

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**İZOTRETİNOİN İLE İNFLAMATUAR
BARSAK HASTALIKLARI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN FEKAL KALPROTEKTİN
DÜZEYLERİ ÜZERİNDEN İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Tunçay AĞKURT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN

ERZURUM-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akne	2
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	2
2.1.3. Klinik Özellikleri.....	5
2.1.4. Aknenin Sosyopsikotik Etkisi	6
2.1.5. Akne Tedavisi.....	6
2.1.5.1. Topikal Tedaviler	7
2.1.5.1.1. Benzoil Peroksit.....	8
2.1.5.1.2. Topikal Retinoidler	8
2.1.5.1.3. Topikal Antibiyotikler	9
2.1.5.1.4. Azelaik Asit	9
2.1.5.2. Sistemik Tedaviler	10
2.1.5.2.1. Antibiyotikler.....	10
2.1.5.2.1.1. Tetrasiklinler	10
2.1.5.2.1.2. Makrolidler	11
2.1.5.2.2. Hormonal Tedavi	11
2.1.5.2.3. Retinoidler	11
2.2. İzotretinoin	12
2.2.1. İzotretinoin farmakokinetiği	12
2.2.2. İzotretinoin Etki mekanizması.....	13
2.2.3. İzotretinoin Endikasyonları	13

2.2.4. İzotretinoin Klinik Etkililiği	14
2.2.5. İzotretinoin Kontrendikasyonları ve İlaç Etkileşimleri	14
2.2.6. İzotretinoin Uygulama Dozu	15
2.2.7. İzotretinoin yan etkileri	15
2.2.7.1. Mukokutanöz Yan Etkiler	15
2.2.7.2. Teratojenite	16
2.2.7.3. Lipid Anormallikleri	17
2.2.7.4. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı	17
2.2.7.5. Depresyon ve İntihar	18
2.2.7.6. Kemik Anormallikleri	18
2.2.8. İzlem	19
2.3. İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları	20
2.3.1. İBH Nedenleri	20
2.3.2. İBH Epidemiyolojisi	21
2.3.3. İBH Klinik Özellikler	21
2.3.3.1. Crohn Hastalığı	21
2.3.3.2. Ülseratif Kolit	23
2.3.4. Tanı ve Endoskopi	24
2.3.5. Laboratuvar	25
2.3.6. Görüntüleme	26
2.4. Fekal Kalprotektin	27
2.4.1. Teknik Prensipler ve Analitik Süreç	28
2.4.2. Dışkıda Kalprotektin Ölçüm Yöntemleri	29
2.4.3. Sağlıklı Bireylerde Kalprotektin Değerleri	29
2.4.4. İBH'de Dışkıda Kalprotektinin Tanısal Değeri	30
2.4.5. İBH Nüksünün Belirlenmesi	30
2.4.6. Tedavi İzleme	30
2.4.7. Mediko-ekonomik yönler	31
3. GEREÇ YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Dizaynı	32
3.2. Numunelerin Alınması, Saklanması ve Çalışmaya Hazırlanması	34
3.3. Numunelerde Fekal Kalprotektin Analizi	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35

3.5. Finansal Destek	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKÇA	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Güncel akne tedavi yöntemleri.....	7
Tablo 2.2. İnflamatuvar barsak hastalıklarında endoskopik ve histopatolojik bulgular.....	24
Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve çalışmaktan dışlanma kriterleri	32
Tablo 3.2. Global akne skorlama sistemi	33
Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	36
Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri.....	37
Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri	38
Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri	38
Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri	39
Tablo 4.6. Tedavi öncesi fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değişimi.....	40
Tablo 4.7. Tedavi sonrası fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değişimi.....	41
Tablo 4.8. Tedavi öncesi fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerle korelasyonu	42
Tablo 4.9. Tedavi sonrası fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerle korelasyonu	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri.....	37
---	----



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Ark.	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTE	: Bilgisayarlı tomografi enterografisi
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
DISH	: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis- yaygın idiyopatik iskelet hiperostozu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDA	: Food and Drug Administration
GİS	: Gastrointestinal sistem
İBH	: İnflamatuar bağırsak hastalığı
İBS	: İrritabl barsak sendromu
İL	: İnterlökin
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KOK	: Kombine oral kontraseptifler
MERNİS	: Merkezî Nüfus İdare Sistemi
MRE	: Magnetik rezonans enterografisi
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
P. acnes	: Propionibacterium acnes
PABA	: Para-aminobenzoik asit
p-ANCA	: Perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikor
RAR	: Retinoik asit reseptörü
RXR	: Retinoid X reseptör
TLR	: Toll like reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
ÜK	: Ülseratif Kolit

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN, Dr. Öğr. Üyesi Erdal Pala ve Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ErKayman'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecimin yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN'e ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni ileriye taşıyan her adımında büyük emekleri olan aileme saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Tunçay AĞKURT

ÖZET

İzotretinoin ile inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişkinin fekal kalprotektin düzeyleri üzerinden incelenmesi

Giriş ve Amaç: İzotretinoin aktif retinoik asit metaboliti olup akne vulgaris başta olmak üzere birçok dermatolojik hastalık tedavisinde yer almaktadır. İzotretinoin tedavisi sırasında mukokutanöz yan etkiler sıklıkla görülmektedir. Ayrıca izotretinoinin metabolik, psikiyatrik, oftalmolojik, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kas iskelet sistem ile alakalı yan etkilerinin de olduğu bilinmektedir. İzotretinoin ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır. Ancak son yıllarda izotretinoin kullanımının İBH oluşumunda sebep-sonuç ilişkisi kurmaya yeterli olmadığı görüşü hakimdir. Fekal kalprotektin İBH'ı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede ve intestinal mukoza inflamasyonun derecesini değerlendirmede kullanılan güvenilir bir fekal biyomarkerdir. Non invaziv bir belirteç olarak, bağırsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir. Bu çalışmanın amacı izotretinoin kullanan hastalarda fekal kalprotektin düzeylerini değerlendirerek olası intestinal mukoza hasarını belirlemek ve izotretinoin İBH ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya; Aralık 2020 – Temmuz 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, 18-40 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Çalışma, ek gastrointestinal şikâyeti olmayan, son üç aylık periyotta antienflamatuvar ilaç kullanım hikayesi olmayan ve izotretinoin tedavisi başlanan, orta ve şiddetli akne vulgaris tanılı, 103 hasta ile gerçekleştirildi. Katılımcıların sosyodemografik verileri, akne nedeniyle daha öncesinde aldığı tedaviler ve Global Akne Skorlama Sistemi kullanılarak akne şiddeti belirlenip kaydedildi. 120 mg/kg kümülatif doza ulaşan ve çalışma dışlanma kriterlerine sahip olmayan 65 katılımcının tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri analiz edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda izotretinoin tedavisi öncesinde median 15,6 µg/g olan fekal kalprotektin seviyesi tedavi sonrasında median 20,2 µg/g'a yükseldi. Global akne skoru ile değerlendirildiğinde orta şiddetli ve şiddetli akne vulgaris hastalarında tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyleri sırasıyla median 14,1 µg/g ve median 19,9 µg/g olarak tespit edildi. Ancak verilerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Orta şiddetli ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoinin; tedavi sonrasında, intestinal mukoza inflamasyon göstergesi olan ve İBH için tanısal önemi olan fekal kalprotektin seviyelerinde anlamlı değişikliğe sebep olmadığı tespit edilmiş olup, izotretinoin ile İBH arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır.

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Fekal kalprotektin

ABSTRACT

Examination of the relationship between isotretinoin and inflammatory bowel diseases through fecal calprotectin levels

Introduction and Aim: Isotretinoin is an active retinoic acid metabolite and is used to treat many dermatological diseases, especially acne vulgaris. Mucocutaneous side effects are frequently observed during isotretinoin therapy. It is also known that isotretinoin has metabolic, psychiatric, ophthalmological, central nervous system, gastrointestinal system, and musculoskeletal side effects. There are conflicting publications on the relationship between isotretinoin and inflammatory bowel diseases (IBD). However, in recent years, it has been argued that isotretinoin is not sufficient to establish a cause-effect relationship in the formation of IBD. Fecal calprotectin is a reliable fecal biomarker used to distinguish IBD from functional gastrointestinal disorders and to assess the degree of intestinal mucosal inflammation. As a non-invasive marker, it is stated that the intestine can be evaluated as an acute phase reactant. This study aims to evaluate the fecal calprotectin levels in patients using isotretinoin, to determine possible intestinal mucosal damage, and to investigate the relationship between isotretinoin and IBD.

Materials and Methods: In this study; Patients between the ages of 18 and 40 who applied to the Dermatology and Venereal Diseases Polyclinic of Atatürk University Faculty of Medicine between December 2020 and July 2021 were included. The study was carried out with 103 patients diagnosed with moderate and severe acne vulgaris, who had no additional gastrointestinal complaints, no history of anti-inflammatory drug use in the last three months, and isotretinoin treatment started. Sociodemographic data of the participants, previous treatments for acne, and acne severity were determined and recorded using the Global Acne Scoring System. Fecal calprotectin levels were analyzed before and after treatment in 65 participants who reached a cumulative dose of 120 mg/kg and did not meet the study exclusion criteria. Statistical analyzes were performed with SPSS version 21.0 (Chicago, USA) package program.

Results: In our study, fecal calprotectin level, which was median 15.6 µg/g before isotretinoin treatment, increased to a median 20.2 µg/g after treatment. When evaluated with the global acne score, pre-treatment fecal calprotectin levels in moderate and severe acne vulgaris patients were found to be median 14.1 µg/g and median 19.9 µg/g, respectively. However, the differences in the data were not statistically significant.

Conclusion: It was determined that isotretinoin, which is used in the treatment of moderate and severe acne vulgaris, did not cause a significant change in fecal calprotectin levels, which is an indicator of intestinal mucosa inflammation and has diagnostic importance for IBD, after treatment. Therefore, no relationship could be established between isorethionin and IBD.

Keywords: Isotretinoin, Inflammatory bowel diseases, Fecal calprotectin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İzotretinoin aktif retinoik asit metaboliti olup şiddetli akne vulgaris ve diğer topikal, sistemik tedavilere dirençli akne vulgarisin tedavisinde kullanılmaktadır (1). Akne vulgariste izotretinoin tedavi süreleri yaklaşık 5 ay sürmekle birlikte bu süre alınan günlük doza göre değişiklik gösterebilir. İzotretinoin tedavisi sırasında; sıklıkla mukokutanöz yan etkiler gözlemlenmekle birlikte psikiyatrik, oftalmolojik, metabolik, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kas iskelet sistemi ile alakalı yan etkiler de tespit edilmiştir (1-4). İzotretinoin ile İBH arasında bir ilişkinin olup olmadığı hususunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır (5).

Kalprotektin ilk olarak 1980 yılında tanımlanan, kalsiyum ve çinko bağlayıcı sitozolik bir proteindir (6). Fekal kalprotektinin intestinal mukoza inflamasyonun derecesini değerlendirmede güvenilir ve non invaziv bir belirteç olduğu gösterilmiş, barsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir. Fekal kalprotektinin İBH'ı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir fekal biyomarker olduğu ve şüpheli İBH vakalarındaki düzeylerinin kolonoskopi gereksinimini belirleyen bir tarama tetkiki olduğu gösterilmiştir (7-9).

Son yıllarda izotretinoin kullanımının İBH oluşumunda sebep-sonuç ilişkisi kurmaya yeterli olmadığı görüşü hakimdir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunluğu retrospektif vaka kontrol araştırmaları şeklindedir (10). Bu çalışmanın amacı ek gastrointestinal patolojisi olmayan, orta ve şiddetli akne vulgaris tanısıyla başvuran ve izotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeylerini prospektif olarak karşılaştırılmalı değerlendirmektir.

İntestinal mukoza inflamasyonun derecesini değerlendirmede kullanılmakta olan fekal kalprotektin seviyelerinin; izotretinoin ile intestinal mukoza inflamasyonu ve/veya inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişkinin açıklanmasında yardımcı bir parametre olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Akne vulgaris, cildin yaygın görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Derinin pilosebase birimini etkileyen hastalık, inflamatuvar veya noninflamatuvar lezyonlarla kendisini gösteren geniş bir klinik spektruma sahiptir (11, 12). Akne vulgaris ergenlik çağındaki bireylerin yaklaşık % 80'inde görülmektedir. Son yıllarda, ergenlik çağının daha erken başlaması nedeniyle akne daha erken yaşlarda gözlemlenmeye başlamıştır (13). Buna rağmen akne tüm yaş gruplarında izlenebilmektedir (11). Hastalık kadın ve erkeklerde benzer oranlarda izlenmektedir (14). Akne vulgaris, genellikle ikinci veya üçüncü dekada geriler; ancak bazen yetişkinlerde de devam edebilir ve bu durum sıklıkla kadınlarda gözlemlenmektedir (11). Akne tüm ırklarda izlenebilmekte, hastalığın şiddeti ve klinik özellikleri etnik kökene göre farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca ailede akne hikayesi olan bireylerde hastalığın oluşum riski daha fazladır (14).

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Akne gelişiminde rol oynayan dört ana patolojik faktör; artmış sebum üretimi, anormal foliküler keratinizasyon, propionibacterium acnes proliferasyonu ve bölgenin inflamasyonudur (15).

1. Artmış Sebum Üretimi

Puberte ile sebase bez aktivitesi arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Sebase bezlerin kontrolünde yer alan en önemli mediatör androjenlerdir. Puberte ile birlikte androjen hormonlara bağlı olarak sebase bezler aktifleşir ve sebum üretiminde artış izlenir (16). Artan sebum, içeriğindeki trigliseridlerin, P.acnes tarafından parçalanmasıyla serbest yağ asidi oluşumunu hızlandırmaktadır. Biriken

serbest yağ asitleri P.acnes ve bakteri kolonizasyonu artırıp mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır (17).

Artan sebum üretimi, doğrudan akne lezyonlarının şiddeti ve oluşumu ile ilişkilidir. Bu nedenle akne vulgaris hastalarında tedavide dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (18).

2. Anormal Foliküler Keratinizasyon

Anormal foliküler keratinizasyon, akne gelişiminde belirlenen ilk değişikliklerden biri olup mikrokomedon oluşumunda rol alır. Yapılan çalışmalarda; makrofajlar ve T-lenfositler aracılığıyla oluşan inflamatuvar prosesin pilosebace ünitelerdeki vaskülarizasyonu artırarak anormal foliküler hiperkeratinizasyona sebep olduğu belirtilmektedir (11, 19). Komedon oluşumu sırasında görülen temel değişiklikler arasında duktal keratinositlerin anormal proliferasyonu ile keratinositler arasındaki adezyon artışı yer almaktadır. Keratinositler arasındaki adezyon artışında epidermal lipidler, hücre membranları ve lameller granüller rol oynamaktadır. Keratinositlerin sayısı ve adezyonundaki artış foliküler kanalda bir tıkaç oluşumuna neden olur. Oluşan tıkaç nedeniyle biriken keratin ve sebum kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna sebep olur (20). Buna rağmen akne patogeneğinde hiperkeratinizasyonun neden olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Anormal foliküler keratinizasyon oluşumunda; P. acnes ile ilişkili proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 α , sebace kanalda artmış filaggrin ekspresyonu, düşük linoleik asit seviyeleri ve androjenlerin rolü olduğu bildirilmektedir (19).

3. Propionibacterium Acnes Kolonizasyonu

P. acnes (Cutibacterium acnes) gram pozitif, anaerob/mikroaerofil, pleomorfik, hareketsiz bir patojen olup derinin normal florasında yer almaktadır. P. acnes kolonizasyonu vücut bölgesi ve yaşa göre değişiklikler gösterir. Sebace bezlerin yoğun izlendiği saçlı deri ve yüzde kolonizasyonu daha fazladır. Pubertede artan sebum üretimi ile P. acnes kolonizasyonu arasında belirgin korelasyon mevcuttur. P. Acnes'in, her ne kadar akne etiopatogeneğinde komedon oluşumu ve

inflamasyon üzerinden etkili olduğu bilinse de; primer etyolojik faktör olup olmadığı tartışmalıdır (21, 22).

P. acnes'in salgıladığı bazı biyoaktif moleküller, immün sistem hücreleri için kemotaktik işlev görür ve inflamasyonda indirekt rol almasına neden olmaktadır. Nonspesifik immün cevabın uyarılmasına bağılı olarak TNF- α , IL-1 β , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımını uyarırlar. Ayrıca *P. acnes* T-lenfositler üzerinde mitojenik etki oluşturarak inflamasyonu artırmaktadır (23, 24). *P. acnes*'in IL-1 α seviyelerini artırdığı, artan IL-1 α düzeylerinin foliküler keratinizasyonu ve dolayısıyla da komedon oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (25). *P. acnes*, proteinaz, hyaluronidaz, lipaz, sialidaz ve nörominidazlar gibi çok sayıda enzim salgılar. Bu enzimlerin, birikim sonrası folikül duvarını çatlattığı ve doku hasarına neden olarak akne oluşumunu artırdığı da düşünülmektedir (26).

Akne vulgarise neden olan en olası organizmanın *P. acnes* olduğu kabul edilmekte olup oral ve topikal antibiyotik tedavilerinin temel hedefi konumunda görölmektedir (27).

