hedef genlerde transkripsiyon gelişir.

Hücre nükleusunda gen transkripsiyonu doğrudan etkileyen RARE bağımlı klasik yolak dışında RA'nın farklı in vitro çalışmalarda non-genomik olarak da farklı hücre serileri üzerinde değişken etkilerle hücre sağkalımı, dendritik uzama ve promoter bölgesinde RARE bulundurmeyen genlerde transkripsiyon artışına neden olduğu saptanmıştır. Non-genomik RA işlevleri iyi anlaşılmamış olup bazı sistemler için RAR gereksinimi mevcutken bir grup işlev de RA-RAR etkileşimi olmaksızın ortaya çıkmaktadır (54).

Retinoik asitler kan beyin bariyerini geçmekte olup erişkin beyinde retinoik asit sinyal yolağı için gerekli olan metabolik enzimler, bağlayıcı proteinler ve nükleer reseptörler de gösterilmiştir (136). Bahsedilen elemanlar içerisinde bir bağlayıcı protein olan selüler retinoik asit bağlayıcı protein-1 (SRBP-1) özgül olarak erişkin hipokampusu, meninksler, amigdala ve olfaktör çıkıntıda gösterilmiştir. SRBP-1'in ATRA'nın inaktif metaboliti olan 4-oxo-retinoik asite yıkımını tetikleyerek hipokampus ve olfaktör çıkıntıyı ATRA toksisitesine karşı koruyucu rol üstlendiği düşünülmektedir (137). Nükleer reseptörlerden RAR ekspresyon paterni erişkin beyinde miktar ve nitelik olarak gelişmekte olan beyin ve neonatal beyinden farklıdır. Bu durum embriyonik beyin üzerindeki yıkıcı etkisi ile tezat olarak senil beyin dokusunda retinoik asitin bilişsel işlevler üzerindeki düzeltici etkisini ve RA'nın merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinin olgunlaşma düzeyine göre değişkenlik göstermesini de kısmi olarak açıklayabilir. Merkezi sinir sisteminde gösterilen retinoik asit yolağı elemanları önemli olmakla birlikte isotretinoinin yapılan çalışmalarda bütün etkilerinin gen transkripsiyonu aracılığıyla olmadığı, bu klasik yolak dışında farklı etki mekanizmalarının da henüz tam bilinmeyen oranlarda çeşitli etkilerin oluşumunda rol oynadığına dair çalışmalar devam etmektedir (39).

İsotretinoinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin mekanizması günümüzde temel olarak hipervitaminoz A etkisi ile açıklanmaktadır ve bu açıdan bakıldığında klasik yan etkiler ile benzer şekilde farklı retinoik asit türevleri de merkezi sinir sistemi üzerinde etki oluşturabilir. İkinci jenerasyon bir retinoid olan asitretin için de FDA'nın psikiyatrik yan etkiler açısından dikkatli izlem yönünde bir uyarı notu mevcuttur. Buna karşın etretinat ve asitretin ile benign kafa içi basınç artışı sık gözlenmekte iken psikiyatrik yan etkiler isotretinoine kıyasla çok daha düşük oranda bildirilmiş olup, bu güne kadar bilginiz dahilinde asitretinin olası

psikiyatrik yan etkilerine yönelik yürütölmüş bir klinik araştırma bulunmamaktadır. Literatürde az sayıda olgu raporunda psikiyatrik yan etkiler tariflenmiştir. Asitretin ilişkili depresyonun bildirildiğı bir olgu raporunda depresif belirtilerin tedavi kesimi ile düzelmesi, yeniden tedavi başlanması ile tekrarlaması mevcut durumun ilaç ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir (138). Buna karşın 2011 yılında yapılan bir derlemede asitretin hakkında yapılan psikiyatrik yan etkilere ilişkin ikazın bilimsel bir temelinin olmayabileceğı, tamamen bir sınıf etkisi ile isotretinoin ile paylaşılmış olduğu öne sürölerek eklenmiş olabileceğı tartışılmıştır (139).

Diğer sistemik retinoidlerden daha baskın şekilde merkezi sinir sisteminde etkilenime neden olduğu gözlemi üzerinde durulursa, isotretinoinin merkezi sinir sistemi üzerine etkisi açısından henüz tam keşfedilememiş olan mekanizma haritasında yol almak için diğer sistemik retinoidlere göre etkisinin daha güçlü olarak izlendiğı sebositlere olan etkisi üzerinden iz sürmek çok da yanlış olmayabilir. Diğer non aromatik retinoidlere (tretinoin, alitretinoin) göre sebositlere karşı üstün olan baskılayıcı etkinliğın açıklaması yarı ömrü daha uzun olan 13-cis-RA kullanımı ile retinoid inaktivasyonunun daha geç başlaması ve hücre içi ATRA konsantrasyonunun kontrollü şekilde daha uzun süre yüksek kalması olabilir. Sebosit kültürlerinin ATRA ile inkübasyonunda SRABP-2 düzeyinde hızlı bir yükselmeyi takiben hücre içi serbest ATRA konsantrasyonunda hızlı bir düşme izlenmektedir (140). İkinci nesil retinoidler olan asitretin ve etretinat ise uzun yarı ömürleri ve lipofilik yapılarına karşın yapılan çalışmalarda insanlarda sebum üretimi üzerine etkili bulunmamıştır ve isotretinoinin sebosit biyolojisi üzerine etki mekanizmasının aydınlatılması sayesinde bu ayrıma ışık tutulabileceğı düşünölmüştür (141). İsoetretinoinin sebase gland aktivitesi ve sebosit apoptozu üzerine etki mekanizmasının araştırıldığı 2008 yılında yapılan bir çalıştırmada nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin (lipokalin-2) çok güçlü bir etkiyle sebosit apoptozundan sorumlu olduğu saptanmıştır (142).

Lipokalin-2 (LK-2) lipokalin ailesinin bir üyesi olup lipokalinler steroid, bilin, retinoid ve lipidler gibi lipofilik moleküllerin hücreye transferinde rol oynayan ve hücre yüzeyindeki özgül reseptörlerine bağlanarak etki oluşturan küçük, çözünebilir proteinlerdir. LK-2'nin işlevleri arasında en iyi tariflenmiş olan antimikrobiyal aktivitesidir. Sinir sistemi patofizyolojisindeki yeri net olarak

bilinmemekle birlikte hücre ölümü, sağ kalımı, farklılaşması ve morfolojisinde düzenleyici faktör olarak yer aldığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda nöroprotektif etkileri izlenirken diğerlerinde sinir hücrelerine zararlı etkileri belirtilmiştir. Koroid pleksus endotel hücreleri, beyni besleyen kapillerlerin endoteli, aktive astrositler, aktive glial hücreler, nöronlar gibi çok sayıda hücrede üretilen lipokalin-2'nin bağlandığı hücre yüzey reseptörleri farelerin merkezi sinir sisteminde sadece nöronlarda gösterilmiş olup LK-2'nin bilişsel işlevler, depresyon, anksiyete ile ilişkisi hayvan çalışmalarında gözlenmiştir (143). Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise LK-2'nin erişkinde hipokampal nöroenezin kontrolünde anahtar rol oynadığı gösterilmiş olup, erişkin nöral kök hücrelerinde hücre siklus ilerlemesi, ölüm, kendini yenileme, çoğalma ve farklılaşma gibi çoklu süreçler aracılığıyla hipokampal işlevleri etkilediği bildirilmiştir (144). Ayrıca sinaptik plastisite üzerinde değişken etkileri bildirilmektedir. LK-2 aracılığıyla uyarılabilecek çok yönlü bir etki spektrumu yoğun olarak araştırılmakta olup, LK-2 isotretinoinin merkezi sinir sistemindeki değişken etkilerine aracılık ediyor olabilir.