4. İnflamasyon

Akne oluşumunda farklı inflamatuvar ve immünolojik faktörler ile patofizyolojik mekanizmalar rol almaktadır. Hücrel inflamatuvar süreç, aknenin tüm safhalarında rol almaktadır. İnflamatuvar süreç beraberinde sebum üretimine de neden olmaktadır (28). Aknedeki inflamatuvar sürecin, bağışıklık sistemi tarafından *P. acnes* tanınması ile başladığı düşünülmektedir. *P. acnes*, monosit ve makrofajlar gibi doğal bağışıklık sistemini aktive ederek inflamasyonda rol oynar. *P. acnes* TLR etkileşimleri sonucunda çeşitli sitokinler, defensinler gibi antimikrobiyal peptidler ve matriks metalloproteinazlar salgılanır. Böylelikle inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır (29). Uygun tedavi sonrasında inflamatuvar akne lezyonları kaybolsa bile subklinik bir inflamasyonun uzunca bir süre devam ettiği bildirilmiştir (30).

Puberte ile birlikte her bireyde belirgin sebum üretimi artışı, mikrokomedon gelişimi ve *P. acnes* kolonizasyonu mevcuttur. Ancak sadece bazı bireylerde akne

meydana gelmektedir. Bazı bireylerde sebum yapımı çok fazla iken akne meydana gelmemekte, bazı bireylerde ise çok daha az sebum salgılandığı halde şiddetli akne gelişmektedir. Bundan yola çıkarak akneyi oluşturan hiçbir etyopatojenik faktörün birbirinden üstün olmadığı ve hastalığın oluşması için diğer bazı faktörlere de ihtiyaç olduğu düşünülebilir (31).

Akne oluşumunda; genetik (32) stres, sigara (33, 34) hiperhidroz, gebelik ve menstrüel siklus, diyet ve cilt hijyeni (35), meslek, ilaç ve kozmetik ürün kullanımı, ultraviyole ve travma (36, 37) etkili diğer faktörlerdir. Aknenin aşırı yağlı gıda ve çikolata tüketiminden kaynaklandığı inancı, kapsamlı araştırmalarla doğrulanamamıştır (38, 39).

2.1.3. Klinik Özellikleri

Akne vulgaris en sık görülen akne formudur ve tanımlanmış birçok alt tipi (akne konglobata, akne ekskoriye, akne kozmetika, akne fulminans, akne keloidalis nuchae, klorakne, akne mekanika, akne medicamentosa vs.) bulunmaktadır. Akne vulgaris kronik bir seyir gösteren, akut alevlenmelerin olduğu, kompleks bir klinik tablo sergiler. Sıklıkla pubertal dönemde başlayıp, yatışma ve alevlenmelerle seyretmektedir. Genellikle hastalık 2. veya 3. dekatta geriler. Hastaların bir kısmında spontan gerileme olmayıp, erişkin dönemde de hastalık sebat edebilir. Aknenin bu formu akne tarda olarak tanımlanmıştır (12, 40).

Akne vulgaris pubertal çağıdaki bireylerin çoğusunda farklı derecelerde gözlemlenmektedir. (39). Pubertal dönemde erkeklerde, erişkin dönemde ise kadınlarda daha sık izlenirken; erkeklerde klinik daha şiddetli görülür (39). Ailesinde akne öyküsü olan hastalarda akne vulgaris daha erken yaşlarda görülmekte ve daha şiddetli olma eğilimindedir. Akne vulgaris, sıklıkla sebase bezlerin yoğun olduğu bölgelerde görülmektedir. Lezyonlar vücutta genellikle yüz, boyun, göğüs, üst sırt ve omuzlarda izlenmektedir (41). Hastalığın en erken lezyonlarında dahi inflamasyon tespit edilmesine rağmen, hastalığın primer lezyonları klinik görünümüne göre non-inflamatuvar ve inflamatuvar olarak sınıflandırılmıştır (42). Non-inflamatuvar lezyonları açık komedonlar (siyah noktalar) ve kapalı komedonlar (beyaz noktalar)

oluşturulan inflamatuvar lezyonları inflamatuvar papüller, püstüller ve nodüller oluşturmaktadır (40). Ayrıca hastalarda inflamatuvar veya non-inflamatuvar lezyonlara bağlı abse, kist, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, ekskoriasyon izleri ve skarlar gibi sekonder lezyonlar izlenmektedir. Ancak akne vulgarisin aktivitesini primer lezyonların şiddeti belirler (42).

2.1.4. Aknenin Sosyopsikotik Etkisi

Akne vulgaris ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır incelenmektedir. Stres akne lezyonlarında artışa neden olabileceği gibi, akne nedeniyle hastalarda ruhsal durumla ilgili sorunlar ortaya çıkabilmektedir (43). Yapılan araştırmalarda akne hastalarında ruhsal durum ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir (44). Depresyon, anksiyete, öfke, benlik saygısında azalma, sosyal içe çekilme gibi psikopatolojilerin akne vulgaris hastalarında gözlemlenmiştir (45, 46). Bununla birlikte akneli hastalarda psikolojik belirtilerin subklinik olduğunu gösteren araştırmalarda mevcuttur (47).

Aknenin psikolojik sağlık üzerindeki etkisini değerlendiren vaka kontrollü ve kesitsel çalışmalar, aknenin etkili tedavisiyle düzelen depresyon, intihar düşüncesi, anksiyete, psikosomatik semptomlar ve sosyal içe çekilme gibi bir dizi anormallik tespit edilmiştir (48).

2.1.5. Akne Tedavisi

Akne tedavisinin temel amacı, mevcut akne lezyonlarını kontrol ve tedavi etmek, kalıcı skar oluşumunu olabildiğince önlemek ve morbiditeyi en aza indirmektir. Akne tedavisi için bir rejim belirlenirken öncelikle iyi bir anamnez alınmalı, hastaya ait bireysel faktörler dikkatlice gözden geçirilmelidir. Hastanın mevcut klinik durumu, eşlik eden patolojileri, reçeteli veya reçetesiz ilaç kullanım hikayesi, ve hastanın tercih ettiği tedavi ve psikososyal faktörler gibi durumlar sorgulanmalıdır. Akne tedavisinde çeşitli topikal veya sistemik tedaviler (Tablo 2.1) yer almaktadır (21, 42).

Tablo 2.1. Güncel akne tedavi yöntemleri (49, 50).

Tedavi Yöntemleri	Örnekler
Topikal	• Retinoidler: adapalen, izotretinoin, motretinid, tazaroten, tretinoin, retinoil-β-glukuronid • Antibiyotikler: klindamisin, eritromisin, nadifloksasin • Diğer: azelaik asit, benzoil peroksit, kimyasal peelingler, kortikosteroidler, dapson, hidrojen peroksit, niasinamid, salisilik asit, sodyum sülfasetamid, kükürt, triklosan
Sistemik	• Retinoidler: izotretinoin • Antibiyotikler: azitromisin, klindamisin, ko-trimoksazol, doksisisiklin, eritromisin, levofloksasin, limesiklin, minosiklin, roksitromisin • Hormonal: kombine oral kontraseptifler • Diğer: klofazimin, kortikosteroidler, ibuprofen, çinko sülfat
Tamamlayıcı ve Alternatif İlaçlar	• Antimikrobiyal peptitler, arnika, kuşkonmaz, fesleğen yağı, defne, benzoin, huş ağacı, acı tatlı itüzümü, siyah kimyon, siyah ceviz, bira mayası, dulavratotu kökü, aynısefa, kırlangıçotu, papatya, hayıt ağacı, kişniş, salatalık, su mercimeği, İngiliz cevizi, taze limon, sarımsak, sardunya, greyfurt çekirdeği, yeşil çay, ardıç dal, labrador çayı, limon otu, limon, mineraller, meşe kabuğu, soğan, portakal kabuğu, portakal, Oregon üzüm kökü, paçuli, bezelye, çam, nar kabuğu özü, kavak, probiyotikler, balkabağı, gül mersini, ravent, biberiye, aspir yağı, sandal ağacı, yosun, sabun otu, spesifik antikorlar, ısırgan otu, ayçiçek yağı, çay ağacı yağı, kekik, zerdeçal
Girişimsel Tedaviler	• Komedon ekstraksiyonu, kriyoterapi, elektrokoterizasyon, intralezyonel kortikosteroidler ve optik tedaviler

2.1.5.1. Topikal Tedaviler

Topikal ürünler doğrudan etkilenen bölgeye uygulanma avantajına sahiptir; böylece sistemik absorpsiyonu azaltır ve pilosebace ünitenin tedaviye maruziyetini artırır. Bununla birlikte, akne tedavisinde kullanılan retinoidlerin önemli bir yan etkisi cilt tahrişidir. Tahrişin devam ettiği durumlarda, formülasyon değişikliğine gidilebilir veya tedaviye nemlendiriciler eklenebilir (51).

Topikal tedavi, aknenin tipine ve şiddetine bağlıdır. Komedonal akne ve hafif/orta şiddetli akne monoterapi veya kendi aralarında kombine şeklinde tercih

edilebilir. Orta/şiddetli akne de ise sistemik tedavilerle kombine olarak veya idame tedavisinde tercih edilebilir (52).

2.1.5.1.1. Benzoil Peroksit

Benzoil peroksit, P. Acnes'e karşı serbest oksijen radikalleri aracılığıyla bakterisidal etki gösteren beraberinde hafif keratolitik bir ajandır. Benzoil peroksit ayrıca hafif sebostatik etkiye sahip olup komedonal akne tedavisinde keratolitik aktivitesini ve etkinliğini artırmaktadır. Benzoil peroksit, sağlıklı granülasyon dokusu üretimini ve epitel proliferasyonunu uyararak kutanöz ülserlerde kullanılmaktadır (53, 54). Topikal retinoidlere kıyasla inflamatuvar lezyonlarda daha etkindir. Benzoil peroksit, hafif ila orta şiddette akne için önemli bir tedavi yöntemidir ve 6–8 hafta süreyle monoterapi olarak kullanılabilmesine rağmen, P. acnes suşlarının direnç oluşumunu azaltmak için sıklıkla topikal antibiyotiklerle kombine edilir. Benzoil peroksit kullanımında; konsantrasyona bağlı lokal yan etkiler, okside bir ajan olması nedeniyle kumaşlarda renk açılması ve kontakt dermatit gözlemlenebilir. Nadiren aşırı duyarlılık gelişen vakaların varlığı da bilinmektedir (55).

2.1.5.1.2. Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler akne tedavisinde 40 yıldan uzun süredir kullanılmakta olup ilk formu all-trans retinoik asittir. Topikal retinoidler, foliküler hiperkeratinizasyona etki ederek, foliküler tıkaç oluşumunu azaltıp mikrokomedon oluşumunun önüne geçmektedir. Böylelikle non-inflamatuvar ve inflamatuvar akne lezyonlarının sayısını azaltırlar (56). Topikal retinoidler, P. acnesin neden olduğu, proinflamatuvar sitokinler olan IL-8, IL-12 ve NFκB'nin salınımını TLR-2 üzerinden inhibe ederler. Anti-inflamatuvar etkilerini; TLR-2 inhibisyonu aracılığıyla veya direkt komedon oluşumunu önleyerek gösterebilirler (57). Topikal retinoidlerin P. acnes kolonizasyonu üzerinde direkt etkileri bulunmamaktadır. Ancak retinoidler, P. Acnes için uygunsuz bir aerobik ortam oluşturarak bakteri kolonizasyonunu azaltırlar (58).

Topikal retinoidler, aknenin en erken ortaya çıkan prekürsör lezyonunu inhibe ettiklerinden noninflamatuar akne ile ilk basamak tedavi olarak düşünülebilirler. İnflamatuvar akne tedavisinde de topikal veya sistemik antibiyotiklerle veya hormonal tedavilerle kombinasyonda da kullanılabilirler. Genellikle şiddetli nodüler akne tedavisinde tercih edilmemektedirler. Ancak hastalık kontrol altına alındıktan ve remisyon sağlandıktan sonra idame tedavisi için kullanılabilir. Tretinoin, adapalen ve tazaroten en sık tercih edilen topikal retinoidler olmakla birlikte izotretinoin, retinoil β -glukuronid ve motretinid kullanılabilen diğer ajanlardır (59, 60).

2.1.5.1.3. Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler akne tedavisinde, folikül içerisinde birikerek, antiinflamatuar ve antibakteriyel etki gösterirler. Deri yüzeyi ve folikülde, *P. acnes* kolonizasyonunu ve proinflamatuar etkilerini inhibe etmektedirler. Ayrıca immün hücre kemotaksisini inhibe etmeleri ve serbest yağ asidi miktarını baskılamaları da antiinflamatuar etkilerine katkı sağlamaktadır (61, 62).

Topikal antibiyotik olarak akne tedavisinde genellikle eritromisin, tetrasiklin ve klindamisin kullanılmaktadır. Topikal antibiyotikler hafif/orta şiddette inflamatuar akne ile etkin olmalarına rağmen sistemik antibiyoterapiye nazaran daha yavaş ve daha az etkindirler. Yavaş etki göstermeleri ve bakteriyel direnç riski nedeniyle tek olarak kullanılmaları tavsiye edilmemektedir. Son yıllarda topikal antibiyotiklerin sürekli kullanımına bağlı *P. acnes* suşlarında direnç gelişimi gözlemlenmiştir. Bakteriyel direnç gelişiminin önüne geçilebilmesi amacıyla topikal antibiyotiklerin topikal retinoidler, benzoil peroksit veya çinko asetat ile kombine edilmesi önerilmektedir (23, 26, 63).

2.1.5.1.4. Azelaik Asit

Azelaik asit, *P. acnes* türlerinin protein sentezini inhibe eden doğal bir dikarboksilik asittir (64, 65). Deri yüzeyinde ve folikülde *P. acnes*'in kolonizasyonu azaltır (53). Bakteriyostatik, antiinflamatuar, antioksidan ve anti-keratinizan özelliklere sahip olduğu için akne tedavisinde bir etkili ajandır (53).

Akne tedavisinde kullanılan diğer topikal tedaviler (Tablo 2.1) yer almaktadır.

2.1.5.2. Sistemik Tedaviler

2.1.5.2.1. Antibiyotikler

Orta ve şiddetli akne vulgariste sistemik antibiyotikler ilk basamak tedavide yer almaktadır. Antibiyotikler hem *P. acnes* kolonizasyonunu azaltmakta hem de konağın inflamatuvar cevabını baskılamaktadır. Sistemik antibiyotikler genellikle şiddetli, topikal tedavilere dirençli ve/veya skar riski yüksek olan akneli hastalarda tercih edilmektedir (66). Geniş yüzey alanı nedeniyle topikal tedavi uygulamanın zor olduğu trunkal akne de tercih edilmektedir (11).

Akne tedavisinde, sistemik antibiyotikler olarak sıklıkla makrolidler (eritromisin, klindamisin, azitromisin ve roksitromisin), florokinolonlar (levofloksasin), tetrasiklinler (doksisisiklin, minosiklin ve limesiklin) ve ko-trimoksazol tercih edilmektedir (67, 68).

2.1.5.2.1.1. Tetrasiklinler

Siklin grubunda yer alan bu antibiyotiklerden 1. kuşakta tetrasiklin hidroklorik asit ve oksitetrasiklin; 2. kuşakta ise doksisisiklin, limesiklin ve minosiklin yer alır. Orta ve şiddetli akne tedavisinde ilk basamak tedavide yer alan en etkili antibiyotik grubudur. Gebelikte, 8 yaşından küçüklerde, ilaca karşı alerjisi olanlarda ve laktasyonda kontrendikedir. Bakterinin ribozomal 30S subünitine bağlanarak bakteriyostatik etki göstermektedir. Kemotaksisi ve metalloproteinaz aktivitesini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki de göstermektedir. Lipofilik yapısından dolayı pilosebace ünite kolayca penetre olmaktadır. Serbest oksijen radikallerini temizleyici ve antikollajenolitik özellikleri de bulunmaktadır. Bu moleküllerin daha az sıklıkta ve düşük dozda kullanım avantajı bulunmaktadır, ayrıca daha güvenlidirler ve yarı ömürleri daha uzundur (1, 69). Doksiklin 100-200 mg/gün dozda; tetrasiklin ise 500-1000 mg/gün dozda önerilmektedir. Tedavi süresi 3 ayla sınırlı tutulmalıdır.

Daha uzun süreli tedavilerde direnç riskini azaltmak için topikal benzoil peroksit ile kombine edilmelidir (70).

2.1.5.2.1.2. Makrolidler

Eritromisin başta olmak üzere azitromisin ve roksitromisin akne tedavisinde etkili antibiyotiklerdendir. Makrolidler bakteriyel ribozomun 50S subünitine bağlanarak bakteriyostatik etki göstermektedirler. Bu ilaçların anti-inflamatuar özellikleri tetrasiklinlere göre daha azdır. Makrolidler gebelikte ve emzirenlerde güvenle kullanılabilir. P. acnes genellikle eritromisine direnç geliştirir, bu durum kullanımını kısıtlamaktadır (69, 70).

2.1.5.2.2. Hormonal Tedavi

Androjenlerin akne etyopatogenezinde yer alması nedeniyle aknede hormonal tedavi dikkat çekmiştir. Birçok çalışmada seçilmiş vakalarda tek başına veya diğer tedavilerle kombine olarak kullanıldıklarında etkin oldukları gösterilmiştir. Akne vulgariste hormonal tedavinin temel amacı; hipofiz, adrenal ve over kaynaklı androjen üretimini baskılamak ve sebace bezlerde androjen reseptörlerini bloke ederek sonuçta sebace bezler ve foliküler keratinositler üzerindeki androjenlerin etkisini azaltmaktır (69). Özellikle 3. veya 4. dekatta başlayan, sistemik tedavilere dirençli aknesi olanlarda ve akne kliniğine eşlik eden hirsutizm, menstrüel düzensizlik ve androjenetik alopesi gibi bulgularının varlığında hormonal tedaviler gündeme gelmelidir. Aknede kullanılan hormonlar dört ana başlık altında toplanabilir; antiandrojenler, kombine oral kontraseptifler, glukokortikoidler ve gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri (50).

2.1.5.2.3. Retinoidler

İzotretinoin, sistemik bir retinoid ve A vitamini türevidir. Şiddetli nodüler veya inflamatuvar akne için ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır ve uzun vadede akneyi baskılama potansiyeline sahip, bilinen tek ilaçtır. Yüz ve gövdede yerleşik şiddetli aknede, skarlaşmaya neden olan aknede ve psikolojik

komplikasyonlara neden olan akne de birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Geçmişte kullanılan topikal veya diğeri sistemik tedavilere dirençli hafif ila orta dereceli akne vakaları olan hastalara da fayda sağlayabilir (52, 71).

Halen izotretinoin, akne etiyopatogenezinde bilinen dört ana patojenik faktörün tamamına etkisi olan mevcut tek ilaçtır (68). İzotretinoin, sebase bezlerin farklılaşmasına ve apoptozuna yol açar, sebum üretimini azaltır. Bu da kutanöz bakteri florasının ekosisteminde bir değişikliğe yol açar ve sonuçta foliküllerdeki P. acnes kolonizasyonunu azaltır. Aynı zamanda anormal foliküler keratinizasyonu baskılayıcı ve antiinflamatuvar etkileride bulunmaktadır (13, 52, 68, 72).

İzotretinoin genellikle 0,5–1 mg/kg/gün dozunda ve nksleri önlemek için 120–150 mg/kg kümülatif doza ulaşılacak şekilde önerilmektedir (1). Yaklaşık 20 hafta boyunca verildiğinde, oral izotretinoin, vakaların yaklaşık % 85'inde klinik iyileşme ile sonuçlanan en etkili ilaçtır. Hastaların yaklaşık beşte birinde nüks gözlemlenebilir (73, 74).

İzotretinoin tedavisi esnasında keilit, kserozis, epistaksis, sekonder cilt enfeksiyonları, akne lezyonlarının geçici olarak aktifleşmesi, fotosensitivite ve serum lipidlerinin artışı izlenebilir. Ancak bunlar nadiren tedavinin kesilmesine neden olacak kadar ciddidir. Teratojenik bir ajan olması nedeniyle, izotretinoin ocuk doğurma çağındaki kadınlara yeterli doğum kontrol yöntemi ile birlikte verilmelidir. Yan etkileri nedeniyle izotretinoin kullanan hastaların izlenmesi gereklidir (1).

2.2. İzotretinoin

2.2.1. İzotretinoin farmakokinetiği

13-cis-retinoik asit olarak bilinen izotretinoin, kanda ve dokularda çok küçük miktarlarda doğal olarak bulunan bir A vitamini türevidir. Nispeten suda çözünür ve karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize edilir. Karaciğerde izotretinoin, 4-okso-izotretinoine oksitlenir ve tretinoin dahil olmak üzere çeşitli metabolitlere izomerize edilir. İzotretinoinin maksimum plazma konsantrasyonlarına

oral uygulamayı takiben 1 ila 4 saat arasında ulaşılır. 6–20 saatte, plazmada pik 4-okso-izotretinoin seviyeleri görülür. Retinoid seviyeleri, oral izotretinoinin kesilmesinden 1 ay sonra başlangıç düzeyine döner. İlacın metabolitleri esas olarak dışkı (% 53-74) ve az miktarlarda idrarla atılır (75).

İzotretinoin bir ön ilaç görevi görür (76, 77). Hücre içi olarak beş ana aktif metabolite dönüşür. Bunlar; 13-cis-4-okso-retinoik asit/4-okso-izotretinoin, all-trans-retinoik asit/tretinoin, all-trans-4-okso-retinoik asit/4-oksotretinoin, 9-cis-retinoik asit ve 9-cis-4-okso-retinoik asittir. Bu metabolitler, retinoid aktivitesine aracılık eden nükleer retinoik asit reseptörlerini (RAR'ler veya RXR'ler) bağlar. RAR'lar ve RXR'ler, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozundan sorumlu gen ağlarını düzenlemek için heterodimerler oluşturur (78). Üç retinoik asit A reseptörü (RAR alfa, beta ve gama) ve üç retinoik asit X reseptörü (RXR alfa, beta ve gama) vardır, ancak deride en yaygın olarak RAR gama ve RXR alfa alt tipleri bulunur (79).

2.2.2. İzotretinoin Etki mekanizması

İzotretinoin etki mekanizmasına akne tedavi başlığı altında değinilmiştir.

2.2.3. İzotretinoin Endikasyonları

1960-1980'lerde, psöriazisten cilt kanserine kadar çeşitli dermatolojik hastalıklarda retinoidlerin kullanımı araştırılmıştır. Akne etkinliği 1970'lerde keşfedilmiştir (80, 81). 1982 yılına kadar, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), sistemik antibiyotikler de dahil olmak üzere geleneksel tedaviye yanıt vermeyen şiddetli, inatçı nodüler aknenin tedavisi için oral izotretinoini onaylamıştır. Sadece akne endikasyonuna sahip olmasına rağmen, izotretinoinin gram negatif folikülit, inflamatuvar rozase ve pyoderma fasiyale / rozase fulminans gibi çeşitli dermatozlar için endikasyon dışı kullanıldığı bilinmektedir (2). Etkinliği pityriasis rubra pilaris, darier hastalığı, iktiyozlar ve keratodermalar gibi keratinizasyon bozukluklarında da tanımlanmıştır (82). İzotretinoin ayrıca kutanöz neoplazmalar için kemoprevansiyon

olarak (83) ve kseroderma pigmentosum ve epidermodisplaziya verruciformis (84-86) gibi çeşitli genodermatozlarda adjuvan tedavi olarak değerlendirilmiştir.

2.2.4. İzotretinoin Klinik Etkililiği

Çoğu akne vulgaris hastasında, izotretinoin tedavisine, tedavinin üçüncü ayında yanıt alınmaktadır (87). Hastaların %60-85'inde 20 haftalık tedaviden sonra klinik kür oranına ulaşması beklenmektedir ancak hastaların yaklaşık beşte birinde nüks gözlemlenebilir (73, 74, 88). Relapsların çoğu, izotretinoin tedavisinin tamamlanmasından sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar (89). Nükslerin % 65'e kadarı, toplam dozda 120 mg/kg'dan daha az alınan subterapötik kümülatif izotretinoin dozlarına bağlanabilir (90-94). Ek olarak, aralıklı doz rejimleri, erkek cinsiyet, ağırlıklı olarak gövde aknesi olan hastalar ve 16 yaşın altındaki hastalar relaps için risk faktörleridir (95).

2.2.5. İzotretinoin Kontrendikasyonları ve İlaç Etkileşimleri

İzotretinoin tedavisine başlamadan önce dikkatli bir eşzamanlı ilaç incelemesi ve ilaç risklerinin araştırması yapılmalıdır. Her ikisinde de artmış psödötümör serebri riski nedeniyle tetrasiklin sınıfı antibiyotikler izotretinoin ile birlikte uygulanmamalıdır. İzotretinoin ile A vitamini takviyelerinin birlikte kullanımından ilave toksik etkileri nedeniyle kaçınılmalıdır. Karaciğerin sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edildiğinden, izotretinoin benzer şekilde metabolize olan diğer ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Örneğin, izotretinoinin karbamazepin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (96). Ketokonazolün izotretinoin plazma seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir. İzotretinoin, plazmada albümine % 99.9 bağlanır. Albümine yüksek afiniteye sahip olan salisilik asit ve indometasin gibi ilaçlar izotretinoini albüminden ayırabilir ve ilacın bağlanmamış fraksiyonunu ve aktivitesini artırabilir (97). İzotretinoin veya bileşenlerinden herhangi birine (ör. Parabenler, soya veya diğer retinoidler) karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar, izotretinoin ile tedavi edilmemelidir (98). Ayrıca ilacın etkinliğini azalttığı gösterildiğinden ağır alkol alımından kaçınılmalıdır (99).

Çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınların aynı anda iki etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerekmektedir çünkü izotretinoin uygulamasıyla ilgili majör fetal anormallikler belgelenmiştir. Hamilelik, hamileliği planlama ve emzirme, tedavinin mutlak kontrendikasyonlarıdır (1).

2.2.6. İzotretinoin Uygulama Dozu

Genel olarak önerilen izotretinoin dozu, 120-150 mg/kg hedef kümülatif doza ulaşmak için 0,5 ile 2,0 mg/kg/gün arasında değişir. Tedavi tipik olarak ilk ay 0,5 mg/kg/gün ile başlatılır, daha sonra tedavi süresince tolere edildikçe 1 mg/kg/gün'e çıkarılır (100). Bu şekilde reçete edildiğinde, bir tedavi protokolü yaklaşık 20 hafta sürer; ancak, daha ağır vakalar için daha uzun protokoller kullanılabilir (67). Yaşlı hastalar, yan etkileri tolere edemeyenler veya yüksek dozların akne alevlenmesine neden olabileceği hastalar için daha düşük günlük dozlar seçilebilir (101). Bu durumlarda, aynı kümülatif doza ulaşmak için düşük günlük dozlar daha uzun sürede verilebilir. Kümülatif hedef doza ulaşmayan hastaların (örn. tedaviyi erken bırakanlar) nüksetme olasılığı daha yüksektir (102). Bir protokolü tamamlayan hastaların çoğu kalıcı bir remisyon sağlarken, bazı hastalar ek tedaviye ihtiyaç duyar. Bu durumda, ikinci bir protokol tipik olarak ilk tedaviyi tamamladıktan 8 hafta sonra başlatılır (103).

2.2.7. İzotretinoin yan etkileri

2.2.7.1. Mukokutanöz Yan Etkiler

İzotretinoinin çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır. İzotretinoine bağlı en sık mukokutanöz yan etkiler görülür ve genellikle doza bağlıdır. Keilit en sık görülen yan etki olup hastaların tamamına yakın oranında bildirilmiştir. Kseroz, hastaların % 50'ye varan bir kısmında görülür (104) ve özellikle atopik diyetizi olan hastalarda yaygın olabilir (89). Mukokutanöz reaksiyonlar, düzenli olarak yapay gözyaşları, nemlendiriciler ve dudak balsamları kullanılarak kontrol edilebilir. Diğer mukokutanöz yan etkiler arasında akral deskuamasyon, fasiyal eritem, egzama (topikal kortikosteroid tedavisi gerektirebilir), cilt fragilitesi, paronişi, piyojenik

granülomlar, morarma, erüptif ksantomlar, ışığa duyarlılık (stratum korneumun incilmesi nedeniyle), onikoliz, tırnak plağı kırılabilirliği ve alopesi sayılabilir (104, 105). Daha olumlu bir yan etki profili ve daha iyi hasta uyumu nedeniyle düşük doz rejimleri tercih edilebilir (106-108).

Şiddetli nodülökistik aknesi olan bir hastada izotretinoin tedavisine başlarken, kalıcı skarlara neden olabilecek bir alevlenmeyi önlemek için dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, hastalara daha düşük dozda izotretinoin başlanıp tolere edildikçe arttırılması önerilmektedir. Bu alevlenmeyi önlemek için izotretinoin başlanırken aynı zamanda oral kortikosteroidler (örn., 2-6 hafta süreyle 0.5-1.0 mg / kg / gün dozlanan prednizon) verilebilir. Kortikosteroid 2-4 haftalık bir süre içinde yavaşça azaltılmalıdır. Alternatif olarak, hastalar, izotretinoine başlamadan önce 1 ila 2 haftalık sistemik kortikosteroid tedavisi verilebilir. İzotretinoin tedavisi sırasında akne alevlenmesini öngören faktörler arasında erkek cinsiyeti, makrokomedonlar, trunkal komedonlar, yüzde nodüler şiddetli akne ve yüksek sayıda yüz komedonun varlığı yer almaktadır (109-111).

2.2.7.2. Teratojenite

Uygun şekilde reçete edildiğinde ve izlendiğinde güvenli olsa da, izotretinoin ciddi yan etkilerle de ilişkilidir. İzotretinoin, güçlü bir teratojendir. Fetüs, ilk trimesterde ve organogenez sırasında izotretinoinin etkilerine önemli ölçüde duyarlıdır. İzotretinoine maruz kalan gebeliklerin % 18-22'sinin spontan abortusla sonuçlandığı tahmin edilmektedir (112, 113). Hayatta kalan fetüslerin % 20-30'unda kraniofasiyal kusurlar (yarık dudak, küçük yada olmayan işitsel kanallar, mikroftalmi), kalp anormallikleri (septal kusurlar), merkezi sinir sistemi anormallikleri (mikrosefali, hidrosefali), timik hipoplazi gibi bazı malformasyonların gelişmesi muhtemeldir (114, 115). Veriler sınırlı olmakla birlikte, izotretinoine maruz kalan ancak anatomik doğum kusurları olmadan doğan fetüslerin daha düşük nöropsikolojik işlevsellik seviyelerine ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde gelişimsel gecikmelere sahip olduğu düşünülmektedir (115). İzotretinoin, FDA gebelik kategorisi X olup, risklerin kullanımın faydalarından daha ağır bastığı açık bir teratojenite riski göstermektedir.

2.2.7.3. Lipid Anormallikleri

İzotretinoin ile tedavi sırasında lipid anormallikleri nadir görülen bir yan etki değildir. Hastaların % 20-45'inde hipertrigliseridemi geliştiği, % 30'unda ise total kolesterol ve LDL yüksekliğinin geliştiği tahmin edilmektedir. Bazı durumlarda, HDL seviyelerinde azalma olabilir. İzotretinoin kaynaklı lipid anormallikleri için risk faktörleri; gövde obezitesi (artmış bel-kalça oranı), hiperinsülinemi, apoE geninin varlığı ve ailede hipertrigliseridemi öyküsüdür (116). Ayrıca, izotretinoin tedavisi sırasında lipid anormallikleri gelişen hastalar, gelecekte metabolik sendrom için risk altındadır (117). Kişisel geçmiş, hipertrigliseridemi, diyabet ve alkol tüketimi de muhtemelen izotretinoin tedavisi sırasında yaşanan hiperlipidemide rol oynamaktadır (118).

Lipid seviyelerindeki artışlar nadiren tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetlidir. Tipik olarak tedavinin ilk 1-2 ayında ortaya çıkar ve ilacın kesilmesinden 2-4 hafta sonra başlangıç düzeyine normale döner. Orta derecede trigliserid yüksekliğinin tedavisi (örneğin, 300-500 mg/dL) yaşam tarzı değişikliklerini (kilo kaybı, artan egzersiz, sağlıklı beslenme) ve/veya farmakolojik tedaviyi (örneğin, günde iki kez gemfibrozil 600 mg) içerir (95). Trigliserid düzeyleri 500 mg/dL'nin üzerinde gelişen hastalarda, izotretinoin dozunun azaltılması veya tedavinin kesilmesi önerilmektedir (95). Trigliserid seviyeleri 800 mg/dL'yi aşarsa, izotretinoin derhal kesilmelidir (95). Hipertrigliserideminin akut riskleri arasında pankreatit ve erüptif ksantomaların gelişimi yer alır (119). Özellikle yüksek riskli kategorilerdeki hastalar olmak üzere tedavi esnasında hastaların lipid seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir (120).

2.2.7.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İzotretinoin kullanımı ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) arasındaki ilişki uzun süredir tartışılmaktadır, ancak kesin, nedensel bir ilişki kurulmamıştır. Bununla birlikte 1980'lerden itibaren İBH ile izotretinoin kullanımını ilişkilendirilen vaka bildirimleride mevcuttur (5, 121-125).

İBH genellikle yaşamın ikinci on yılında gelişir ve üçüncü on yılda zirve yapar. İzotretinoin ile İBH ilişkisinde; hastaların benzer yaşta akne ve İBH tanısı alması karıştırıcı faktör olarak yer almaktadır. Şiddetli aknenin, izotretinoinden bağımsız olarak İBH ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (126, 127).

Nedensel bir ilişki ve kesin kanıt olmamasına rağmen, FDA olası bir yan etki olarak 2005 yılında izotretinoin prospektüsüne İBH'yi eklemiştir. 2010 yılında, Amerikan Dermatoloji Akademisi, izotretinoin ve İBH konusunu ele alan bir pozisyon bildirisi yayınlamıştır. Bildiriye göre *"Mevcut kanıtlar, genel popülasyonda izotretinoin kullanımı ile enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) arasındaki bir ilişkiyi veya nedenselliği kanıtlamak için yetersizdir."* (128) sonucuna varılmıştır.

2.2.7.5. Depresyon ve İntihar

İzotretinoin, nedensel bir ilişki kurulmamış olmasına rağmen duygudurum değişikliklerinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Tıbbi literatür, izotretinoin tedavisi sırasında veya sonrasında yeni başlangıçlı depresyon veya intihar düşünceleri olan hasta raporları ve hasta serileriyle doludur (129-132).

Mevcut veriler, akne için izotretinoin tedavisinin aslında depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir (133, 134).