Melnik tarafından ilk kez 2010 yılında ortaya atılan ve yapılan çalışmalarla 2017 yılında dolaylı olarak desteklenmesi üzerine güçlendirilerek yeniden yayınlanan hipotez isotretinoinin hem farmakolojik etki hem de teratojenite dahil bütün yan etkilerinin apoptoz ile açıklanabileceğidir (35, 39). İsoetretinoinin apoptozu ön planda pro-apoptotik proteinler ile ilişkilendirilmiştir. Bahsi geçen ölüm sinyal yolları arasında FoxO proteinleri, tümör nekroz faktörü ilişkili apoptoz indükleyen ligand (TRAIL), LK-2 ve insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP3) yer alıyor olup bu yollara duyarlılığı arttıran gen polimorfizmleri veya mutasyonların varlığının isotretinoin ilişkili yan etkilerin gelişimi açısından bireyler arası değişken oranda duyarlılık oluşturabileceği tartışılmıştır. Hatta gelecekte hastalara tedavi başlanması öncesinde yapılacak gen polimorfizmi taramaları ile apoptotik sinyal yolağına artmış duyarlılığı olan hasta gruplarının ayırt edilebileceği öne sürülmektedir.

Merkezi sinir sistemi biyolojisi üzerinde 13-cis-retinoik asitin etkilerine yönelik yapılacak moleküler çalışmalar klinik araştırmalardan elde edilen yürütücü işlevler, dikkat ve bellek işlevleri üzerine olumlu etkinin mekanizmasına ışık tutabilir. Mekanizma ilişkisi aydınlatılana kadar elimizdeki verilerle yapılabilecek

olan yorum 13-cis-RA tedavisinin terapötik dozlarda adölesan yaş grubunda yürütücü işlevler ve bellek üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı yönündedir.

Çalışmamızda adölesan yaş grubunda isotretinoin tedavisi ile depresyon ölçeği puanlarında bir miktar yükselme saptanmasına karşın, bu yükselme klinik depresyon tanısına götürecek şiddete ulaşmamıştır. Diğer taraftan dikkat, bellek ve yürütücü işlevler için yapılan kognitif değerlendirmelerde bozulma olmamış, hatta performans artışı tesbit edilmiştir. Çalışmamız verileri ve literatürde sınırlı sayıda mevcut olan diğer çalışma verileri göz önüne alındığında retinoik asitin son derece karmaşık olduğunu göz ardı edemeyeceğimiz merkezi sinir sistemi etkilerinin anlaşılabilmesi için çok daha kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalara ihtiyaç duyduğumuz açıkça görülmektedir. Mevcut veriler terapötik etkinliği çok yüksek olan ve çok yaygın kullanılan retinoidlerin etki ve yan etki potansiyelleri konusunda halen sadece bir öngörü oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. İstretinoin tedavi grubunda 38 hasta ve kontrol grubunda 17 hasta nöropsikolojik testler ve psikometrik ölçümler ile tedavi süreçlerinde duygudurum ve bilişsel işlevlerdeki değişikliklerin tesbit edilmesi amacıyla değerlendirildi.
2. En az ardışık 2 ölçümü tamamlayan ve istatistiksel analize alınan 55 hasta için, istretinoin tedavi grubunda yaş ortalaması 16.2 ± 1.2 ; kontrol grubunun yaş ortalaması 15.9 ± 1.4 olup her 2 grubun yaş ortalaması benzerdi ($p=0,483$).
3. En az ardışık 2 ölçümü tamamlayan ve istatistiksel analize alınan 55 hasta hastanın kız/erkek oranı 36/19 (%65.5/%34,5) idi. Kızların yaş ortalaması 16.2 ± 1.3 ; erkeklerin yaş ortalaması 15.8 ± 1.2 olup istatistiksel açıdan benzer bulundu.
4. İstretinoin tedavi grubunda mg/kg olarak alınan doz 3.ayda ortalama 39.9 ± 9.8 ; ortalama doz 41.2 (18.7-65.0 aralığında); 6.ayda ise ortalama 91.5 ± 23.8 ; ortalama doz 97.1 (37.5-140.0 aralığında) idi.
5. İstretinoin tedavi grubundaki hastalarda anksiyeteyi değerlendiren psikometrik ölçümlerde tedavi öncesi ile 6. ay arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
6. İstretinoin tedavi grubunda ÇDÖ puanı ortalaması tedavinin 3. ayında tedavi öncesine göre bir miktar artış göstermekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.065$). Tedavinin 6. ayında ise 3. aya göre minimal bir artış meydana geldiği ve bu artışın tedavi öncesi ile 6. ay arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı hale getirdiği görüldü.
7. İstretinoin kullanan hastalarda depresyon ölçeği puanlarının yükselme trendinin özellikle ilk 3 ayda belirgin olduğu, tedavi sürdürülmesine rağmen puanlardaki artışların belirgin düzeyde olmadığı görüldü.

8. Kontrol grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre ÇDÖ puanlarında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı.
9. İsoetretinoin tedavi grubunda ÇDÖ kesim değeri olan 19 üzerinde puanı olan hasta sayısı tedavi öncesinde 2 iken, 3. ayda bu sayı 5'e, 6. ayda ise 6'ya yükseldi; ancak hastaların hiçbirinde klinik açıdan anlamlı depresyon tesbit edilmedi ve tedavilerine sorunsuz devam edildi.
10. Depresyon skoru kesim değerinin üzerinde olan veya depresyon skoru kesim değerinin altında olmasına karşın 5 puanın üzerinde artış gösteren hastaların %36,3'ünde kişisel/ailesel psikiyatrik hastalık öyküsü (özellikle DEHB) tesbit edildi. Bu çarpıcı bulgu isotretinoin tedavisi başlanacak hastalarda tedavi öncesi kişisel/ailesel psikiyatrik hastalık varlığının ayrıntılı olarak sorgulanmasının önemini ortaya koyan önemli bir gösterge olarak kabul edildi.
11. Kişinin özgeçmişi veya soygeçmişinde psikiyatrik hastalık açısından özellik bulunması tedavi için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak bu özelliklere sahip hastaların yakın takip altında tutulması gerekmektedir.
12. Çalışmamızda 4 hasta çalışmaya seçim aşamasında, 2 hasta ilk testler sonrasında, bir hasta da takipler sırasında DEHB tanısı aldı. Bu bulgu, adölesan dönemde DEHB sıklığını vurgulamaktaydı.
13. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun depresyon komorbiditesi bulunmaktadır. Adölesan olgularda tedaviye başlamadan önce tanı almamış, hasta ve ailesinin farkındalığının olmadığı DEHB olgularını tanımak ve gereksinim halinde çocuk ve ergen psikiyatrisi bölümünden destek almak, tedavi seyrinde oluşabilecek depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi komplikasyonlar açısından koruyucu olacaktır. Bu amaca yönelik dermatologlar için önemli bir ipucu yaşam boyu okul başarısının sorgulanmasıdır.
14. Çalışmamızda ÇDÖ skoru 19'un üzerine çıkan 7 hastadan 4'ü aralıklı ve hafif düzeyde baş ağrısı tariflemiş olup diğer hastalarda kayda değer düzeyde baş ağrısı tesbit edilmemiştir.

15. ÇDÖ puanı 19'un üzerinde bulunan 2 olgu uykusunda eskiye nazaran artış tarifledi. Yapılan değerlendirmelerinde ek psikiyatrik bulgu saptanmadı. İsoetretinoin tedavileri sürdürüldü. Bir hastanın ise tedavinin ilk bir ayı içerisinde yine uykuda artış şeklinde uyku bozukluğu gelişti, hasta tedaviyi kendi isteğiyle sonlandırdı.
16. Bilişsel işlevlerden bellek sığası ve dikkati değerlendiren GİSD-B testinde değerlendirmeye alınan 4 puanın 4'ünde de isotretinoin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı artış izlendi.
17. Bilişsel işlevlerden orbitofrontal korteks aktivitesine bağımlı olan seçici dikkat ve dikkat dağıtan uyaranları filtrelemeyi değerlendiren Stroop testlerinden "Stroop etkisinin" ölçüldüğü Stroop 3,4,5 sürelerinde isotretinoin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre iyi yönde anlamlı performans artışı saptandı.
18. İsoetretinoin tedavisi alan hastalarda olumlu yöndeki değişiklikler psikometrik değerlendirmelerde olduğu gibi özellikle 3. ay değerlendirmelerinde belirgin olup testlerin büyük kısmı 3. aydan sonra nisbeten sabit kalma eğilimi gösterdi.
19. Kontrol grubunda nöropsikolojik testlerin hiçbirinde tedavi sonunda tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik izlenmedi.
20. Çalışmamızda literatürde var olan isotretinoinin bilişsel işlevler üzerine etkisini değerlendiren diğer çalışmalardan farklı olarak 12-18 yaş aralığı değerlendirmeye alındı, ancak bilişsel işlevler açısından elde edilen bulgular diğer yaş gruplarını içeren çalışmalarla paralellik gösterdi.
21. Adölesan yaş grubunda çocuk depresyon ölçeği puanlarında 0-6. ay arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme saptanmasına karşın, yürütücü işlevler ve bellek sığasında bu değişiklik ile gözlenmesi beklenen bozulma tesbit edilmedi. Hatta çocuk depresyon ölçeği skorlarında artışa karşın nöropsikolojik test performansını değerlendiren testlerin tamamına yakınında artış olması isotretinoin ilişkili psikiyatrik yan etkiler için öne sürülen mekanizmalar olan hipokampal nörojenizde azalma ve monoaminerjik sistemlerde etkilenme dışında öğrenme ve

bellek işlevlerine etki eden sinaptik plastisite ve/veya nöromodülasyon gibi alternatif bir mekanizmanın da isotretinoin aracılığıyla uyarılıyor olduğunu düşündürdü.