Depresyon ve intihar riski 1988'de izotretinoin prospektüsüne eklenmiştir. Kasım 2010'da Amerikan Dermatoloji Akademisi izotretinoin ve depresyon konusunda şu açıklamayı yayınlamıştır: *"İzotretinoin kullanımı ile depresyon/anksiyete arasında bir korelasyon semptomlar öne sürülmüş ancak kanıta dayalı nedensel bir ilişki kurulmamıştır"* (127).

2.2.7.6. Kemik Anormallikleri

1944'ten beri, kronik, yüksek dozlu retinoid tedavisinin, yaygın idiyopatik iskelet hiperostoz sendromu (DISH), ligament kalsifikasyonu, osteoporoz, epifizlerin erken füzyonu ve uzun kemik modelleme anormallikleri gibi çeşitli iskelet

anormallikleriyle ilgili olduğu bildirilmiştir (135, 136). Keratinizasyon hastalıklarında (örn. Darier hastalığı, iktiyozlar ve palmoplantar keratoderma) izotretinoinin uzun süreli kullanımının (en az 4 yıl) kemik mineral yoğunluğunu etkilediğine dair bir kanıta rastlanmamıştır (137, 138). Öte yandan kısa süreli tedavinin kemik mineral yoğunluğunu etkilediğı gösterilmemiştir (139, 140). DISH gelişimi uzun süreli izotretinoin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle omurgayı etkileyen ligamentlerin ossifikasyonu ile karakterizedir (141).

2.2.8. İzlem

Potansiyel olarak ciddi yan etkilerin sayısı göz önüne alındığında, izotretinoin kullanan hastaların yakından izlenmesi son derece önemlidir. Gebeliğin izlenmesine yönelik kılavuzlar nispeten evrenseldir; ancak, diğeri potansiyel olumsuzlukların izlenmesine yönelik öneriler değışebilir.

İzotretinoin prospektüsü, tedaviye başlamadan önce ve ardından izotretinoine lipid yanıtı oluştuğunda düzenli olarak bir açlık lipid paneli önermektedir (genellikle 4. Haftadan itibaren) (94). Hipertrigliseridemi riski, pankreatit gelişimi ile ilişkili olduğundan özellikle önemlidir. Prospektüste ayrıca, haftalık veya iki haftada bir test yapılmasını önerilirken, birçok doktor başlangıçta ve daha sonra ayda bir açlık lipid paneli uygular (142, 143). Avrupa kılavuzları, başlangıçta, tedaviden 1 ay sonra ve ardından tedavi boyunca her 3 ayda bir açlık lipid profilinin gerçekleştirilmesini önermektedir (104).

İzlenecek diğeri laboratuvar testleri arasında kapsamlı bir metabolik panel ve tam kan sayımı bulunur. İlaça bağılı hepatotoksisiteyi izlemek için karaciğeri fonksiyon testleride (KCFT) değıerlendirilmelidir (118).

Sonuç olarak, izotretinoin, şiddetli nodülökistik akne tedavisinde devrim yaratan, oldukça etkili, iyi tolere edilen bir akne tedavisidir. Ayrıntılı bilgilendirilmiş onam, hasta danışmanlığı, dikkatli izlem, klinik sonuçları iyileştirmek ve olası yan etkileri en aza indirmek için son derece önemlidir. Yaygın yan etkilerinin çoğı tahmin edilebilir, doza bağımlı ve yönetilebilirdir. İzotretinoin depresyon ve IBH ile

ilişkinine dair tartışmalar sürsede, uygun doz ve takiplerle kullanıldığında güvenli bir ilaç olduğu söylenebilir.

2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), Crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (ÜK) ve belirsiz kolit içeren hastalıkları ifade etmektedir. İBH'nin görülme sıklığı, yirmi birinci yüzyılda neredeyse her sanayileşmiş ülkede artmaktadır.

2.3.1. İBH Nedenleri

İBH'nin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik, çevresel ve hasta ile ilgili faktörler İBH'nin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. İBH'lı hastaların birinci derece akrabalarında hastalık riskinde 5 kat artış olduğu gösterilmiş ve hastalıkta poligenetik bir kalıtım olduğu bilinmektedir (144, 145). İBH ile ilişkili genetik lokusların çoğu aynı zamanda T hücre fonksiyonundan da sorumludur. T hücre aracılı immun yanıtlar hem CH hem de ÜK'de rol oynamaktadır (144).

Genetik yatkınlık İBH'nin gelişiminde anahtar bir özellik olmasına rağmen, çevresel faktörlerin de etkisinin olduğu bilinmektedir. Doymuş yağ ve işlenmiş et içeriği yüksek diyetler, İBH'nin gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek lifli diyetlerin CH riskini azalttığı gösterilmiştir (146). Bağırsak mikrobiyomunu bozan ilaçların (antibiyotikler, steroid olmayan antiinflamatuvarlar, kontraseptifler ve statinler) İBH gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (144).

İBH'lı hastaların bağırsak mikrobiyomunda yaygın olarak Firmicutes kolonizasyonunda azalma ve Bacteroideteslerde ise artış olduğu gözlenmiştir. İBH' de bağırsak mikrobiyomda tespit edilen başka bir değişiklik ise mukolitik bakteri olan ve bağırsak epiteline yapışan Proteobacteria kolonizasyonunda artıştır. Mikrobiyotadaki bu değişiklikler intestinal mukoza bariyerinde bozulmaya ve epitel hücre fonksiyonlarında anormalliklere yol açmaktadır (147).

2.3.2. İBH Epidemiyolojisi

İBH batı ülkelerinde, özellikle de Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygındır (144). Ayrıca İBH insidansı dünya çapında zamanla artmaktadır (148); Avrupada 2,5 milyon, ABD'de ise yaklaşık 1 milyon kişinin etkilendiği hasta yükü mevcuttur. Hem ÜK hem de CH, yaşamın ikinci veya dördüncü on yılında başlamakta ve belirli bir cinsiyet tercihi olmayan benzer yaş ve cinsiyet dağılımı göstermektedir (149, 150). CH ortalama 15-25 yaşlarında izlenmekte iken ÜK'in 25 ile 35 yaşları arasında ortaya çıkması daha olasıdır. İBH, beyaz ırkta (özellikle Ashkenazi Yahudileri) daha fazla izlenmektedir. Ayrıca son on yılda görülme sıklığı Asyalı popülasyonlarda artmaktadır. Ülkeler sanayileştikçe İBH vakaları artmaktadır. Benzer şekilde şehir merkezlerinde yaşayanların kırsal ortamda yaşayanlara göre hastalıktan etkilenme olasılığı daha yüksektir (151).

2.3.3. İBH Klinik Özellikler

2.3.3.1. Crohn Hastalığı

CH, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir bölgesini etkileyebilir. Lezyonlar yamalar halinde ortaya çıkar ve inflamatuvar alanlar arasında sağlıklı mukoza aralıkları bırakır (152). Hastalığın şiddeti ve yeri; ilişkili belirti ve semptomlarda farklılıklar oluşturup geniş bir klinik tabloya yol açar. CH'nın klasik ayırt edici özellikleri arasında karın ağrısı, sulu ishal ve kilo kaybı yer almaktadır (153, 154). Karın ağrısı genellikle koliktir ve teşhisten önce yıllarca devam eder. Ağrı sıklıkla bağırsak hareketleri ile ilişkilidir ve sonrasında hasta rahatlar. Terminal ileum tutulumuna yatkınlık nedeniyle ağrı genelde sağ alt kadranda lokalize olur. Bu ağrı akut ve şiddetli olabilir ve sıklıkla apandisiti taklit edebilir. CH ishali genellikle suludur, ancak kanlı da olabilir. Kanlı ishal en sık kolon ve rektal tutulumda görülmektedir (155). Şiddetli kanama nadirdir, ancak hastaların % 1 ila % 2'sinde ortaya çıkabilir (156). Ağrı gibi, ishal de sıklıkla epizodiktir ve teşhisten önce yıllarca aralıklı olarak devam edebilir. CH olan hastalar genellikle tanı konulduğunda önemli ölçüde kilo kaybına uğramıştır. Kilo kaybına kronik ishal,

emilim bozukluğu ve yeme korkusundan kaynaklanan anoreksi gibi bir çok faktör neden olmaktadır.

CH bağırsakta fistüllere, perforasyon oluşumuna veya fibrostenotik tıkanmaya neden olabilmektedir. Crohn hastalarının yaklaşık %20 ila %40'ında bağırsak fistülleri görülür (157, 158). Fistül oluşumu, bağırsak, mesane, deri veya vajina dahil olmak üzere herhangi bir komşu yapıda meydana gelebilir. Enteroenterik fistüller en sık görülen şeklidir. Bu fistüller klinik olarak asemptomatik olabilir, ancak emilim bozukluğu ve ishale katkıda bulunabilir. Enterovajinal fistüller ikinci sıklıkta görülmekte ve vajinadan dışkı veya gaz geçişi ile ortaya çıkmaktadır. Perianal fistüllerden ayrı enterokütanöz fistüller, enterik içeriğin deri yoluyla drenajına neden olur. Enteroveziküler fistüller tüm fistüllerin %3'ünü oluşturur (157).

Fibrostenotik inflamasyon paterni, darlıkların gelişmesine neden olur. Darlıklar, karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi obstrüktif özelliklerle kendini gösterebilir. Klinik tablo akut veya kronik olabilir. Tüm GİS yolu boyunca darlıklar oluşabilir. En sık ince bağırsak tutulumu ve tıkanıklığı izlenmektedir, ancak mide çıkış tıkanıklığı, kolon tıkanıklığı ve anal darlıklar da görülmektedir.

CH olan hastaların üçte birinde perianal tutulum mevcuttur (159). CH'nin perianal bölgeye ait en yaygın belirtileri fistüller, fissürler, apseler ve deri etiketlerini içerir. Perianal fistül gelişiminin CH altında farklı bir hastalık fenotipini temsil ettiği düşünülmektedir. Bu fenotip tipik olarak daha agresif bir seyir gösterir ve farklı tıbbi ve cerrahi müdahaleler gerektirebilir (160). Perianal fistül insidansı, daha distal GİS tutulumu ile artar ve en çok rektal tutulumlu Crohn koliti ile ilişkilidir (161). Hastaların yaklaşık %15'inde tanı anında perianal fistül bulunmuştur. Perianal fistüllerin genel insidansı %17 ile %43 arasında değişmektedir (162).

CH'da da sistemik semptomlar sıklıkla görülür. Devam eden inflamasyon ve emilim bozukluğunun bir sonucu olarak halsizlik hastalarda yaygındır. Ateş sıklıkla görülür ve genel olarak subfebrildir. Daha yüksek ateş, apse oluşumu veya perforasyon gibi daha şiddetli bir inflamatuvar süreci gösterir. CH hastalarının yarısına kadarı ayrıca bağırsak dışı belirtilerle hekime başvurmaktadırlar (163).

2.3.3.2. Ülseratif Kolit

ÜK'deki intestinal inflamasyon kolon mukozası ile sınırlıdır ve semptomları CH'na göre daha az heterojen hale getirir. Ayrıca CH'nın tersine, ÜK'de lezyonlar kolondan rektuma kadar sürekli (164). ÜK'te semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre genellikle CH'dan daha kısadır ve genellikle yıllar yerine haftalar veya ayları bulmaktadır.

ÜK'nin ana özelliği, bağırsak içeriğinin inflamasyonlu kolondan hızlı geçişinden kaynaklanan ishaldir. Genellikle yemek sonrası izlenmesine rağmen gece de olabilir. İshalin ciddiyeti, inflamasyonun derecesine bağlıdır. Rektal inflamasyon sık, küçük hacimli bağırsak hareketlerine yol açar ve mukusun sık geçişiyle ilişkilidir. Daha proksimal hastalık, pankolite kadar, sıvı dışkı ile daha şiddetli, daha büyük hacimli ishal ile sonuçlanır. Gaitada kan, klasik olarak ÜK ile ilişkilidir, ancak özellikle distal tutulumla sınırlı hafif hastalık vakalarında her zaman mevcut değildir. Çoğu hastada kanlı ishal mevcuttur ve kanamanın şiddeti kolon tutulumunun derecesi ile ilişkilidir. Daha distal hastalığı olan hastalarda dışkı sadece kanlı mukus olabilir veya az miktarda taze kan içerebilir. Hastalık proksimale yayıldıkça, kan dışkı ile karışır ve büyük ölçüde kanlı ishale yol açabilir. Hastaların yaklaşık % 10'unda şiddetli kanama görülür ve ÜK popülasyonunun yaklaşık % 1 ila % 3'ü cerrahi müdahale gerektirebilecek en az bir büyük kanama epizodu yaşar. Fulminant kolit veya toksik megakolon, hastaların yaklaşık % 15'inde görülür. ÜK'li hastalarda, şiddetli kanamaya veya kolon perforasyonuna ve ayrıca sıklıkla cerrahi acil durumlara neden olabilir (165, 166).

ÜK'nin diğer yaygın özellikleri arasında tenesmus ve karın ağrısı bulunur. Karın ağrısı, hafif kolik ağrıdan şiddetli kramplara kadar değişebilmektedir. Hastalarda yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomları da mevcut olabilir. Daha uzun hastalık seyri ile hastaların yaklaşık % 5 ila % 10'unda ortaya çıkan tıkanma ve ağrıya yol açabilen kolon darlıkları geliştirebilir. Klinisyenler, darlıklarla karşılaştığında altta yatan sebep konusunda yüksek şüpheye sahip olmalıdır. Kabızlık ÜK ile de mümkündür ve en sık lokalize distal hastalıkta görülür. Kabızlık durumunda bile, hastalar tipik olarak sık sık kan ve mukus akıntısı yaşarlar.

ÜK'de ekstraintestinal belirtiler de görülür, ancak CH'dan daha az sıklıkta gözlemlenmektedir (165).

2.3.4. Tanı ve Endoskopi

Endoskopi, İBH'de birincil tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. İBH araştırılan herhangi bir hastaya, mümkün olduğunca terminal ileum entübasyonu ile kolonoskopi yapılmalıdır. Belirgin hastalık segmentlerine biyopsi yapılmalı ve ileum ve rektum dahil 5 bölgeden en az 2 biyopsi alınmalıdır. Hastalığın histolojik kapsamını belirlemeye yardımcı olmak için normal görünen dokudan da biyopsiler alınmalıdır (166). Çoğu zaman endoskopi, deneyimli endoskopistlerin CH, ÜK ve diğer enflamatuvar enteropatiler arasında ayırım yapmasına yardımcı olur. Gerçek granülomların, CH olan hasta biyopsilerinin yaklaşık üçte birinde görüldüğünü hatırlamak önemlidir, bu nedenle granülomların yokluğu CH'yı ekarte etmez. İBH'de kolonoskopi ile ilgili klasik bulgular Tablo 2.2'de görülebilir.

Tablo 2.2. İnflamatuvar barsak hastalıklarında endoskopik ve histopatolojik bulgular (167).

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Yerleşim	Kolon: distalden proksimale İzole periapendiks Göreceli rektal koruyucu Backwash ileitis Yamalı görünüm	Kolon İleum Aralıklı tutulum
Mukoza	Damarlanma kaybı Eritem Erozyonlar Ülserler Psödopolipler	Damarlanma kaybı Eritem Mukozal granülerlik Erozyonlar Ülserler Psödopolipler Aftöz ülserler Arnavut kaldırımı görünümü
Histopatoloji	Kript apsesi Mukozal atrofi Müsin tükenmesi Paneth hücre metaplazisi Artan lamina propria hücreliliği Bazal plazmasitoz Bazal lenfoid kümeler Lamina propria eozinofiller	Granülomlar Fibrozis Nöral hiperplazi Normal müsin Submukozaya uzanan inflamasyon

CH'lı hastaların % 16'sına kadar üst GİS hastalığı bulunabilmesine rağmen, asemptomatik hastaların rutin yönetiminde üst endoskopi önerilmemektedir (168). Özofagogastroduodenoskopi genellikle İBH semptomları ve çeşitli bağırsak bozuklukları arasında önemli bir örtüşme olduğunda yapılmalıdır (169).

2.3.5. Laboratuvar

İnflamatuvar süreci izlemek için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Bu biyobelirteçler genellikle spesifik değildir ve yeni bir tanı koymaktan ziyade tanı konulduktan sonra hastalık yanıtını izlemek için daha uygundur.

C-reaktif protein (CRP), inflamasyon için hassas bir tetkiktir. CRP kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğundan inflamasyonda dikkat çekici bir biyobelirteçtir, ancak spesifik değildir. Farklı doku hasaraları, sigara kullanımı, obezite ve ilaç tedavilerinin varlığında seviyeleri yükselebilir (170). CRP'nin İBH'de yüksek bir negatif prediktif değeri bulunmaktadır. 5 mg/dL'lik bir CRP seviyesinin % 1'den daha az aktif İBH şansı taşıdığı gösterilmiştir (171). Buna rağmen, CRP testinin hastaların % 30'una kadar varan kısmında negatif olduğu da gösterilmiştir (172).

Fekal kalprotektin (FK), intestinal mukozal inflamasyonunun doğrudan bir belirteçidir. Bu protein, nötrofillerin sitozolünden elde edilir ve nötrofil degranülasyonunun sonucu ortaya çıkmaktadır (173). FK'nin intestinal mukoza enflamasyonunun derecesini değerlendirmede güvenilir ve non invaziv bir belirteç olduğu gösterilmiş olup barsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir. FK'nin İBH'yi fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir fekal biyomarker olduğu, şüpheli İBH vakalarındaki düzeylerinin kolonoskopi gereksinimini belirleyen değerli bir tarama tetkiki olduğu gösterilmiştir (7-9). FK'nin İBH'li hastaların tespitinde %93 duyarlı ve %96 özgül olduğu bulunmuştur (8). Divertikülit, enfeksiyöz kolit, bağırsak neoplazmaları, siroz gibi patolojilerde ve ilaç (nonsteroid antiinflatuarlar, proton pompası inhibitörleri) kullanımıyla seviyeleri yükselebilmektedir (174). Hem CRP hem de FK, İBH tedavisine yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir (175).

İBH'nın teşhisine yardımcı olmak için farklı biyobelirteçler de tanımlanmıştır. Perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), CH'li hastaların %6-39'unda, ÜK'li hastaların %41-73'ünde ve sağlıklı kontrollerin % 0-8'inde pozitif bulunmaktadır. Bu bulgu, CH teşhisi için düşük bir özgüllük (% 19) sağlamasıyla birlikte ÜK'yi CH'den % 52 duyarlılık ve % 91 özgüllük ile ayırt etmeye olanak sağlamaktadır (176).

Hastalığın aktivitesini göstermede eritrosit sedimentasyon hızında artma, lökositoz, trombositoz, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış dikkat çeken bulgulardır (177).

2.3.6. Görüntüleme

İBH'de endoskopik uygulamalar ile kolonik ve ileal hastalık tanımlanabilmesine rağmen, bu bölgelerdeki tutulumun yokluğu veya varlığı, bağırsağın geri kalanında hastalığı ekarte etmez. İnce bağırsağı değerlendirmek için ya magnetik rezonans enterografisi (MRE) ya da bilgisayarlı tomografi enterografisi (BTE) yapılmalıdır. Bu çalışmaların her ikisi de intestinal inflamasyon, darlıklar, ülserler ve kaldırım taşı gibi intralüminal bozuklukları belirlemeye yardımcı olmaktadır. Ancak hastaların, bağırsağı germek için kullanılan büyük miktarda nötr kontrast içmesini gerektirir. Kesitsel görüntüleme ayrıca fistül ve mezenterik kalınlaşma gibi ekstralüminal bulguları da tanımlayabilir. Normal kolonoskopi bulguları olan CH vakalarının % 50'ye kadarında, kesitsel görüntülemelerde anormallikler tespit edildiği bildirilmiştir. Bu durum CH tanısında görüntüleme yöntemlerinin önemini göstermektedir.

BTE ve MRE'nin her ikisi de CH'de ince bağırsak iltihabının teşhisi için kabul edilebilir yöntemlerdir. Duyarlılık ve özgüllüğün BTE için sırasıyla % 87 ve % 91; MRE için sırasıyla %86 ve% 93 olduğu bulunmuştur (178). Her bir hasta için hangi görüntüleme modalitesinin en iyi olduğunu belirlerken, her yöntemin güçlü ve zayıf yönleri dikkate alınır. MRG perianal hastalığı değerlendirmek için mevcut en iyi tekniktir ve bu nedenle perianal hastalık için değerlendirilen hastalara sıklıkla aynı anda MRE yapılır.

İBH tanısında ultrasonografik yöntemler de kullanılmaktadır. İntravenöz mikro kabarcık kontrast ve düşük mekanik indeks görüntüleme modu veya güçlü doppler kombinasyonu, tüm bağırsağın değerlendirilmesini mümkün kılar. Ultrasonografi öncelikle bağırsak duvarı kalınlaşmasını teşhis etmek için kullanılmalıdır. İnflamatuvar ve fibrotik darlıkları ayırt etmeye yardımcı olabilir. Ultrasonografi, CH olduğu bilinen hastaların değerlendirilmesinde % 89'luk bir duyarlılık ve % 94.3'lük bir özgüllük göstermiştir ancak proksimal lezyonları tespit etmede daha az başarılıdır (179).

Daha önce belirtildiği gibi, MRG şu anda perianal hastalık için en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir ve CH'de anal fistül tanısında % 97 duyarlı ve % 96 spesifik olduğu gösterilmiştir.48 Ultrasonografi ayrıca perianal hastalığı teşhis etmede yararlı bir yöntem olabilir, ancak süreç daha invaziv ve operatöre bağlıdır, bu nedenle genellikle pelvis MRG'si yapılamayan hastalara önerilir (178).

2.4. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin, S100 ailesine ait 36.5 kDa'lık kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir heterodimer yapılı nötrofilik sitozolik proteindir. Protein kompleksi, kovalent olmayan şekilde bağlanmış iki hidrofobik bölgeden oluşur. Başlıca nötrofiller olmak üzere makrofajlarda ve monositlerde bulunmaktadır. Bu hücrelerin fonksiyonlarında önemli rol oynayan kalprotektin nötrofil sitozolik proteinlerinin %40'ını oluşturur. Yapılan araştırmalarda, kalprotektinin non-keratinize skuamöz epitelde ve böbrek tübülünde de olduğu tespit edilmiştir (180-182). İnflamatuvar süreç sırasında kalprotektin sentezi artar. Kalprotektin, monositlerin ve makrofajların inflamasyon bölgesine geçişini kolaylaştırır. Aynı zamanda, TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonundan sorumlu çinkoya bağımlı metaloproteinazlarla etkileşime girerek immün düzenleyici rol sağlar. (183)

Kalprotektinin antimikrobiyal etkisinin olduğu bilinmektedir. Antimikrobiyal aktivitesini, çinkoya bağlı enzimlerin bozulması ve sonuç olarak bakteri büyümesinin inhibisyonu ile gösterdiği düşünülmektedir. Kalprotektinin Escherichia coli,

Klebsiella sp., Staphylococcus aureus'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, kalprotektin eksprese eden hücreler, Listeria monocytogenes ve Salmonella enterica'ya karşı direç gösterebilir (184, 185).

Kalprotektinin dışkıdaki konsantrasyonu, bağırsak mukozasının nötrofiller tarafından infiltrasyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle İBH'li hastalarda dışkıda kalprotektin artmıştır. İBH'de kalprotektin, klinik ve histopatolojik aktivite ile korelasyon göstermektedir. Kalprotektin, tanı, relaps tahmini ve terapötik izlemde fayda sağlamaktadır (186, 187).

FK İBH'a özgü değildir: bağırsak duvarından bağırsak lümenine nötrofil akışı ile sonuçlanan tüm koşullar FK'yı yükseltebilir (188).

2.4.1. Teknik Prensipler ve Analitik Süreç

Kalprotektin bağırsak proteolizine dirençlidir, bu da oda sıcaklığında birkaç güne kadar stabil kalmasını sağlamaktadır (189). Dışkıdaki konsantrasyonunun oda sıcaklığında toplandıktan sonraki üçüncü günden itibaren azaldığı gösterilmiştir. Hasta, dışkının yanlışlıkla idrar veya suyla seyreltilmesinden kaçınmalıdır (190). Testten önce örnekler 2–8 °C'de 6 gün saklanabilir. Örnek 4 aya kadar –20 °C'de saklanabilir (191).

Analitik sürecin ilk adımı, proteinleri dışkıdan çıkarmaktır. Dışkı örnekleri homojenize edilmelidir; ekstraksiyon işleminde sapmayı önlemek için uzun lifler çıkarılabilir. Kalibre edilmiş miktarda dışkı ile eklenen standart bir tampon hacmi kullanımı oldukça yaygındır. Ekstraksiyon aşaması, tedarikçiye bağlı olarak değişen bir ekstraksiyon cihazı kullanılarak gerçekleştirilir. Dışkı özütü, vortekslenerek seyreltilir ve homojenleştirilir. Dışkı yapısına bağlı olarak (normal, sert veya sıvı) protokoller değişebilir (192) .

2.4.2. Dışkıda Kalprotektin Ölçüm Yöntemleri

Dışkıda kalprotektin ölçüm yöntemleri, dimerik kalprotektin molekülünü hedefleyen monoklonal veya poliklonal antikorların içinde kalan enzim immünoanalizleridir. Kemilüminesan, floresan veya immüno-türbidimetrik yöntemler ile FK seviyeleri saptanabilir. Kantitatif enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) en sık kullanılan yöntemdir. Bu teknikler zaman alıcıdır ve bazı otomatik yöntemler geliştirilmesi haricinde çoğunlukla numuneleri toplu olarak analiz etmek için uygundur.

Bazı bakım noktası ve hızlı testler mevcuttur. Hızlı testler, lateral akış immünokromatografisine dayanır ve numunede kalprotektin varsa test şeridi üzerinde bir çizgi ile sonuçlanır. Test hattının yoğunluğu otomatik bir okuyucu veya görsel bir yorumla yarı kantitatif bir test ile değerlendirilebileceğinden, niceliksel sonuçlar üretebilir. Son zamanlarda hastalara evde kalprotektin testi için kullanılabilecek bakım noktası testleri önerilmiştir. Akıllı telefon uygulaması ile test kasetinin taranması sağlanıp kalprotektin konsantrasyonunu hesaplanmakta eş zamanlı olarak hekime sonucu iletilmektedir

.Ölçüm yöntemleri arasında önemli kantitatif farklılıklar bulunmaktadır. Bu varyasyon nedeniyle, İBH'yi takip etmek için bu yöntemleri birbirinin yerine kullanmak imkansızdır (192).

2.4.3. Sağlıklı Bireylerde Kalprotektin Değerleri

Kalprotektin gastrointestinal inflamasyonu yansıtır ve örneklemeden 2 hafta önce durdurulması gereken non-steroid antiinflatuar ilaç tedavisi dışında yetişkinlerdeki yaşam tarzı değişikliklerinden etkilenmez.

Hem ELISA hem de hızlı testler kullanıldığında, ortak değerlerin yetişkinler ve 4 yaşından büyük çocuklar için 50 µg/g'nin altında olduğu varsayılır. Küçük çocuklarda, kalprotektin konsantrasyonu fizyolojik olarak daha yüksektir (193, 194).

1 yaşından küçük çocuklar arasında, anne sütüyle beslenen bebeklerde dışkıda kalprotektin düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (195).

2.4.4. İBH'de Dışkıda Kalprotektinin Tanısal Değeri

50 µg/g'den yüksek ve 200-250 µg/g'nin altındaki değerler (“sınır bölgesi” veya “gri bölge”), çeşitli etiolojilerin (ör. enfeksiyöz, neoplastik, inflamatuvar) küçük yoğunluktaki gastrointestinal inflamasyonu ile ilişkilidir. Bu durumda ölçümün tekrarlanması ve ek testler önerilir (196). 250 µg/g'nin üzerindeki değerler genellikle aktif bir organik hastalık tipi ile ilişkilidir (186). FK'nin İBH'lı hastaların tespitinde %93 duyarlı ve %96 özgül olduğu bulunmuştur (8). FK'nin İBH'de negatif prediktif değeri, literatüre göre 0,5 ile 0,91 arasında değişmektedir (197).

FK seviyeleri yorumlanırken hastalığın yeri de dikkate alınmalıdır. İleal CH'li hastalarda, yaygın tutulum olmasına rağmen FK seviyelerinde belirgin artış olmayabilir. Sonuç olarak, ileal CH için referans aralığı ileokolik hastalığı olanlardan farklı olabilir (198).

2.4.5. İBH Nüksünün Belirlenmesi

Bazı çalışmalar, yüksek FK düzeyinin ÜK ve CH'nin nüksünü tahmin etmesine izin verdiği gösterilmiştir (199). Yüksek kalprotektin değerlerine sahip hastaların, kalprotektin artışını izleyen 3-6 ay içinde nüks riski altında olduğunu düşündürmektedir (200, 201).

FK, ÜK veya kolonik/ileokolik CH'ye kıyasla ileal CH'li hastalarda relapsı tahmin etmede daha az yararlı görünmektedir (200, 202).

2.4.6. Tedavi İzleme

Dışkıda kalprotektin ayrıca İBH'de terapötik yanıtın takibinde kullanılmıştır. Tedavi takibinde FK seviyelerinin azalması, mukozal iyileşmeye paralel olarak,

hastalığın tamamen remisyona yol açabilecek tedaviye iyi bir yanıt olduğunu kanıtlar. Tersine, korunan yüksek seviyeler tedaviye direnci gösterir (203).

Örneğin anti-TNF antikorları alan hastalarda dışkıda kalprotektin oranındaki hızlı düşüş, intestinal endoskopik remisyon ile anlamlı derecede korelasyon göstermektedir (204-206). Nitekim dışkıda kalprotektin değerinin 2 aylık komplike olmayan bağırsak rezeksiyonundan sonra da normale döndüğü görülmüştür (207) ve ameliyattan 3 ay sonra uygun şekilde ölçülebilir (208). Endoskopide rekürrens gözlenen hastalarda FK seviyeleri yüksek tespit edilir (209).

FK, ÜK'de klinik, endoskopik, histolojik aktivitesiyle yakından ilişkilidir (186, 210). ÜK'nin klinik remisyonunda, normal FK seviyesi hem çocuklarda hem de yetişkinlerde endoskopik mukozal iyileşme ile korelasyon göstermektedir (210, 211).

CH'de, intestinal inflamasyon için güvenilir bir belirteç ÜK'de olduğundan daha önemlidir, çünkü asemptomatik CH'de devam eden sessiz bağırsak iltihabı hastalık komplikasyonlarına ilerleyebilir. Klinik olarak inaktif CH'deki bu sessiz inflamasyonu yansıtan FK, hastaların % 60-70'inde yüksek tespit edilebilir (212, 213). İBH'da klinik remisyona rağmen anormal FK konsantrasyonları, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tespit edilmiştir (214, 215).

2.4.7. Mediko-ekonomik yönler

Dışkıda kalprotektin testinin kullanılması, İBH şüphesi olan hastalar için bakım maliyetinde bir azalmaya izin vermekte olup hasta bakımını değiştirmekte ve invaziv prosedürleri sınırlandırarak yaşam kalitesini iyileştirmektedir (196, 216).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışmada; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine akne vulgaris şikayetiyle başvuran, 18-40 yaş aralığında, ek gastrointestinal şikayeti olmayan, son 3 aylık periyotta antienflamatuar ilaç kullanım hikayesi olmayan hastalarda izotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası gaitada fekal kalprotektin seviyelerinin analiz edilmesi planlandı.

G*power 3.1 programı üzerinden bağımlı gruplarda t test için α değeri 0,05, güç (1- β) değer, 0.80 alınarak etki büyüklüğü 0,2 (Küçük) için 199, 0,5 (Orta) için 34 olarak hesaplanmıştır. Daha önce yapılan benzer çalışma literatürde bulunmadığı için etki büyüklüğü küçük ve orta arası olduğu tahmin edilerek 64 hastanın çalışmaya alınması planlandı. Çalışma öncesi çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri (Tablo 3.1) belirlendi. Bilgilendirilmiş onam formu hazırlandı. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvuru yapıp onay alındı (17.12.2020 tarih, Toplantı sayısı:10, Karar no:63).

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri
Şiddetli veya diğer sistemik tedavilere yanıtız orta şiddetli akne vulgaris hastası olmak
18-40 yaş aralığında olmak
Ek gastrointestinal şikâyeti olmamak
Bilgilendirilmiş onam formunu kabul edip imzalamak
Son üç ay içerisinde antienflamatuar ilaç kullanım hikayesi olmamak
Çalışmadan dışlama kriterleri
120 mg/kg kümülatif doza, tedaviyi terk veya gastrointestinal sistem dışı yan etkiler nedeniyle ulaşamamak
Tedaviye bir aydan uzun süre ara vermek
Alınan numunelerin gereç ve yöntemdeki şartlara uygun analiz etmemek veya saklamamak
Bilgilendirilmiş onam formunu kabul etmemek
Tedavi süresince antienflamatuar ilaç kullanmak

Aralık 2020 – Temmuz 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışma katılma kriterlerini karşılayan, akne vulgaris tanılı hastalar ayrıntılı bilgilendirme sonrası araştırmaya katılmaya davet edildi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 103 hastadan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra tedaviye başlamadan önce 103 gaita örneği alındı. Katılımcıların sosyodemografik verileri, cinsiyet, yaş, numunenin alındığı zamana ait tartı ve boy, akne nedeniyle daha öncesinde aldığı tedaviler, varsa kullanmakta olduğu ilaçlar ve kronik hastalık öyküsü kaydedildi. Katılımcıların ayrıntılı dermatolojik değerlendirilmesi sonrası Global Akne Skorlama Sistemi (Tablo 3.2) kullanılarak akne şiddeti belirlenip kaydedildi. Şiddetli veya diğer sistemik tedavilere yanıtız orta şiddetli akne vulgaris hastası olan 103 katılımcıya tedavi öncesinde tedaviye başlamak için gerekli klinik ve laboratuvar incelemeler yapıldıktan sonra izotretinoin tedavisi başlandı. Katılımcılar aylık kontrollerle takip edildi. Çalışmaya dahil edilen 22 hasta tedavi terk, 11 hasta tedaviye bir aydan uzun süre ara vermek, 5 hasta antienflamatuar ilaç kullanımı nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 120 mg/kg kümülatif doza ulaşan ve çalışma dışlanma kriterlerine sahip olmayan 65 katılımcıdan tedavi sonrası, fekal kalprotektin analizi amacıyla, 2. gaita örnekleri alındı.