ÖZET

ADÖLESAN DÖNEM AKNE VULGARİS OLGULARINDA 13-CİS-RETİNOİK ASİT (İSOTRETİNOİN) TEDAVİSİNİN DUYGUDURUM VE BİLİŞSEL İŞLEVLERE ETKİSİ

Amaç: İsoetretinoinin çok şiddetli akne vulgaris olgularının yanısıra daha hafif şiddetli olgularda da kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İsoetretinoinin matür merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, hipokampus ve prefrontal korteksin retinoik asit etkilerine duyarlı olduğu gösterilmiştir. Duygudurum düzenlenmesindeki önemli rollerine ek olarak bu beyin bölgeleri çeşitli bilişsel işlevlerden sorumludur. Bu durum isotretinoinin bu işlevlere bağımlı olan öğrenme ve bellek üzerine etkisinin olup olmadığı sorusunu akıllara getirmiştir. Akne vulgaris tanısıyla isotretinoin tedavisi en sık adölesan dönemde kullanılmaktadır. Bu dönem erişkinliğe hazırlanan beyin dokusunda da dinamik değişiklikler ile karakterlidir. Bu nedenle öğrenme ve bellek işlevlerine yüksek düzeyde ihtiyaç duyulan adölesan dönemde isotretinoininin bu işlevler üzerine etkisinin aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda adölesan dönem olgularda isotretinoin tedavisine bağılı bilişsel işlevlerde (yürütücü fonksiyonlar, dikkat, bellek) gelişebilecek değişiklikler ile bu değişikliklerle ilişkilendirilebilecek duygudurum etkilenimlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Adölesan yaş grubunda 55 akne vulgaris hastası isotretinoin (n=38) ve sistemik antibiyotik (n=17) gruplarına dahil edildi. Nöropsikolojik test bataryası ve psikometrik ölçümler ile tedavi öncesinde ve tedavi süresince 3 aylık aralıklarla bilişsel ve duygudurum değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: İki grup arasında cinsiyet dağılımı, yaş ve akne şiddeti açısından farklılık bulunmamaktaydı. İsoetretinoin tedavi grubunda Görsel-İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu puanlarının tümü, Stroop TBAG formunda Stroop 3,4,5 alt testleri, İz Sürme Testi A ve B formu süresi, Kontrollü Kelime Akıcılığı Testlerinde performans artışı kaydedildi. Kontrol grubunda test sonuçları stabil seyretti. İsoetretinoin tedavi grubunda Durumluluk-Sürekli Kaygı Ölçeği puanlarında tedavi ile değişiklik izlenmezken ‘Çocuk Depresyon Ölçeği’ puanlarında 6. ayda tedavi öncesine göre

artış izlendi. Hastaların hiçbirisi psikiyatrik muayene ile depresyon tanısını karşılamadı ve tedavi sonlandırılmasına gereksinim görülmedi.

Sonuçlar: Adölesan yaş grubunda isotretinoin tedavisi depresyon ölçeği puanlarında bir miktar yükselmeye neden olmakla birlikte, klinik depresyon tanısına götürecek bulgular saptanmamış; diğer taraftan dikkat, bellek ve yürütücü işlevleri kapsayan bilişsel değerlendirmelerde bozulma olmayıp hatta performans artışları saptanmıştır. Bu bulgular literatürde halen mevcut olan az miktarda veriye katkı sağlayacak olup henüz çok bilinmeyenli bir bilmece olan isotretinoinin merkezi sinir sistemi etkilerinin çok yönlü klinik ve laboratuvar çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini de ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, isotretinoin, yan etkiler, bilişsel işlevler, depresyon

ABSTRACT

EFFECTS OF ISOTRETINOIN TREATMENT ON AFFECTIVE AND COGNITIVE FUNCTIONS IN ADOLESCENT ACNE VULGARIS PATIENTS

Objectives: Isotretinoin indications for acne vulgaris patients are getting wider including not only severe nodulocystic but also milder cases. The results of previous studies showed that hippocampus and prefrontal cortex are vulnerable to retinoic acid side effects. These brain parts are involved in mood regulation as well as coordinating multiple cognitive functions. Thus the question arises, “Aside from the psychiatric side effects, does isotretinoin have an effect on learning and memory?”. “Adolescence” is a critical period with dynamic alterations in many central nervous system functions and isotretinoin as being most commonly used in this period arouse special concerns about its effects on executive functions, attention and memory. The purpose of this study is to evaluate the impacts of isotretinoin on these functions in adolescent acne vulgaris patients with an additional work up for psychiatric side effects.

Materials and Methods: Fiftyfive adolescent acne vulgaris patients were assigned to either isotretinoin (n=38) or systemic antibiotic treatment (n=17) groups. The neuropsychologic test battery and psychometric tests are performed before treatment and during treatment with 3 months intervals in order to evaluate cognitive and affective changes during treatment.

Results: Gender distribution, age and acne severity did not differ between the two groups. All of the scores in Visual-Aural Digit Span Form B, performance in Stroop 3,4,5 tests, Trail Making Test A and B form and Controlled Oral Word Association Tests were improved in the isotretinoin group. All of the neuropsychological test results remain stable in the control group. State-Trait Anxiety Inventory results did not differ between different time points for isotretinoin group. Children Depression Scale scores showed an increase at 6th months control compared to baseline for isotretinoin group but none of the patients were evaluated to

be depressive with clinical psychiatric examination and no treatment cessation was found to be necessary.

Conclusions: In our study, in the isotretinoin group despite the increase in Children Depression Scale scores, none of the patients fulfilled clinical depression criteria after psychiatric evaluation. Consistent with other studies in the literature performed on young adult patients, improvement for executive functions, attention and memory was observed in the adolescent age group using isotretinoin. This study contributes to the limited scientific data about isotretinoin's central nervous system effects and points out to the need for multifaceted clinical and laboratory studies in order to enlighten an unknown enigma.

Key Words: Acne vulgaris, isotretinoin, side effects, cognitive functions, depression

KAYNAKLAR

1. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. The British journal of dermatology. 2013;168(3):474-85.
2. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. The Journal of investigative dermatology. 2011;131(2):363-70.
3. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2016;30(8):1261-8.
4. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2015;29 Suppl 5:1-7.
5. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. The Journal of clinical psychiatry. 2012;73(1):37-50.
6. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. World journal of psychiatry. 2015;5(2):222-7.
7. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. Annals of general psychiatry. 2009;8:2.
8. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. The American journal of psychiatry. 2005;162(5):983-91.

9. O'Reilly K, Bailey SJ, Lane MA. Retinoid-mediated regulation of mood: possible cellular mechanisms. *Experimental biology and medicine*. 2008;233(3):251-8.
10. Crandall J, Sakai Y, Zhang J, Koul O, Mineur Y, Crusio WE, et al. 13-cis-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(14):5111-6.
11. McCaffery P, Zhang J, Crandall JE. Retinoic acid signaling and function in the adult hippocampus. *Journal of neurobiology*. 2006;66(7):780-91.
12. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
13. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*. 2003;206(1):7-10.
14. Khunger N, Kumar C. A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne? *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2012;78(3):335-41.
15. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(1):40-4.
16. Preneau S, Dreno B. Female acne - a different subtype of teenager acne? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012;26(3):277-82.
17. Han XD, Oon HH, Goh CL. Epidemiology of post-adolescence acne and adolescence acne in Singapore: a 10-year retrospective and comparative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2016;30(10):1790-3.
18. Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology*. 1998;196(1):95-7.

19. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*. 2006;118(3):1188-99.
20. De Berker D. Dermatology. In: Bologna JL, editor. *Dermatology. Biology of Hair and Nails*. 3rd ed 2012.
21. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *The Journal of investigative dermatology*. 2002;119(5):992-1007.
22. Gomez EC. Differential effect of 13-cis-retinoic acid and an aromatic retinoid (Ro 10-9359) on the sebaceous glands of the hamster flank organ. *The Journal of investigative dermatology*. 1981;76(1):68-9.
23. Zouboulis CC, Korge BP, Mischke D, Orfanos CE. Altered proliferation, synthetic activity, and differentiation of cultured human sebocytes in the absence of vitamin A and their modulation by synthetic retinoids. *The Journal of investigative dermatology*. 1993;101(4):628-33.
24. Doran TI, Shapiro SS. Retinoid effects on sebocyte proliferation. *Methods in enzymology*. 1990;190:334-8.
25. Fleming A. ON THE ETIOLOGY OF ACNE VULGARIS AND ITS TREATMENT BY VACCINES. *The Lancet*. 1909;173(4467):1035-8.
26. Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *The British journal of dermatology*. 1988;118(2):203-8.
27. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *The British journal of dermatology*. 2011;165(3):474-85.
28. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2014;28(3):271-8.

29. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2010;24(8):953-7.
30. Shaheen B, Gonzalez M. Acne sans P. acnes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2013;27(1):1-10.
31. Revol O, Milliez N, Gerard D. Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for better care. *The British journal of dermatology*. 2015;172 Suppl 1:52-8.
32. Mulder MM, Sigurdsson V, van Zuuren EJ, Klaassen EJ, Faber JA, de Wit JB, et al. Psychosocial impact of acne vulgaris. evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state. *Dermatology*. 2001;203(2):124-30.
33. Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatology and therapy*. 2016;6(4):555-78.
34. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Current opinion in pediatrics*. 2017.
35. Melnik BC. FoxO1 - the key for the pathogenesis and therapy of acne? *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2010;8(2):105-14.
36. Plewig G, Dressel H, Pflieger M, Michelsen S, Kligman AM. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2004;2(1):31-45.
37. Thielen AM, Saurat JH. *Dermatology*. 3rd ed. Bologna JL, editor2012. 2089 p.
38. David M, Hodak E, Lowe NJ. Adverse effects of retinoids. *Medical toxicology and adverse drug experience*. 1988;3(4):273-88.

39. Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta dermatovenereologica*. 2017;97(2):173-81.
40. Del Rosso JQ. Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2013;12(6):626-31.
41. Goulding EH, Pratt RM. Isotretinoin teratogenicity in mouse whole embryo culture. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 1986;6(2):99-112.
42. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *The New England journal of medicine*. 1985;313(14):837-41.
43. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2008;27(3):197-206.
44. Vu-Dac N, Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Kosykh V, Kooistra T, et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. Contribution to the hypertriglyceridemic action of retinoids. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(3):625-32.
45. Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E. Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patients. *Psychological reports*. 2006;99(3):897-906.
46. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *International journal of dermatology*. 2009;48(1):41-6.
47. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *The Journal of dermatological treatment*. 2004;15(3):153-7.

48. Suarez B, Serrano A, Cova Y, Baptista T. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World journal of psychiatry*. 2016;6(1):136-42.
49. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Archives of dermatology*. 2005;141(5):557-60.
50. Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough B, Hanig JP, Berry KJ. Chronic oral treatment with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) or all-trans-retinoic acid does not alter depression-like behaviors in rats. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 2005;87(2):451-9.
51. O'Reilly KC, Shumake J, Gonzalez-Lima F, Lane MA, Bailey SJ. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid increases depression-related behavior in mice. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1919-27.
52. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(4):515-9.
53. Szutowicz A, Bielarczyk H, Jankowska-Kulawy A, Ronowska A, Pawelczyk T. Retinoic acid as a therapeutic option in Alzheimer's disease: a focus on cholinergic restoration. *Expert review of neurotherapeutics*. 2015;15(3):239-49.
54. Luo T, Wagner E, Drager UC. Integrating retinoic acid signaling with brain function. *Developmental psychology*. 2009;45(1):139-50.
55. Crews F, He J, Hodge C. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2007;86(2):189-99.
56. Sakai Y, Crandall JE, Brodsky J, McCaffery P. 13-cis Retinoic acid (accutane) suppresses hippocampal cell survival in mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1021:436-40.

57. Karakaş S. ER, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32 Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı; İstanbul: Türk Nöroloji Dergisi ve Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Ufuk Mat; 1996.
58. Tan JK, Jones E, Allen E, Pripotnev S, Raza A, Wolfe B. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(5):754-61.
59. Karakaş S, Yalın A. Görsel İşitsel Sayı Dizileri B formunun 13-54 yaş grubu üzerindeki standardizasyon çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1995;10(34):20-31.
60. Karakas S, Yalin A, Irak M, Erzengin OU. Digit span changes from puberty to old age under different levels of education. *Developmental neuropsychology*. 2002;22(2):423-53.
61. Kılıç B.G. KAİ, Irak M.. Stroop Testi TBAG Formunun 6-11 yaş grubu çocuklarda standardizasyon çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2002;9:86-99.
62. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*. 1991;109(2):163-203.
63. Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological bulletin*. 1984;95(1):3-28.
64. Milham MP, Banich MT, Barad V. Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Brain research Cognitive brain research*. 2003;17(2):212-22.
65. Şahin-Aközel A., Irak M, Altınoğlu-Dikmeer İ, Erol N, Akçakın M. İlköğretim çağı çocuklarında kullanılan yönetici işlev testlerinden İz Sürme Testi'nin norm değerlerinin belirlenmesi ve güvenilirlik çalışması. 14 Ulusal Psikoloji Kongresi; Ankara:2006.

66. Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*. 2005;43(13):1878-86.
67. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 1968;6(1):53-60.
68. Öktem Ö. Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1994;9(33):33-44.
69. Altınoğlu-Dikmeer İ, Irak, M., Şahin-Aközel, A., Erol, N., Akçakın, M. . İlköğretim çağı çocuklarında kullanılan yönetici işlev testlerinden Kelime Akıcılığı Testi'nin norm değerlerinin belirlenmesi ve güvenirlik çalışması 14 Ulusal Psikoloji Kongresi; Türk Psikologlar Derneği & Hacettepe Üniversitesi Psikoloji Bölümü, Ankara2006.
70. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York Oxford Univer. Press.; 1995.
71. Le Compte A, Öner N. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin Türk Toplumunda Geçerliliği. Boğaziçi Üniversitesi Basımevi. 1983;1.
72. Öner N, Le Compte A. Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri el kitabı. 2. Basım İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1998.
73. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1991;2(2):132-6.
74. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2010;8 Suppl 1:S47-59.
75. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997;194(4):351-7.

76. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(4):651-63.
77. Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin therapy letter*. 2004;9(7):1-3, 9.
78. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2004;8 Suppl 4:3-5.
79. Thomas AK. Oral 13-cis-retinoic acid in severe acne. *The Medical journal of Australia*. 1979;2(8):430.
80. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1980;3(6):602-11.
81. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *International journal of clinical pharmacology research*. 2003;23(2-3):41-6.
82. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *The British journal of dermatology*. 2011;164(6):1369-75.
83. Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. *International journal of dermatology*. 2013;52(10):1265-7.
84. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2006;20(10):1256-60.

85. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120-150 mg/kg. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2016;20(1):13-20.
86. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2011;25(9):1094-8.
87. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral Isotretinoin: New Developments Relevant to Clinical Practice. *Dermatologic clinics*. 2016;34(2):175-84.
88. Meyskens F. Short clinical reports. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;6(4):732-4.
89. Walker J, Holm Hansen C, Martin P, Sawhney A, Thekkumpurath P, Beale C, et al. Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(4):895-900.
90. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression--a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;9(2):278-9.
91. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta paedopsychiatrica*. 1981;46(5-6):305-15.
92. Lindemayr H. Isotretinoin intoxication in attempted suicide. *Acta dermatovenereologica*. 1986;66(5):452-3.
93. Villalobos D, Ellis M, Snodgrass WR. Isotretinoin (Accutane)-associated psychosis. *Vet Hum Toxicol*. 1989;31(4):362.
94. Weinberg JM. Scars: the battle over isotretinoin. *Cutis*. 2001;68(1):18.
95. . Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm094305.htm>.

96. Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2010;122(3):306-8.
97. Chen SE, Choi SS, Rogers JE, Lei X, De Groot JF. Isotretinoin maintenance therapy for glioblastoma: a retrospective review. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2014;20(2):112-9.
98. Sonawane P, Cho HE, Tagde A, Verlekar D, Yu AL, Reynolds CP, et al. Metabolic characteristics of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) and anti-tumour activity of the 13-cis-retinoic acid metabolite 4-oxo-13-cis-retinoic acid in neuroblastoma. *British journal of pharmacology*. 2014;171(23):5330-44.
99. Wallace AFC. *Mental illness, biology and culture*: Warner Modular Publications; 1973.
100. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Archives of dermatology*. 2000;136(10):1231-6.
101. Wysowski DK, Beitz J. Methodological limitations of the study "Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide". *Archives of dermatology*. 2001;137(8):1102-3.
102. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(6):1068-76 e9.
103. Ng CH, Tam MM, Celi E, Tate B, Schweitzer I. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *The Australasian journal of dermatology*. 2002;43(4):262-8.

104. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15020.
105. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366(9481):237-48.
106. Uran P, Kilic BG. Comparison of neuropsychological performances and behavioral patterns of children with attention deficit hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *European child & adolescent psychiatry*. 2015;24(1):21-30.
107. Öncü B. İntihar davranışı: epidemiyoloji ve risk etmenleri. *Psikiyatride Güncel*. 2017;7(1):1-12.
108. Gupta MA, Gupta AK, Vujcic B. Increased frequency of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in acne versus dermatologic controls: analysis of an epidemiologic database from the US. *The Journal of dermatological treatment*. 2014;25(2):115-8.
109. Sundstrom A, Alfredsson L, Sjolín-Forsberg G, Gerden B, Bergman U, Jokinen J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *Bmj*. 2010;341:c5812.
110. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*. 2017;32(5):1075-91.
111. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(8):765-71.
112. Baischer W, Koinig G, Hartmann B, Huber J, Langer G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood

- testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology*. 1995;20(5):553-9.
113. Jedel E, Gustafson D, Waern M, Sverrisdottir YB, Landen M, Janson PO, et al. Sex steroids, insulin sensitivity and sympathetic nerve activity in relation to affective symptoms in women with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(10):1470-9.
 114. Hanna KJ, Agnieszka KP, Michal D, Dariusz J, Izabela D, Agata M, et al. Affective disorders as potential complication of anti-acne treatment with isotretinoin: A case series. *Journal of affective disorders*. 2016;204:154-8.
 115. Wysowski DK, Swartz L. Relationship between headache and depression in users of isotretinoin. *Archives of dermatology*. 2005;141(5):640-1.
 116. Herbert DC, Reiter RJ. Changes in pineal indoleamine metabolism in vitamin A deficient rats. *Life sciences*. 1985;37(26):2515-22.
 117. Meng QY, Chen XN, Zhao J, Swaab DF, Zhou JN. Distribution of retinoic acid receptor-alpha immunoreactivity in the human hypothalamus. *Neuroscience*. 2011;174:132-42.
 118. Maret S, Franken P, Dauvilliers Y, Ghyselinck NB, Chambon P, Tafti M. Retinoic acid signaling affects cortical synchrony during sleep. *Science*. 2005;310(5745):111-3.
 119. Kitaoka K, Hattori A, Chikahisa S, Miyamoto K, Nakaya Y, Sei H. Vitamin A deficiency induces a decrease in EEG delta power during sleep in mice. *Brain research*. 2007;1150:121-30.
 120. Ismailogullari S, Ferahbas A, Aksu M, Baydemir R, Utas S. Effects of isotretinoin treatment on sleep in patients with severe acne: a pilot study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012;26(6):778-81.

121. O'Reilly KC, Trent S, Bailey SJ, Lane MA. 13-cis-Retinoic acid alters intracellular serotonin, increases 5-HT_{1A} receptor, and serotonin reuptake transporter levels in vitro. *Experimental biology and medicine*. 2007;232(9):1195-203.
122. Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough BJ, Ali SF. Four weeks of oral isotretinoin treatment causes few signs of general toxicity in male and female Sprague-Dawley rats. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2005;43(8):1289-96.
123. Nicotra A, Falasca L, Senatori O, Conti Devirgiliis L. Monoamine oxidase A and B activities in embryonic chick hepatocytes: differential regulation by retinoic acid. *Cell biochemistry and function*. 2002;20(2):87-94.
124. Jeong H, Kim MS, Kim SW, Kim KS, Seol W. Regulation of tyrosine hydroxylase gene expression by retinoic acid receptor. *Journal of neurochemistry*. 2006;98(2):386-94.
125. Cocco S, Diaz G, Stancampiano R, Diana A, Carta M, Curreli R, et al. Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. *Neuroscience*. 2002;115(2):475-82.
126. Ferguson SA, Berry KJ. Oral Accutane (13-cis-retinoic acid) has no effects on spatial learning and memory in male and female Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicology and teratology*. 2007;29(2):219-27.
127. Etchamendy N, Enderlin V, Marighetto A, Vouimba RM, Pallet V, Jaffard R, et al. Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2001;21(16):6423-9.
128. Enderlin V, Pallet V, Alfons S, Dargelos E, Jaffard R, Garcin H, et al. Age-related decreases in mRNA for brain nuclear receptors and target genes are reversed by retinoic acid treatment. *Neuroscience letters*. 1997;229(2):125-9.

129. Goodman AB, Pardee AB. Evidence for defective retinoid transport and function in late onset Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(5):2901-5.
130. Corcoran JP, So PL, Maden M. Disruption of the retinoid signalling pathway causes a deposition of amyloid beta in the adult rat brain. *The European journal of neuroscience*. 2004;20(4):896-902.
131. Goodman AB. Three independent lines of evidence suggest retinoids as causal to schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(13):7240-4.
132. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar O, Comert A, Atsu N, et al. Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2012;26(4):431-9.
133. Ormerod AD, Thind CK, Rice SA, Reid IC, Williams JH, McCaffery PJ. Influence of isotretinoin on hippocampal-based learning in human subjects. *Psychopharmacology*. 2012;221(4):667-74.
134. Deveci E, Öztürk A, Kirpinar I, Engin RI, Melikoglu M, Sakat SC, et al. Akneli hastalarda izotretinoin kullanımı sırasında dikkat ve yürütücü işlevlerde düzelme/Improvement in attention and executive functions during isotretinoin treatment in patients with acne. *Turkderm*. 2013;47(2):109.
135. Selemon LD. A role for synaptic plasticity in the adolescent development of executive function. *Translational psychiatry*. 2013;3:e238.
136. Krezel W, Kastner P, Chambon P. Differential expression of retinoid receptors in the adult mouse central nervous system. *Neuroscience*. 1999;89(4):1291-300.
137. Zetterstrom RH, Lindqvist E, Mata de Urquiza A, Tomac A, Eriksson U, Perlmann T, et al. Role of retinoids in the CNS: differential expression of retinoid binding proteins and receptors and evidence for presence of retinoic acid. *The European journal of neuroscience*. 1999;11(2):407-16.

138. Henderson CA, Highet AS. Depression induced by etretinate. *Bmj*. 1989;298(6678):964.
139. Hayes J, Koo J. Depression and acitretin: a true association or a class labeling? *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2011;10(4):409-12.
140. Tsukada M, Schroder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, et al. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *The Journal of investigative dermatology*. 2000;115(2):321-7.
141. Geiger JM. Retinoids and sebaceous gland activity. *Dermatology*. 1995;191(4):305-10.
142. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(4):1468-78.
143. Ferreira AC, Pinto V, Da Mesquita S, Novais A, Sousa JC, Correia-Neves M, et al. Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:122.
144. Ferreira AC, Santos T, Sampaio-Marques B, Novais A, Mesquita SD, Ludovico P, et al. Lipocalin-2 regulates adult neurogenesis and contextual discriminative behaviours. *Molecular psychiatry*. 2017.