Tablo 3.2. Global akne skorlama sistemi

Global Akne skorlama sistemi				
	Faktör	Derece*	Lokal skor**	Global skor***
1. Alın	2			
2. Sağ yanak	2			
3. Sol yanak	2			
4. Burun	1			
5. Çene	1			
6. Göğüs ve üst sırt	3			

*Her lezyon türüne bağlı olarak bir değer verilir:

Lezyon yok: 0, Komedonlar: 1, Papüller: 2, Püstüller: 3, Nodüller: 4

**Her alan için puan (Lokal skor) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

Yerel puan: Faktör x Derece (0-4)

***Global skor, lokal skorların toplamıdır ve akne şiddeti global skor üzerinden derecelendirilmiştir.

Skor:

1-18 arası puan: hafif, 19-30 arası puan: orta, 31-38 arası puan: şiddetli, 39 ve üzeri puan: çok şiddetli

3.2. Numunelerin Alınması, Saklanması ve Çalışmaya Hazırlanması

Çalışmaya katılım onayı veren hastalara polipropilen kaşıklı gaita kabı verilip gaita örneği toplama hakkında bilgi verildi. Polipropilen gaita kabında getirilen gaita örneği aynı gün içerisinde Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarında fekal kalprotektin kitinin temin edildiği firmadan alınan yönergeler ışığında, gaita örnekleri analiz edilene kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

Gaita örnekleri, fekal kalprotektin analizi yapılması amacıyla çalışmadan 24 saat önce -80°C’den 2-8°C saklama dolabına aktarıldı. Çözölmek üzere 2-8°C saklama dolabına aktarılan gaita örnekleri analiz öncesi oda sıcaklığında tutularak çalışmaya uygun hale getirildi.

3.3. Numunelerde Fekal Kalprotektin Analizi

Fekal kalprotektin analizi için Alegria Calprotectin ELISA kitleri (Orgentec Diagnostika GmbH, Germany, Katalog Numarası: ORG 280, Lot: 2102332) kullanıldı. Alegria Calprotectin ELISA kitlerinin fekal kalprotektin ölçüm aralığı 0-1000 µg/g olup 50 µg/g değerini ‘cut-off’ kabul etmektedir. Kitler analize kadar 2-8°C’de muhafaza edilip analizlerin yapılmasından önce oda sıcaklığında tutularak çalışmaya uygun hale getirildi. Numunelerin çalışmaya hazır hale getirilme ve analiz işlemleri Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Gaita örneklerinde fekal kalprotektin analizi için aşağıdaki adımlar izlendi:

1. Tüm gaita örnekleri ve kitler oda sıcaklığına getirildi.
2. Gaita örnekleri stool extraction medium (Katalog Numarası: ORG 283) ile 1/50 oranında sulandırıldı
3. Sulandırılan örnekler 1800 devirde 30 saniye boyunca vortekslendi.
4. Vortekslenen örnekler sallanmalı çalkalayıcı üzerinde 15 dakika süre ile en yüksek hızda (1800 devirde) homojen hale getirildi.
5. Homojenleştirilmiş örnekler 2 dakika, 3000 xg de santrifüj edildi.

6. Elde edilen supernatant başka bir mikrotüpe aktarıldı.
7. Çalışmaya hazır hale gelen örnekten 10 µl alınarak Alergia test şeridine eklenip Alegria ELISA cihazında çalışıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogrov Smirnov*, *Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında “*bağımsız gruplarda t testi*” kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler iki grup arasında “*Mann Whitney U testi*”, grup içinde ise “*Wilcoxon Signed Rank testi*” kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “*Ki-kare analizi*” kullanıldı. Korelasyon analizlerden “*Spearman korelasyon testi*” kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ ’in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Finansal Destek

Bu tez TAB-2021-9094 protokol no’lu Araştırma Başlangıç Destek Projesi olarak Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması $21,2 \pm 2,6$ yıl idi (18-28 yaş aralığında). Hastaların %69,2'si (n=45) kadın, %30,8'i (n=20) erkekti. Eğitim seviyesi hastaların %53,8'inde (n=35) üniversite, %38,5'inde (n=25) lise, %7,7'sinde (n=5) ilköğretim idi. VKİ ortalaması $22,2 \pm 3,0$ kg/m² idi (17,6-33,7 kg/m²). Hastaların %21,5'i (n=14) sigara kullanmaktaydı.

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik		Değer
Yaş	<i>Ort ± SS</i>	21,2 ± 2,6 (18-28)
Cinsiyet	<i>N (%)</i>	
	Kadın	45 (69,2)
	Erkek	20 (30,8)
Eğitim seviyesi	<i>N (%)</i>	
	İlköğretim	5 (7,7)
	Lise	25 (38,5)
	Üniversite	35 (53,8)
VKİ	<i>Ort ± SS</i>	22,2 ± 3,0 (17,6-33,7)
Sigara (+)	<i>N (%)</i>	14 (21,5)

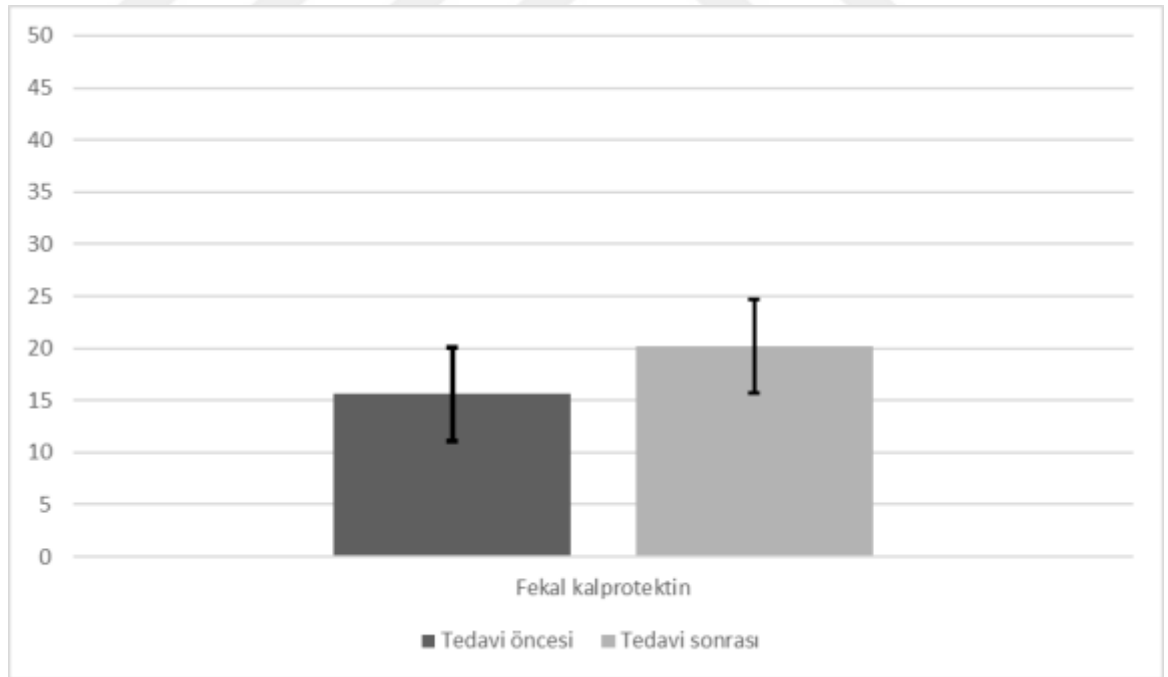
*VKİ; vücut kitle indeksi

Hastaların daha önce kullandığı sistemik tedaviler, %44,6'sında (n=29) doksisisiklin, %20'sinde (n=13) azitromisin, %6,2'sinde (n=4) izotiretinoin idi. %92,3'ü (n=60) topikal tedavi kullanmıştı. Ortalama global akne skoru $26,4 \pm 4,7$ idi. Global akne skoruna göre hastalık şiddeti %69,2'sinde (n=45) orta, %30,8'inde (n=20) ağır şiddetli idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri

Özellik		Değer
Önceki sistemik tedaviler		
Doksisiklin (+)	<i>N (%)</i>	29 (44,6)
Azitromisin (+)	<i>N (%)</i>	13 (20,0)
İzotretinoin (+)	<i>N (%)</i>	4 (6,2)
Topikal tedavi	<i>N (%)</i>	60 (92,3)
Global akne skoru	<i>Ort ± SS</i>	26,4 ± 4,7
Global akne skoru	<i>N (%)</i>	
	Orta şiddetli	45 (69,2)
	Ağır şiddetli	20 (30,8)

İzotretinoin tedavisi öncesi hastaların median fekal kalprotektin seviyesi 15,6 µg/g, tedavi sonrasında ise 20,2 µg/g idi (Şekil 4.1). Hastaların %52,3'ünde (n=34) fekal kalprotektin seviyesi artış gösterirken, %47,7'sinde (n=31) azalma göstermişti.



Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri

Tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyleri ile tedavi sonrası fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,214$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri

Özellik	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	15,6 (2,7-170,3)	20,2 (2,1-167,7)	0,214 [†]

[†]Wilcoxon Signed Rank testi

Global akne skoruna göre hastalık şiddeti, orta şiddetli olanlarla ağır şiddetli olanlar arasında tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyi ($p=0,253$) ve tedavi sonrası fekal kalprotektin düzeyi ($p=0,110$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri

Özellik	Tedavi öncesi Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	Tedavi sonrası Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)
Global akne skoru		
Orta şiddetli	14,1 (2,7-170,3)	15,7 (2,1-167,7)
Ağır şiddetli	19,9 (3,9-160,6)	24,0 (2,7-117,2)
p değeri	0,253 [†]	0,110 [†]

[†]Mann Whitney U testi

Global akne skoruna göre tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeylerinin ortalamaları analiz edildiğinde; ağır şiddetli grupta tedavi öncesi fekal kalprotektin ortalaması $35,0 \pm 41,0 \mu\text{g/g}$, orta şiddetli grupta ise $24,9 \pm 34,5 \mu\text{g/g}$ idi ($p=0,309$). Anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen ağır şiddetli grubun orta şiddetli gruba kıyasla tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyleri ortalamasının sayısal olarak daha yüksek olduğu dikkat çekmekteydi. Ek olarak her iki grupta da fekal kalprotektin ortalamalarında tedavi sonrasında artış izlenmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeyleri

Özellik		Tedavi öncesi Fekal kalprotektin (µg/g)	Tedavi sonrası Fekal kalprotektin (µg/g)	p değeri
Global akne		Ort ± SS	Ort ± SS	
skoru	Orta	24,9 ± 34,5	29,5 ± 38,2	0,262 ^{††}
	şiddetli			
	Ağır	35,0 ± 41,0	36,0 ± 32,4	0,815 ^{††}
p değeri		0,309 [†]	0,507 [†]	

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Eşlerde t testi

Tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyinde cinsiyet (p=0,932), eğitim seviyesi (p=0,381), sigara kullanımı (p=0,076), daha önce sistemik azitromisin (p=0,476) ve doksisisiklin kullanımı (p=0,792) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. İzotretinoin kullanımı ve topikal tedavi kullanımı gruplarda hasta sayısının az olması nedeniyle analizlere dahil edilmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi öncesi fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değişimi

	Tedavi öncesi Fekal kalprotektin (µg/g)	p değeri
Cinsiyet		0,932
Kadın	15,6 (2,7-170,3)	
Erkek	15,0 (4,3-126,6)	
Eğitim seviyesi		0,381
İlköğretim-Lise	16,7 (4,2-126,6)	
Üniversite	15,4 (2,7-170,3)	
Sigara		0,076
Var	22,7 (7,7-170,3)	
Yok	14,1 (2,7-167,3)	
İzotretinoin		-
Evet	21,4 (4,4-170,3)	
Hayır	15,4 (2,7-167,3)	
Azitromisin		0,476
Evet	15,8 (4,4-81,4)	
Hayır	14,8 (2,7-170,3)	
Doksisiklin		0,792
Evet	16,1 (4,2-170,3)	
Hayır	14,8 (2,7-160,6)	
Topikal tedavi		-
Evet	14,1 (2,7-170,3)	
Hayır	47,6 (25,3-126,6)	

**Tüm veriler median (min-max) şeklinde ifade edildi. Tüm analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı*

Tedavi sonrası fekal kalprotektin düzeyinde cinsiyet (p=0,193), eğitim seviyesi (p=0,250), sigara kullanımı (p=0,555), daha önce sistemik azitromisin (p=0,825) ve doksisiklin kullanımı (p=0,265) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. İzotretinoin kullanımı gruplarda hasta sayısının az olması nedeniyle analizlere dahil edilmedi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tedavi sonrası fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklere göre değişimi

	Tedavi sonrası Fekal kalprotektin (µg/g)	p değeri
Cinsiyet		0,193
Kadın	22,0 (2,1-167,7)	
Erkek	16,7 (2,7-130,7)	
Eğitim seviyesi		0,250
İlköğretim-Lise	21,3 (3,8-117,2)	
Üniversite	15,7 (2,1-167,7)	
Sigara		0,555
Var	21,8 (3,8-167,7)	
Yok	20,2 (2,1-166,3)	
İzotretinoin		-
Evet	28,8 (24,5-167,7)	
Hayır	18,6 (2,1-166,3)	
Azitromisin		0,825
Evet	22,0 (5,5-76,7)	
Hayır	19,4 (2,1-167,7)	
Doksisiklin		0,265
Evet	16,7 (2,7-167,7)	
Hayır	21,5 (2,1-130,7)	
Topikal tedavi		-
Evet	18,6 (2,1-167,7)	
Hayır	35,0 (16,7-117,2)	

**Tüm veriler median (min-max) şeklinde ifade edildi. Tüm analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı*

Tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyi ile yaş (p=0,221), kilo (p=0,831), VKİ (p=0,506) ve global akne skoru (p=0,568) arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tedavi öncesi fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerle korelasyonu

		Tedavi öncesi Fekal kalprotektin (µg/g)
Yaş	Korelasyon katsayısı	0,154
	p değeri	0,221
Kilo	Korelasyon katsayısı	-0,027
	p değeri	0,831
VKİ	Korelasyon katsayısı	0,084
	p değeri	0,506
Global akne skoru	Korelasyon katsayısı	0,072
	p değeri	0,568

* Tüm analizlerde Mann Spearman korelasyon testi kullanıldı

Tedavi sonrası fekal kalprotektin düzeyi ile yaş ($p=0,721$), kilo ($p=0,389$), VKİ ($p=0,869$) ve global akne skoru ($p=0,094$) arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tedavi sonrası fekal kalprotektin seviyelerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerle korelasyonu

		Tedavi sonrası Fekal kalprotektin (µg/g)
Yaş	Korelasyon katsayısı	-0,045
	p değeri	0,721
Kilo	Korelasyon katsayısı	-0,109
	p değeri	0,389
VKİ	Korelasyon katsayısı	-0,021
	p değeri	0,869
Global akne skoru	Korelasyon katsayısı	0,210
	p değeri	0,094

* Tüm analizlerde Mann Spearman korelasyon testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

Vitamin A derivativesi olan izotretinoin orta ve şiddetli akne vulgarisin tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. İzotretinoin kullanan hastalarda İBH'nın görüldüğü hakkında çalışmalar olması, bu ilişkinin dikkate alınmasını gerektirmiştir (123, 217, 218). Ancak izotretinoin kullanımı ile İBH arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda İBH'nın tanı, relaps tahmini ve terapötik izleminde güvenilir bir biyomarker olan fekal kalprotektin kullanılmaktadır (186, 187). Bu çalışmada izotretinoin kullanan hastalarda, İBH'nın bir göstergesi olan fekal kalprotektin seviyelerinin tedavi sürecindeki değişimi incelenmiştir.

Kalprotektin nötrofillerdeki sitozolik proteinlerin %60'ını oluşturmaktadır ve hücre farklılaşması, immün regülasyon, apoptozis ve inflamasyon gibi çok sayıda fizyolojik fonksiyonda görevlidir. İnflamatuvar süreçler nedeniyle nötrofillerin gastrointestinal dokulara migrasyonu sonucunda feçeste kalprotektin izlenmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıklarına hassasiyetinin yüksek olması, tarama amaçlı kullanım potansiyelinin olması ve çoğu yaş grubunda kullanılabilmesi nedeniyle fekal kalprotektin konsantrasyonu intestinal mukoza inflamasyonu ile yakın korelasyon göstermektedir (219, 220). İnflamatuvar barsak hastalıkları tanısında endoskopik işlemler altın standart olarak kabul edilmektedir (221). Ancak endoskopik işlemlerin hastalar tarafından iyi tolere edilememesi, hastalar tarafından tercih edilmemesi, endoskopik işlemler öncesinde barsak temizliği gerekmesi gibi nedenlerden ötürü güvenilir, hassas, düşük maliyetli yöntemlerin arayışı devam etmektedir. Son yıllarda incelenen biyomarkerlar içerisinde fekal kalprotektin giderek daha fazla kullanılır hale gelmiş, mevcut klinik rehberler tarafından Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir (219). Van Rheenen ve ark'ının 20 çalışma verisini değerlendirdikleri meta-analizde; fekal kalprotektinin İBH için spesifite ve sensitivitesi sırasıyla yetişkinlerde %96 (%95 güven aralığı 0,79-0,99) ve %93 (0,85-0,97), çocuklar ile gençlerde %76 (0,62-0,86) ve %92 (0,84-0,96) bildirilmiştir (8). Bu durum fekal kalprotektin seviyelerinin İBH hastalarında güvenilirliğini göstermektedir.

Literatürde izotretinoin ile İBH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların bir kısmında izotretinoin kullanımı ile crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında bir ilişki olmadığı ifade edilirken (222), bazı çalışmalarda izotretinoin kullananlarda inflamatuvar barsak hastalıklarının daha az izlendiği (223), bazı çalışmalarda ise izotretinoin kullanımı ile ülseratif kolitin ilişkili olduğu, crohn hastalığının ilişkili olmadığı bildirilmiştir (224). Ancak yapılan çalışmaların çoğunu toplum tabanlı, kesitsel, retrospektif çalışmalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda diğer yayınlardan farklı olarak, intestinal mukoza inflamasyonunu değerlendirmede güvenilir bir biyomarker olan fekal kalprotektin seviyeleri prospektif değerlendirilip olası izotretinoin İBH ilişkisi incelenmiştir. İzotretinoin kullanımıyla ilişkilendirilen İBH vakaları ve izotretinoin ile İBH birlikte seyrek görülmektedir (225). Bu nedenle çalışmamızın izotretinoin kullanan hastalarda intestinal mukoza inflamasyonunu fekal kalprotektin seviyeleri değerlendirilerek izotretinoin ile İBH arasındaki ilişkiye farklı, kolay ve objektif bir bakış açısı sunacağı düşünülmüştür. Literatürde izotretinoin ile İBH arasındaki ilişkinin fekal kalprotektin üzerinden değerlendirilmesine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda izotretinoin tedavisi öncesinde median 15,6 µg/g olan fekal kalprotektin seviyesi tedavi sonrasında median 20,2 µg/g'a yükselmiştir. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeniyle izotretinoin tedavisinin intestinal mukoza inflamasyonu ve/veya İBH ile ilişkisinin olmadığı düşünülmüştür.

Wright ve ark'ı (225) tarafından yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmada izotretinoin kullanan yaklaşık 27.000 hasta ile izotretinoin kullanmayan 630.000 akne vulgaris hastasında 6 ve 12 aylık İBH insidansı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada akne vulgaris vakaları ve izotretinoin kullanan ile kullanmayan kişilerdeki İBH vakaları retrospektif olarak veri tabanlarından teşhis kodları araştırılarak tespit edilmiştir. Akne vulgaris tanılı hastalar ağırlıklı olarak 15-29 yaş aralığında alınmıştır. Tüm gruplarda İBH nedeni olabilecek ek ilaç kullanımı hakkında bilgi verilmemiştir. İzotretinoin kullananlarda 6 aylık İBH insidansı %0,08, 12 aylık insidans ise %0,10 bildirilirken, izotretinoin kullanmayanlarda bu oranlar sırasıyla %0,04 ve %0,08 bulunmuştur. İzotretinoin kullanan ve kullanmayan hastalar

arasında 6 ve 12 aylık İBH insidansı benzer bulunmuştur. Çalışmada İBH insidansının izotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında çok düşük olduğu ve İBH riskinin izotretinoin tedavisi almayanlarla benzer olduğu ifade edilmiştir.

Alhusayen ve ark'ının (222) retrospektif toplum tabanlı çalışmasında 12 yıl süresince izotretinoin tedavisi alan yaklaşık 47.000 hasta, topikal akne tedavisi kullanan yaklaşık 185.000 hasta ve akne tedavisi almayan yaklaşık 1.500.000 kişi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da İBH tanısı ve izotretinoin kullanımı veri tabanından retrospektif olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya 12-29 yaş aralığındaki bireyler dahil edilmiş olup hastaların kullanmış olduğu muhtemel İBH nedeni olabilecek ilaçlar (oral kontraseptifler, antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar) kaydedilmiştir. Wright ve ark'ından (225) farklı olarak Alhusayen ve ark'ı (222) tarafından yapılan çalışmada dikkat çekici bulgu ise 12-19 yaş aralığında topikal akne tedavisi alan ve izotretinoin alan iki grupta ülseratif kolit sıklığının nispeten fazla olduğu bildirilmiştir. Bu durumun İBH'nin izotretinoin tedavisinden ziyade akne hastalığının kendisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmada izotretinoin tedavisi alanlarda, izotretinoin tedavisi almayanlara kıyasla İBH için risk artışının izlenmediği ifade edilmiştir.

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak 18 yaş altındaki ve İBH nedeni olabilecek ek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiş olup hasta sayımız sınırlı sayıda olmuştur. Çalışmamızda akne hastalarının hastalık şiddeti belirlenmiş ve izotretinoin alan hastalarda, prospektif olarak, intestinal mukoza enflamasyonu ve olası İBH riski fekal kalprotektin seviyeleri üzerinden değerlendirilmiştir. Buna rağmen çalışmamızda izotretinoin tedavisinin İBH ile ilişkisinin olmadığı yönünde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ek olarak çalışmamızda orta ve şiddetli akne vulgaris hastaları karşılaştırılmış, fekal kalprotektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

İzotretinoin tedavisi ile İBH arasında ilişki bulunmayan çalışmaların yanında izotretinoin kullananlarda riskin daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Rashtak ve ark'ının (223) çalışmasında, izotretinoin kullanan ve kullanmayan hastalarda, 2006-2011 yılları arasındaki İBH riski retrospektif olarak

değerlendirilmiştir. İBH olmayan izotretinoin tedavisi alan 576 akne hastası ve izotretinoin kullanmayan 502 hastanın değerlendirildiği çalışmada izotretinoin kullananlarda inflamatuvar barsak hastalığı riskinin (%0,9) kullanmayanlardan (%2,6) daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada sadece 18 hastada İBH tespit edilmesine rağmen diğer çalışmalara kıyasla İBH prevalansının yüksek olması çalışma güvenilirliğinin azalmasına neden olduğu düşünülmüştür.

İzotretinoin kullanımı ile İBH riskinin azaldığını gösteren Racine ve ark'ının (226) toplum tabanlı retrospektif çalışmasında ise Fransa Ulusal Veri Tabanında İBH vakaları ve izotretinoin kullanımı araştırılmıştır. Tespit edilen 7.593 İBH vakasından 26'sının (15 ülseratif kolit, 11 crohn hastası) tanı öncesinde, 30.372 kişinin oluşturduğu kontrol grubundan ise 140'nın izotretinoin tedavisi aldığı bildirilmiştir. Çalışmada ülseratif kolit için izotretinoin maruziyetinin riski arttırmadığı, Crohn hastalığı için ise tam tersine riski azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada aynı zamanda izotretinoin kullanım süresi, günlük doz ve kümülatif dozun inflamatuvar barsak hastalığı riskiyle ilişkili olmadığı ifade edilmiştir. Bu iki çalışmaya kıyasla izotretinoin kullanımı ile İBH riskinin azalmasını düşündürecek bir bulgu çalışmamızda tespit edilmemiştir.

Çoğu çalışmada izotretinoin tedavisi ile İBH arasında ilişki gösterilememesine rağmen az sayıda çalışmada tersi yönde veriler bildirilmiştir. Reddy ve ark'ları (125) 1997-2002 yılları arasında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi bildirilen izotretinoin yan etkilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'ne 85 İBH vakasının (36 ülseratif kolit, 30 crohn hastalığı, 19 belirsiz kolit hastası) izotretinoin tedavisiyle ilişkili olarak bildirim yapıldığı tespit edilmiştir. Çalışmada izotretinoin tedavisi ile İBH arasında ilişki Naranjo Advers İlaç Reaksiyon Olasılık Ölçeği ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçeğe göre izotretinoin kullanımıyla İBH arasındaki ilişki 85 vakanın dördünde yüksek muhtemel, 58'inde muhtemel olarak bildirilmiştir. Çalışmada izotretinoinin İBH gelişiminde rol oynayabileceği ifade edilmiştir.

Crockett ve ark'ının (224) çalışmasında 3.664 crohn hastalığı, 4.428 ülseratif kolit ve 21,832 kontrol grubunda izotretinoin kullanımı retrospektif olarak

değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki hastalar crohn hastalığı ve ülseratif kolit için veri tabanında tanı kodu olan ve 12 aylık takipleri olan hastalardan seçilmiştir. İBH tespit edilen hastaların 24'ünde izotretinoin kullanım öyküsü mevcutken, 36'sının kontrol grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Çalışmada izotretinoin kullanımı ile ülseratif kolit riskinin arttığı izlenirken, crohn hastalığında bu ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca yüksek doz, uzun süreli izotretinoin kullanımı ve doz arttırımı yapılması ile ülseratif kolit riskinin artış gösterdiği ifade edilmiştir. İzotretinoin kullanan hasta sayısının oldukça az olması (n=60) bu çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabildiğini düşündürmüştür. Ek olarak, bu çalışmada izotretinoin kullanım zamanı ile İBH'ın ortaya çıkışı arasında 3-6 yıl süre olması bulunan ilişkiyi zayıflatmaktadır. İzotretinoin kullanımı ile ülseratif kolitin ilişkili bulunmasına rağmen crohn hastalığı ile ilişkili bulunmaması iki hastalığın immünolojik olarak farklı patogenetik özellikler göstermesine bağlanmıştır (224). Ancak İBH'da intestinal mukoza inflamasyonu karakteristik bir bulgudur (227). Çalışmamızda intestinal mukoza inflamasyonun göstergesi olarak fekal kalprotektin düzeyleri değerlendirilmiş, ancak izotretinoin kullanımı sonrasında intestinal mukoza inflamasyonun artış göstermediği gözlenmiştir.

Bu çalışmalar ışığında, izotretinoin ile İBH arasındaki ilişki hakkında daha kapsamlı verilere ulaşılması için Lee ve ark'ı (10) tarafından 2016 yılında yapılan meta-analizde, izotretinoin kullanan hastalarda, crohn hastalığı ve ülseratif kolit riskinde artış olmadığı ifade edilmiştir. Bu meta-analize altı çalışma dahil edilmiş ve çalışmaların bir kısmında tedavi süresinin ve ek ilaç kullanımının belirtilmediği, çalışmalar arasında hasta takip süresi, inflamatuvar barsak hastalığı tanı yöntemi gibi metodolojik farklılıklar olduğu ifade edilmiştir.

Etminan ve ark'ının (228) çalışmasında da İBH olan 2,159 hasta ile 43,180 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. İBH tespit edilen hastalar içerisinde sadece 10 hastanın (%0,46), kontrol grubunda ise 191 kişi (0.44%) izotretinoin kullandığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı riskinde artış izlenmemiştir. Vaka-kontrol dizaynındaki çalışmanın devamında beş çalışmanın meta-analizi yapılmış ve benzer sonuca ulaşılmıştır. Çalışmada inflamatuvar aknenin adolesanlarda yüksek psikolojik

yükünün olduğu, klinisyenlerin İBH riski nedeniyle akne vulgaris hastalarında izotretinoin kullanımından kaçınmaması gerektiği de ifade edilmiştir.

Genel olarak izotretinoin ve İBH ilişkisini gösteren çoğu veri nispeten eski tarihli vaka raporlarında ve bazı çalışmalarda bildirilmiştir (124, 224, 229, 230). Son yıllarda yapılan çalışmalar ve yapılan meta-analizler sonucunda izotretinoin kullanımı ile İBH arasında bir ilişki olmadığı görüşü hakim olmuştur (10, 222, 225, 226, 228). Çalışmamızda benzer şekilde izotretinoin kullanımı öncesi ve 120 mg/kg kümülatif doz alımı sonrası fekal kalprotektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmaması nedeniyle izotretinoinin intestinal mukoza inflamasyonu ve/veya İBH ile ilişkisinin olmadığı düşünülmüştür.

İzotretinoin ile İBH arasında ileri sürülen ilişkiden ziyade akne vulgaris hastalığının kendisi ile İBH arasında ilişkili olabileceği de bildirilmiştir. Ancak Alhusayen ve ark'ının (222) çalışmasında 12-19 yaş arasında topikal akne tedavisi kullananlarda hastalık sıklığının daha yüksek olduğu ve İBH'nin akne vulgarisin kendisi ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Alhusayen ve ark'ının (222) çalışmasında zayıf bir ilişkiden bahsedilmesine rağmen çeşitli mekanizmalarla akne vulgarisin sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Akne saf bir kütanöz hastalık olmayıp sistemik inflamatuvar bir durum olarak değerlendirilmektedir. Akne fulminansın sistemik tutulumu hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır (231, 232). Akne aynı zamanda diğer sistemik hastalıkların bir parçası olarak da görülebilmektedir (233, 234). Çalışmamız akne ile İBH arasında ilişkinin gösterilmesi için dizayn edilmemişti.

Çalışmamızda global akne skoruna göre tedavi öncesi ve sonrası fekal kalprotektin düzeylerinin ortalamaları analiz edildiğinde; şiddetli grupta tedavi öncesi fekal kalprotektin ortalaması $35,0 \pm 41,0$ µg/g, orta şiddetli grupta ise $24,9 \pm 34,5$ µg/g olarak tespit edilmiştir ($p=0,309$). İstatistiksel anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen şiddetli grubun orta şiddetli gruba kıyasla tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeyleri ortalamasının sayısal olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Her iki grubun tedavi sonrasındaki fekal kalprotektin ortalama değerlerinde artış izlenmesine rağmen bu artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın orta ve şiddetli akne vulgaris hastalarında fekal kalprotektin seviyelerini karşılaştırmaya yönelik dizayn edilmemesi ve vaka sayısının az olması nedeniyle bu konuda ilave çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Akne vulgaris ve İBH'nin, genç yetişkin dönemlerde benzer şekilde pik yaptığı bilinmektedir. Passier ve ark'nın (124) yaptığı bir çalışmada akne vulgaris ve İBH'nin aynı yaş grubunda pik yapması nedeniyle bu iki durumun rastlantısal olarak birlikte görülme eğiliminde olabileceği ifade edilmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla izotretinoin tedavi öncesi ve sonrasında prospektif olarak fekal kalprotektin düzeylerini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 120 mg/kg kümülatif doza ulaşan orta ve şiddetli akne vulgaris hastaları değerlendirilmiştir. Ancak diğer çalışmaların önemli bir kısmında izotretinoin kullanım miktarı ile süresi analizlere dahil edilmemiştir. İBH vakaları sıklıkla veri tabanlarından retrospektif olarak tespit edilmiş ve izotretinoin kullanan hastalar analiz edilmiştir (224, 226, 228). Bu çalışmaların çoğu toplum tabanlı ve çok sayıda İBH vakasını değerlendirmesine rağmen, gruplarda izotretinoin kullanan vakaların az olması çalışmaları sınırlandırmıştır. Ayrıca İBH etiyopatogenezinin multifaktöryel olması göz önünde bulundurulduğunda, izotretinoin kullanımı ile İBH'nin ortaya çıkışı arasında zamansal olarak büyük bir farkın olması, izotretinoin ile İBH arasındaki ilişkiyi zayıflatmaktadır.

Dışkıdaki göreceli su miktarı gün içinde değişiklik gösterebileceğinden, kısmen ekstraksiyon işleminin değişkenliğine neden olabilir. Bu nedenle, dışkıda kalprotektinin mükerrer ölçümleri gri bölgede (50-250 µg/g) test sonucu bulunan hastalarda tanıda yardımcı olabilir (235). Gün içerisindeki bu değişiklikler test sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı diğer çalışmaların popülasyonları ile karşılaştırıldığında az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Ancak çalışmamızda İBH insidansından ziyade intestinal inflamasyonun gösterilmesi amaçlandığı için örneklem büyüklüğü yeterli düzeyde görülmüştür. Çalışmamızda sağlıklı popülasyondan oluşan farklı bir kontrol grubu oluşturulmamıştır. İzotretinoin

kullanan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri tedavi sonrasında bir defa değerlendirilmiştir. Daha uzun hasta takip süreleri içerisinde izotretinoinin intestinal mukozaya inflamasyonuna etkisi hakkında daha detaylı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan çalışmada izotretinoinin orta şiddetli ve şiddetli akne vulgaris tedavisi için kullanımı sonrasında, intestinal mukoza inflamasyon göstergesi ve İBH için tanısıl önemi olan fekal kalprotektin seviyelerinde anlamlı değişikliğe sebep olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle izotretinoin tedavisi ile İBH arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır.

Global akne skoru ile değerlendirildiğinde orta ve şiddetli akne vulgaris hastalarında fekal kalprotektin düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ancak şiddetli akne vulgaris hastalarında orta şiddetli hastalara kıyasla tedavi öncesi fekal kalprotektin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle şiddetli akne vulgaris ile İBH arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla ek çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Çalışmamız izotretinoin tedavisi kullanan hastalarda intestinal mukoza inflamasyonunu fekal kalprotektin seviyeleri ile prospektif olarak değerlendiren ilk çalışma olmuştur. Fekal kalprotektin, günümüzde İBH tanısında, noninvaziv ve güvenilir bir belirteç olduğu için giderek daha sık tercih edilmektedir. Bu çalışma; izotretinoin ile İBH arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok retrospektif çalışmanın aksine prospektif olarak fekal kalprotektin seviyeleri ile intestinal mukoza inflamasyonu arasındaki ilişkiyi objektif bir şekilde ortaya koymaya yönelik bir çalışma olarak planlanmış ancak izotretinoin kullanımı ile fekal kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Yapılacak olan prospektif çalışmalarda izotretinoin tedavisi kullanan ve kullanmayan akne vulgaris hastalarında fekal kalprotektin düzeyleri daha uzun hasta takip sürelerinde değerlendirilerek kapsamlı verilere ulaşılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. 2016;74(5):945-73. e33.
2. Rademaker MJAJoD. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? 2013;54(3):157-62.
3. Vallerand I, Lewinson R, Farris M, Sibley C, Ramien M, Bulloch A, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. 2018;178(1):76-85.
4. Charakida A, Mouser P, Chu AJEoods. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. 2004;3(2):119-29.
5. Adisen E, Güner MAJT. Isotretinoinin inflamatuvar barsak hastaligina yol açıyor mu?/Does isotretinoin cause inflammatory bowel disease? 2013;47(3):130.
6. Fagerhol MK, Dale I, Anderson TJSJoH. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). 1980;24(5):393-8.
7. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. 2012;12(1):1-9.
8. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler VJB. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. 2010;341.
9. Fagerberg UL, Löf L, Lindholm J, Hansson L-O, Finkel YJJopg, nutrition. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. 2007;45(4):414-20.
10. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DLJEjog, hepatology. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. 2016;28(2):210-6.
11. Williams HC, Dellavalle RP, Garner SJTL. Acne vulgaris. 2012;379(9813):361-72.
12. Gollnick HP, Zouboulis CCJDÄI. Not all acne is acne vulgaris. 2014;111(17):301.