EKLER

EK-1: GİSD-B Formu

3

II. TEST PUANLARIYLA İLGİLİ KAYIT FORMU

1. İŞİTSEL-SÖZEL ALT TEST (Kart 1-1)

<u>Deneme 1</u>	<u>Deneme 2</u>	<u>Hatanın türü:</u>
63	25	<u>Ters yazılan sayılar:</u>
259	574	(yatay ya da dikey yönde)
8493	7296	
97852	41357	<u>Karıştırılan sayı grupları:</u>
367194	165298	
4579281	8591342	
38295174	69143258	
967143285	715462938	Puan: _ _

2. GÖRSEL-SÖZEL ALT TEST (Kart 2-A'dan 2-10'a)

<u>Deneme 1</u>	<u>Deneme 2</u>	<u>Hatanın türü:</u>
42	35	<u>Ters yazılan sayılar:</u>
573	216	(yatay ya da dikey yönde)
3147	8516	
93148	68725	<u>Karıştırılan sayı grupları:</u>
471983	374697	
8324715	7964835	
94376258	31795482	
538712469	713942568	Puan: _ _

3. İŞİTSEL-YAZILI ALT TEST (Kart 3-1)

<u>Deneme 1</u>	<u>Deneme 2</u>	<u>Hatanın türü:</u>
24	31	<u>Ters yazılan sayılar:</u>
532	295	(yatay ya da dikey yönde)
5826	4937	
96183	38159	<u>Karıştırılan sayı grupları:</u>
473859	148352	
8372951	7294158	
72819653	29763154	
265937481	894763521	Puan: _ _

4. GÖRSEL-YAZILI ALT TEST (Kart 4-A'dan 4-10'a)

<u>Deneme 1</u>	<u>Deneme 2</u>	<u>Hatanın türü:</u>
14	32	<u>Ters yazılan sayılar:</u>
426	538	(yatay ya da dikey yönde)
9178	7624	
29763	16459	<u>Karıştırılan sayı grupları:</u>
517423	985216	
3891742	5618329	
16459763	58192647	
275862584	426917835	Puan: _ _

DİKKAT : Deneğin doldurduğu cevap kağıdının altına AD ve SOYADI ile İMZASINI almayı unutmayınız.

I. PUANLARIN DÖKÜM VE ANALİZİ

<u>Alt Testler</u>	<u>Puan</u>	<u>Yaş</u> <u>Kar.</u>	<u>Sınıf</u> <u>Kar.</u>	<u>Uyg.</u> <u>Süresi</u>
1. İşitsel - Sözel: (I-S)				
2. Görsel - Sözel: (G-S)				
3. İşitsel - Yazılı: (I-Y)				
4. Görsel - Yazılı : (G-Y)				
<u>Birleşik Testler</u>				
5. İşitsel Uyarım : (I-S) + (I-Y)				
6. Görsel Uyarım: (G-S) + (G-Y)				
7. Sözel Anlatım: (I-S) + (G-S)				
8. Yazılı Anlatım: (I-Y) + (G-Y)				
9. Duyu-İçî Kaynaşım: (I-S) + (G-Y)				
10. Duyular Arası Kaynaşım: (I-Y) + (G-S)				
11. Toplam Puan: (I-S) + (G-S) + (I-Y) + (G-Y)				

EK-2: Stroop TBAG formu

**STROOP TESTİ
KAYIT FORMU**

Adı Soyadı :
 Doğum Tarihi : / /
 Yaşı :
 Cinsiyeti :
 Eğitim Durumu :
 Uygulayıcının Adı Soyadı :
 Uygulama Yeri :
 Uygulama Tarihi : / /

**Bölüm I : Siyah Basılmış
Renk İsmi Okuma**

M S K Y
 Y M S K
 Y K M S
 K Y S M
 S K Y M
 K M S Y

Bölüm III : Şekil Rengi Söyleme

Y M S K
 S K Y M
 M Y S K
 M S K Y
 K Y M S
 S Y M K

**Bölüm II : Renkli Basılmış
Renk İsmi Okuma**

M S K Y
 Y M S K
 Y K M S
 K Y S M
 S K Y M
 K M S Y

**Bölüm IV : Renk İsmi Olmayan
Kelime Rengi Söyleme**

Y M S K
 S K Y M
 M Y S K
 M S K Y
 K Y M S
 S Y M K

**Bölüm V : Renk İsmi Olan
Kelime Rengi Söyleme**

Y M S K
 S K Y M
 M Y S K
 M S K Y
 K Y M S
 S Y M K

	SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

EK-3: İz Sürme Testi A ve B formu

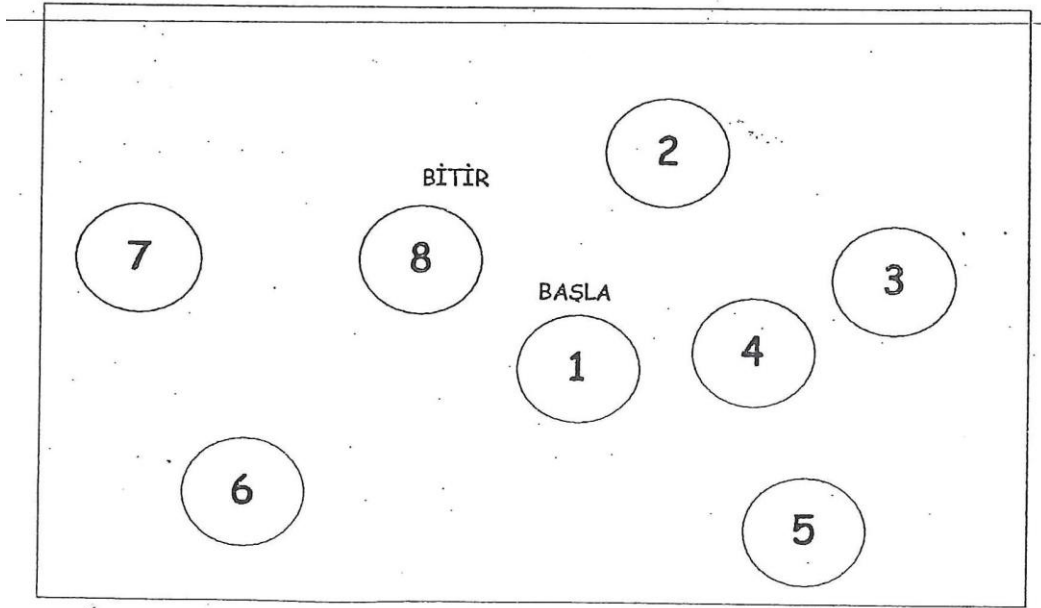
Denek No:
Denek Kodu:
Adı- Soyadı:
Doğum Tarihi:
Cinsiyet:
Okulu ve sınıfı:

Tarih:
Uygulayan:

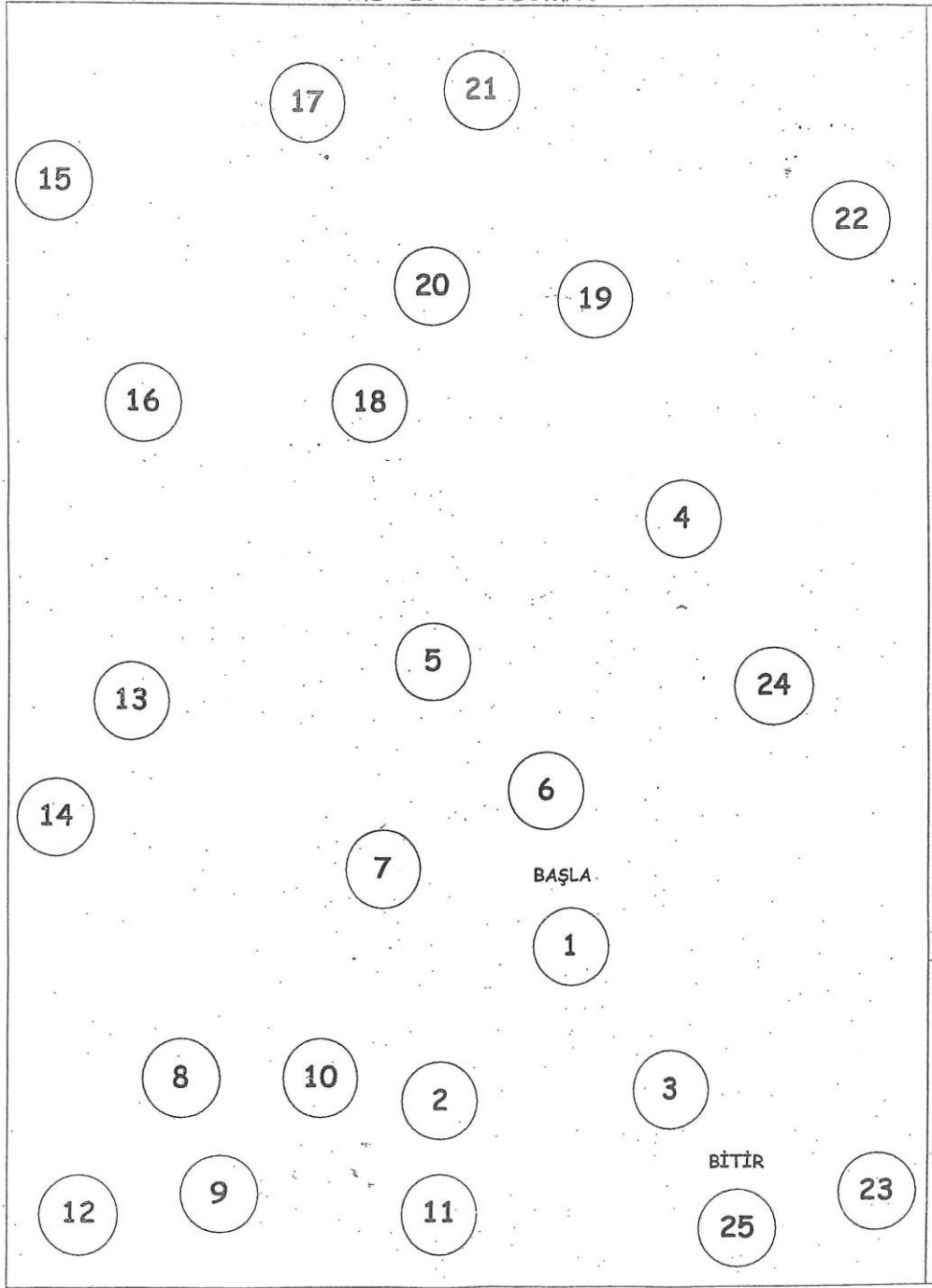
İZ SÜRME TESTİ

BÖLÜM A

ÖRNEK



İZ SÜRME TESTİ BÖLÜM/A



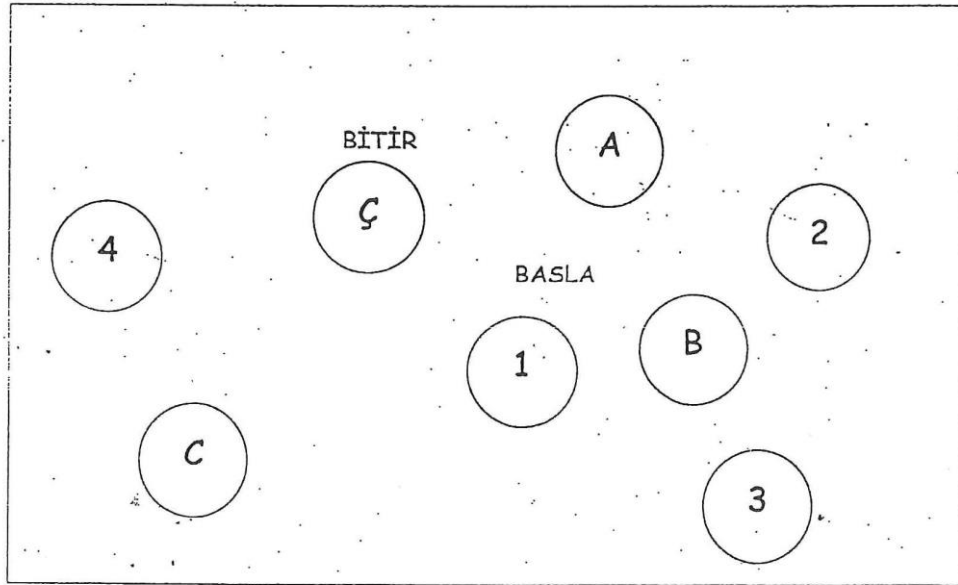
Denek No:
Denek Kodu:
Adı- Soyadı:
Doğum Tarihi:
Cinsiyet:
Okulu ve sınıfı:

Tarih:
Uygulayan:

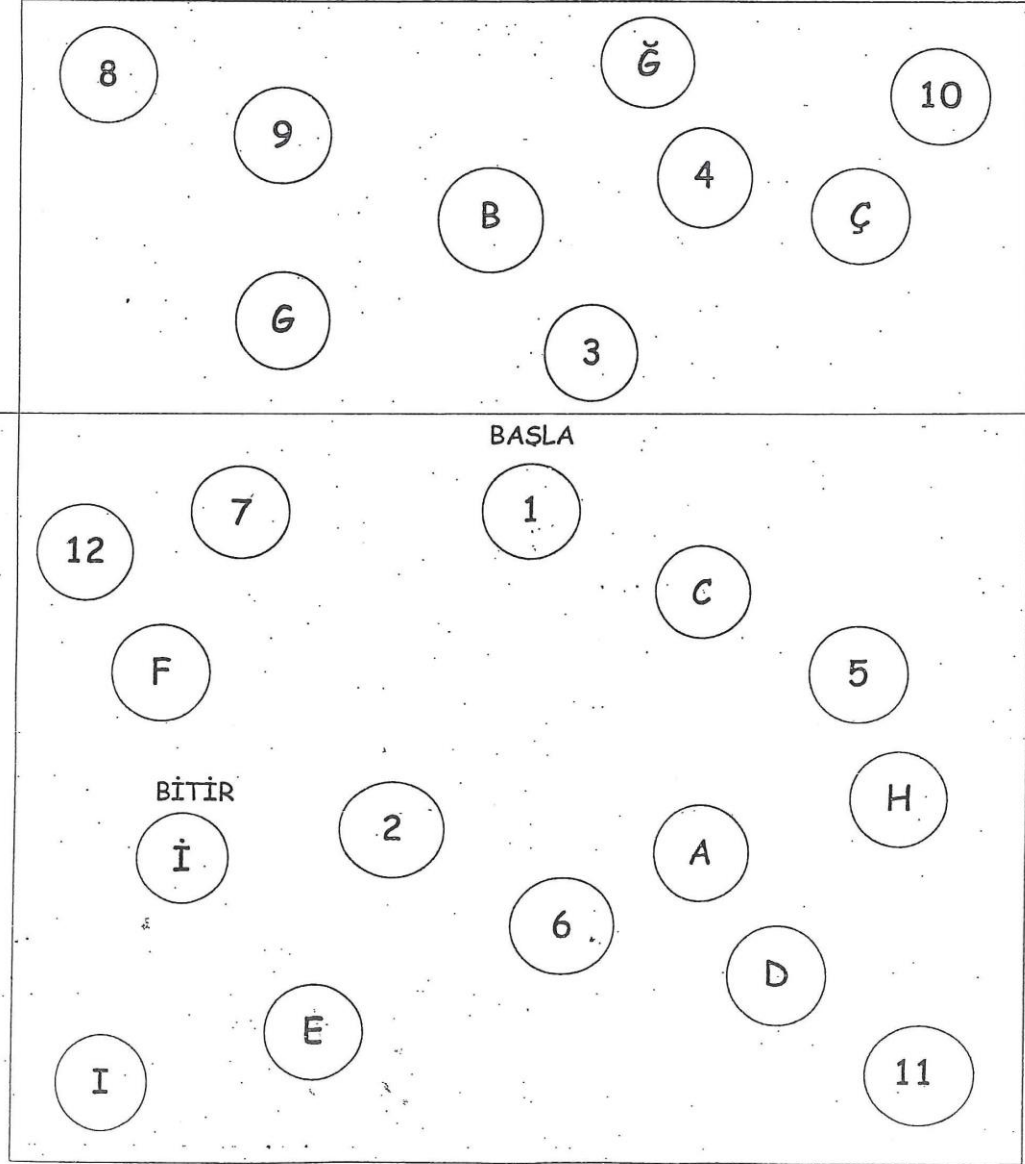
İZ SÜRME TESTİ

BÖLÜM B

ÖRNEK



İZ SÜRME TESTİ-BÖLÜM B



EK-4: Kelime Akıcılığı ve Kategori Adlandırma Testi Formu

KELİME AKICILIĞI TESTİ VE KATEGORİ ADLANDIRMA TESTİ

Denek No:

Tarih:

Denek Kodu:

Çocuğun Adı-Soyadı:

Testi Uygulayan:

Doğum Tarihi:

Okulu ve Sınıfı:

Süre: 60sn. (Her bir kategori için)

K

A

S

Hayvanlar

1-			
2-			
3-			
4-			
5-			
6-			
7-			
8-			
9-			
10-			
11-			
12-			
13-			
14-			
15-			
16-			
17-			
18-			
19-			
20-			
21-			
22-			
23-			
24-			
25-			
26-			
27-			
28-			
29-			
30-			
31-			
32-			
33-			
34-			
35-			

Doğru:

Doğru:

Doğru:

Doğru:

Perseverasyon:

Perseverasyon:

Perseverasyon:

Perseverasyon:

Toplam:

Toplam:

Toplam:

Toplam:

Duraksama:

Duraksama:

Duraksama:

Duraksama:

EK-5: Durumluluk-Sürekli Kaygı Envanteri

DURUMLUK KAYGI ÖLÇEĞİ

Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi dikkatlice okuyun, sonra da şu anda nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki rakamlardan uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin, şu anda nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim	1	2	3	4
2. Kendimi emniyette hissediyorum	1	2	3	4
3. Şu anda sinirlerim gergin	1	2	3	4
4. Pişmanlık duygusu içindeyim	1	2	3	4
5. Şu anda huzur içindeyim	1	2	3	4
6. Şu anda hiç keyfim yok	1	2	3	4
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum	1	2	3	4
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	1	2	3	4
9. Şu anda kaygılıyım	1	2	3	4
10. Kendimi rahat hissediyorum	1	2	3	4
11. Kendime güvenim var	1	2	3	4
12. Şu anda asabım bozuk	1	2	3	4
13. Çok sinirliyim	1	2	3	4
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	1	2	3	4
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum	1	2	3	4
16. Şu anda halimden memnunum	1	2	3	4
17. Şu anda endişeliyim	1	2	3	4
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	1	2	3	4
19. Şu anda sevinçliyim	1	2	3	4
20. Şu anda keyfim yerinde	1	2	3	4

SÜREKLİLİK KAYGI ÖLÇEĞİ

Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi dikkatlice okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki rakamlardan uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru yada yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin, genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiç bir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
1. Genellikle keyfim yerindedir.	1	2	3	4
2. Genellikle çabuk yorulurum.	1	2	3	4
3. Genellikle kolay ağlarım.	1	2	3	4
4. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	1	2	3	4
5. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırırım.	1	2	3	4
6. Kendimi dinlenmiş hissedirim.	1	2	3	4
7. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	1	2	3	4
8. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim.	1	2	3	4
9. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	1	2	3	4
10. Genellikle mutluyum.	1	2	3	4
11. Her şeyi ciddiye alırım ve etkilenirim.	1	2	3	4
12. Genellikle kendime güvenim yoktur.	1	2	3	4
13. Genellikle kendimi emniyette hissedirim.	1	2	3	4
14. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım.	1	2	3	4
15. Genellikle kendimi hüzünlü hissedirim.	1	2	3	4
16. Genellikle hayatımdan memnunum.	1	2	3	4
17. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	1	2	3	4
18. Hayal kırıklıklarımı öylesine ciddiye alırım ki hiç unutmam.	1	2	3	4
19. Akli başında ve kararlı bir insanım.	1	2	3	4
20. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	1	2	3	4

EK-6: Çocuk Depresyon Ölçeği

ÇOCUK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılmıştır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için bugün dahil son iki hafta içinde sizin durumunuza en uygun olan cümlelerin yanındaki numarayla daire içine alınız.

- A.) 1. Kendimi arada sırada üzgün hissedirim.
2. Kendimi sık sık üzgün hissedirim.
3. Kendimi her zaman üzgün hissedirim.
- B.) 1. İşlerim hiç bir zaman yolunda gitmeyecek.
2. İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.
3. İşlerim yolunda gidecek.
- C.) 1. İşlerimin çoğunu doğru yaparım.
2. İşlerimin çoğunu yanlış yaparım.
3. Herşeyi yanlış yaparım.
- D.) 1. Birçok şeyden hoşlanırım.
2. Bazı şeylerden hoşlanırım.
3. Hiçbir şeyden hoşlanmam.
- E.) 1. Her zaman kötü bir çocuğum.
2. Çoğu zaman kötü bir çocuğum.
3. Arada sırada kötü bir çocuğum.
- F.) 1. Arada sırada başıma kötü birşeylerin geleceğini düşünürüm.
2. Sık sık başıma kötü birşeylerin geleceğini düşünürüm.
3. Başıma çok kötü şeyler geleceğinden eminim.
- G.) 1. Kendimden nefret ederim.
2. Kendimi beğenmem.
3. Kendimi beğenirim.
- H.) 1. Bütün kötü şeyler benim hatam.
2. Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
3. Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.
- I.) 1. Kendimi öldürmeyi düşünmem.
2. Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam.
3. Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.
- J.) 1. Hergün içimden ağlamak gelir.
2. Birçok günler içimden ağlamak gelir.
3. Arada sırada içimden ağlamak gelir.
- K.) 1. Herşey hergün beni sıkır.
2. Herşey sık sık beni sıkır.
3. Herşey arada sırada beni sıkır.

- K) 1. İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2. Çoğu zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.
3. Hiçbir zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.

- L) 1. Herhangi birşey hakkında karar veremem.
2. Herhangi birşey hakkında karar vermek zor gelir.
3. Herhangi birşey hakkında kolayca karar veririm.

- M) 1. Güzel / yakışıklı sayılırım.
2. Güzel / yakışıklı olmayan yanlarım var.
3. Çirkinim.

- N) 1. Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
2. Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
3. Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.

- O) 1. Her gece uyumakta zorluk çekerim.
2. Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
3. Oldukça iyi uyurum.

- Ö) 1. Arada sırada kendimi yorgun hissedirim.
2. Birçok gün kendimi yorgun hissedirim.
3. Her zaman kendimi yorgun hissedirim.

- P) 1. Hemen her gün canım yemek yemek istemez.
2. Çoğu gün canım yemek yemek istemez.
3. Oldukça iyi yemek yerim.

- R) 1. Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
2. Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
3. Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.

- S) 1. Kendimi yalnız hissetmem.
2. Çoğu zaman kendimi yalnız hissedirim.
3. Her zaman kendimi yalnız hissedirim.

- Ş) 1. Okuldan hiç hoşlanmam.
2. Arada sırada okuldan hoşlanırım.
3. Çoğu zaman okuldan hoşlanırım.

- T) 1. Birçok arkadaşım var.
2. Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterdim.
3. Hiç arkadaşım yok.

- U) 1. Okul başarım iyi.
2. Okul başarım eskisi kadar iyi değil.
3. Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.

- Ü) 1. Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
2. Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.
3. Diğer çocuklar kadar iyiyim.

- V) 1. Kimse beni sevmez.
2. Beni seven insanların olup olmadığında emin değilim.
3. Beni seven insanların olduğundan eminim.

- Y) 1. Bana söyleneni genellikle yaparım.
2. Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
3. Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.

- Z) 1. İnsanlarla iyi geçinirim.
2. İnsanlarla sık sık kavga ederim.
3. İnsanlarla her zaman kavga ederim.