13. Bershad SVJTMSjom, New York. The modern age of acne therapy: a review of current treatment options. 2001;68(4-5):279-86.
14. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RPJDC. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. 2012;30(1):99-106.
15. Cong T-X, Hao D, Wen X, Li X-H, He G, Jiang XJAodr. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. 2019;311(5):337-49.
16. Arora MK, Yadav A, Saini VJCb. Role of hormones in acne vulgaris. 2011;44(13):1035-40.
17. Bojar RA, Holland KTJCid. Acne and Propionibacterium acnes. 2004;22(5):375-9.
18. Gollnick HJD. Current concepts of the pathogenesis of acne. 2003;63(15):1579-96.
19. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. 2009;18(10):821-32.
20. Cunliffe WJ, Holland D, Jeremy AJCid. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. 2004;22(5):367-74.
21. Weindl G, Schäfer-Korting M, Schaller M, Korting HCJD. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands. 2005;65(14):1919-34.
22. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno BJAodr. Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. 2007;299(9):441-7.
23. Ingham E, Walters C, Eady E, Cove J, Kearney J, Cunliffe WJD. Inflammation in Acne vulgaris: Failure of Skin Micro-Organisms to Modulate Keratinocyte Interleukin 1±Production in vitro. 1998;196(1):86.
24. Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland KJBJoD. Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity. 2002;146(2):202-9.
25. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham EJBJoD. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. 2004;150(3):421-8.

26. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. 2004;305(5684):671-3.
27. Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PFJPMj. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. 1999;75(884):328-31.
28. Holland DB, Jeremy A, editors. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 2005.
29. Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. 2002;169(3):1535-41.
30. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJJoid. Antibody Titers to *Propionibacterium acnes* Cell Wall Carbohydrate in Nodulocystic Acne Patients. 1985;84(6):496-500.
31. Webster GFJJotAAoD. Inflammation in acne vulgaris. 1995;33(2):247-53.
32. Bataille V, Snieder H, MacGregor A, Sasieni P, Spector TJJoID. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. 2002;119(6):1317-22.
33. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring JJBjod. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. 2001;145(1):100-4.
34. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner SJJoid. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. 2006;126(8):1749-52.
35. Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee ASJAjoic. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. 2000;28(2):184-96.
36. Stolla S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein AJJotAAoD. The effect of the menstrual cycle on acne. 2001;45(6):957-60.
37. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Chan YH, et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. 2007;87(2):135-9.
38. Goldberg JL, Dabade TS, Davis SA, Feldman SR, Krowchuk DP, Fleischer ABJPd. Changing age of acne vulgaris visits: another sign of earlier puberty? 2011;28(6):645-8.

39. Bhate K, Williams HJB. *Journal of Dermatology*. Epidemiology of acne vulgaris. 2013;168(3):474-85.
40. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil AJSr, technology. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. 2012;18(1):1-14.
41. Karadağ AS, Balta I, Saricaoglu H, Kilic S, Kelekci KH, Yildirim M, et al. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study. 2017;154(2):177-85.
42. Becker M, Wild T, Zouboulis CC. *Journal of Clinical Investigation*. Objective assessment of acne. 2017;35(2):147-55.
43. Koo JY, Smith LL. *Journal of Psychosomatic Medicine*. Psychologic aspects of acne. 1991;8(3):185-8.
44. Van der Meeren H, Van der Schaar W, Van den Hurk CJC. The psychological impact of severe acne. 1985;36(1):84-6.
45. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. 1987;17(1):25-32.
46. Barankin B, DeKoven JJ. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Psychosocial effect of common skin diseases. 2002;48(4):712-6.
47. Kaymak Y, Kalay M, İlter N, Taner E. *Journal of Psychosomatic Medicine*. Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patients. 2006;99(3):897-906.
48. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. 2009;36(5):255-61.
49. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber MJM. Treatment modalities for acne. 2016;21(8):1063.
50. Barros B, Thiboutot DJ. *Journal of Clinical Investigation*. Hormonal therapies for acne. 2017;35(2):168-72.
51. Bowe WP, Shalita AR. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Effective over-the-counter acne treatments. 2008;27(3):170-6.
52. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox JG. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Diagnosis and treatment of acne. 2004;69(9):2123-30.
53. Kircik LH. *Journal of the American Academy of Dermatology*. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. 2013;12(6):s73-6.

54. O'meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon TJBJoS. Systematic review of antimicrobial agents used for chronic wounds. 2001;88(1):4-21.
55. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. 1997;37(4):590-5.
56. Leyden JJ, Shalita A, Thiboutot D, Washenik K, Webster GJCt. Topical retinoids in inflammatory acne: a retrospective, investigator-blinded, vehicle-controlled, photographic assessment. 2005;27(2):216-24.
57. Tenaud I, Khammari A, Dreno BJEd. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. 2007;16(6):500-6.
58. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick HJDt. Update in retinoid therapy of acne. 2006;19(5):272-9.
59. Zaenglein ALJ, 27, 3. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. 2008;27(3):177-82.
60. Gollnick HP, Krautheim AJD. Topical treatment in acne: current status and future aspects. 2003;206(1):29-36.
61. Mills Jr O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJJAd-v. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. 2002;82(4).
62. Wolf Jr JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. 2003;49(3):S211-S7.
63. Baron S, Cohen S, Archer C, Dermatologists BAo, Clinical RCoGPJ, dermatology EDC. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. 2012;37:7-12.
64. Shemer A, Weiss G, Amichai B, Kaplan B, Trau HJJotEAoD, Venereology. Azelaic acid (20%) cream in the treatment of acne vulgaris. 2002;16(2):178-9.

65. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe KJJotAAoD. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. 2003;48(6):836-45.
66. LYONS REJIJod. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. 1978;17(3):246-51.
67. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. 2003;49(1):S1-S37.
68. Zouboulis CC, Piquero-Martin JJD. Update and future of systemic acne treatment. 2003;206(1):37-53.
69. Farrah G, Tan EJDt. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. 2016;29(5):377-84.
70. Sapadin AN, Fleischmajer RJJotAAoD. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. 2006;54(2):258-65.
71. Katsambas A, Papakonstantinou AJCid. Acne: systemic treatment. 2004;22(5):412-8.
72. Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia ANJJoid. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. 1986;86(4):390-3.
73. Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, Holloway VL, Goodman SNJErta. Management of acne. 2001(17):1-3.
74. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen DJJotAAoD. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. 2008;59(5):792-800.
75. Khoo KC, Reik D, COLBURN WAJTJoCP. Pharmacokinetics of isotretinoin following a single oral dose. 1982;22(8-9):395-402.
76. Tsukada M, Schröder M, Orfanos CE, Zouboulis CC, Roos TC, Chandraratna RA, 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. 2000;115(2):321-7.

77. Sitzmann J, Bauer F, CIJNLIFFE W, Holland D, Lemotte PJBJoD. In situ hybridization analysis of CRABP II expression in sebaceous follicles from 13-cis retinoic acid-treated acne patients. 1995;133(2):241-8.
78. Altucci L, Leibowitz MD, Ogilvie KM, de Lera AR, Gronemeyer HJNrDd. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. 2007;6(10):793-810.
79. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CCJD. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. 1997;53(3):358-88.
80. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. 1979;300(7):329-33.
81. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne: a randomized double-blind study. 1982;6(4):735-45.
82. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana KJIjod. Isotretinoin–unapproved indications/uses and dosage: a physician's reference. 2006;45(6):772-7.
83. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. 1990;323(12):795-801.
84. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GLJTJod. Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. 1992;19(11):715-8.
85. Moshell AJC. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with oral isotretinoin. 1989;43(5):485-90.
86. Schnitzler L, editor Retinoids and the prevention of cutaneous epitheliomas: 1977-1987. Annales de Dermatologie et de Venereologie; 1987.
87. Manolache L, Benea V, Dumitrescu R, Diaconu JJDK. Acne treatment with low-doses of systemic isotretinoin. 2005;7(1):7-10.
88. Oon HH, Wong S-N, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HHJTJoc, et al. Acne management guidelines by the dermatological society of Singapore. 2019;12(7):34.
89. Harms MJD. Isotretinoin: 10 years on. 1993;186(2):81-2.

90. Al-Mutairi N, Manchanda Y, Nour-Eldin O, Sultan AJJodidJ. Isotretinoin in acne vulgaris: a prospective analysis of 160 cases from Kuwait. 2005;4(3):369-73.
91. Haryati I, Jacinto SSJJod. Profile of acne patients in the Philippines requiring a second course of oral isotretinoin. 2005;44(12):999-1001.
92. Quereux G, Volteau C, N'Guyen J, Dréno BJD. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. 2006;212(2):168-76.
93. Stainforth J, Layton A, Taylor J, Cunliffe WJBJoD. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? 1993;129(3):297-301.
94. White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadik GJAod. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. 1998;134(3):376-8.
95. Berbis P, editor Retinoids: drug interactions. Annales de dermatologie et de venerologie; 1991.
96. Marsden JJBJoD. Effect of isotretinoin on carbamazepine pharmacokinetics. 1988;119(3):403-4.
97. Tsukada M, Schröder M, Seltmann H, Orfanos CE, Zouboulis CCJJoid. High albumin levels restrict the kinetics of 13-cis retinoic acid uptake and intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and inhibit its anti-proliferative effect on SZ95 sebocytes. 2002;119(1):182-5.
98. Brazzell R, Vane F, Ehmann C, Colburn WJEjocp. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. 1983;24(5):695-702.
99. Soria C, Allegue F, Galiana J, Ledo AJD. Decreased isotretinoin efficacy during acute alcohol intake. 1991;182(3):203-.
100. Cunliffe W, Layton AJJoDT. Oral isotretinoin: patient selection and management. 1993;4(sup2):S10-S5.
101. Clark S, Cunliffe WJBJoD-S-. Acne flare and isotretinoin-incidence and treatment. 1995;133:26-.
102. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJD. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. 1993;186(2):123-8.

103. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MMJAoD. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. 2006;142(8):1016-22.
104. Layton AJD-e. The use of isotretinoin in acne. 2009;1(3):162-9.
105. Austin Liu M, Yang DJJODID. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. 2008;7(10).
106. Amichai B, Shemer A, Grunwald MHJJotAAoD. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. 2006;54(4):644-6.
107. Layton A, Dreno B, Gollnick H, Zouboulis CJJotEAoD, Venereology. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. 2006;20(7):773-6.
108. Seukeran D, Cunliffe WJTBjod. Acne vulgaris in the elderly: the response to low-dose isotretinoin. 1998;139(1):99-101.
109. Chivot M, editor Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*; 2001.
110. Leyden JJJD. Oral isotretinoin. 1997;195(Suppl. 1):29-33.
111. Demircay Z, Kus S, Sur HJEJoD. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. 2008;18(4):452-6.
112. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. 1985;313(14):837-41.
113. Dai WS, LaBraico JM, Stern RSJJotAAoD. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. 1992;26(4):599-606.
114. Lynberg MC, Khoury MJ, Lammer EJ, Waller KO, Cordero JF, Erickson JDJT. Sensitivity, specificity, and positive predictive value of multiple malformations in isotretinoin embryopathy surveillance. 1990;42(5):513-9.
115. Adams J, Lammer EJJRT. Neurobehavioral teratology of isotretinoin. 1993;7(2):175-7.
116. Rodondi N, Darioli R, Ramelet A-A, Hohl D, Lenain V, Perdrix J, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. 2002;136(8):582-9.

117. Mitchell AA, Van Bennekom CM, Louik CJNEJoM. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. 1995;333(2):101-6.
118. Shalita ARJJotAAoD. Lipid and teratogenic effects of retinoids. 1988;19(1):197-8.
119. McCarter TL, Chen YKJAJog. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. 1992;87(12).
120. Schleicher SMJJotAAoD. Oral isotretinoin and inflammatory bowel disease. 1985;13(5 Pt 1):834-5.
121. Brodin MBJJAAD. Inflammatory bowel disease and isotretinoin. 1986;14:843.
122. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MDJTAjog. A causal association between Accutane and IBD has yet to be established. 2009;104(10):2387.
123. Reniers DE, Howard JMJAoP. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. 2001;35(10):1214-6.
124. Passier J, Srivastava N, Van Puijenbroek EJTNjom. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. 2006;64(2):52-4.
125. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane SJOjotACoG, ACG. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. 2006;101(7):1569-73.
126. McAuley D, Miller RAJAod. Acne fulminans associated with inflammatory bowel disease: report of a case. 1985;121(1):91-3.
127. Alikhan A, Henderson GP, Becker L, Sciallis GFJJotAAoD. Acne treatment and inflammatory bowel disease: What is the evidence? 2011;65(3):650-4.
128. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, Thurakkal S, Majid I, Talwar S, et al. Surgical outcome in patients taking concomitant or recent intake of oral isotretinoin: a multicentric study-ISO-AIMS study. 2016;9(2):106.
129. Lindemayr HJAd-v. Isotretinoin intoxication in attempted suicide. 1986;66(5):452-3.
130. Byrne A, Costello M, Greene E, Zibin TJIjopm. Isotretinoin therapy and depression—Evidence for an association. 1998;15(2):58-60.

131. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, DiGiovanna JJ, Abangan DL, Ravin PDJJotAAoD. Acute depression from isotretinoin. 1990;22(6):1112-4.
132. Byrne A, Hnatko GJTCTJoP. Depression associated with isotretinoin therapy. 1995;40(9):567-.
133. Kellett S, Gawkrödger DJEJoD. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. 2005;15(6):484-8.
134. Kaymak Y, Taner E, Taner YJIjod. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. 2009;48(1):41-6.
135. Oliver TKJAjodoc. Chronic vitamin A intoxication: Report of a case in an older child and review of the literature. 1958;95(1):57-68.
136. Caffey JTTAfor, therapy r. Chronic poisoning due to excess of vitamin A; description of the clinical and roentgen manifestations in seven infants and young children. 1951;65(1):12-26.
137. Pennes D, Ellis C, Madison K, Voorhees J, Martel WJAfor. Early skeletal hyperostoses secondary to 13-cis-retinoic acid. 1984;142(5):979-83.
138. Ellis C, Pennes D, Martel W, Voorhees JJAd-v. Radiographic bone surveys after isotretinoin therapy for cystic acne. 1985;65(1):83-5.
139. Kocijančič MJJod. 13-cis-Retinoic acid and bone density. 1995;34(10):733-4.
140. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LMJAod. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. 1999;135(8):961-5.
141. Carey B, Parkin G, Cunliffe W, Pritlove JJBJoD. (15) DISH and DISH-like syndrome in patients treated with isotretinoin. 1987;117:39-.
142. Barth J, Macdonald-Hull S, Mark J, Jones R, Cunliffe WJBJoD. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. 1993;129(6):704-7.
143. Alcalay J, Landau M, Zucker AJJodt. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? 2001;12(1):9-12.
144. Ramos GP, Papadakis KA, editors. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. Mayo Clinic Proceedings; 2019: Elsevier.

145. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. 2012;491(7422):119-24.
146. Hou JK, Abraham B, El-Serag HJAJG. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. 2011;106(4):563-73.
147. Ahmed I, Roy BC, Khan SA, Septer S, Umar SJM. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. 2016;4(2):20.
148. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10-to 19-year-old age bracket (1988–2007). 2011;33(10):1133-42.
149. Loftus Jr EVJG. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. 2004;126(6):1504-17.
150. Kaplan GGJNrG, hepatology. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. 2015;12(12):720-7.
151. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. 2012;142(1):46-54. e42.
152. Baumgart DC, Sandborn WJJTL. Crohn's disease. 2012;380(9853):1590-605.
153. Flynn S, Eisenstein SJSCNA. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. 2019;99(6):1051-62.
154. Sawczenko A, Sandhu BJAodic. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. 2003;88(11):995-1000.
155. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RBJG. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. 1975;68(4):627-35.
156. Greenstein A, Sachar D, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz H, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. 1985;7(2):137-43.
157. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. 2002;122(4):875-80.

158. Louis E, Collard A, Oger A, Degroote E, El Yafi FAN, Belaiche JJG. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. 2001;49(6):777-82.
159. Tozer PJ, Whelan K, Phillips RK, Hart ALJ. Etiology of perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. 2009;15(10):1591-8.
160. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes JJG. Predictors of Crohn's disease. 2006;130(3):650-6.
161. Safar B, Sands D, Cic, surgery r. Perianal Crohn's disease. 2007;20(4):282.
162. HELLERS G, BERGSTRAND O, Ewerth S, Holmström BJG. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. 1980;21(6):525-7.
163. Levine JS, Burakoff RJG, hepatology. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. 2011;7(4):235.
164. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. 2006;101(7):1559-68.
165. De Dombal F, Watts JM, Watkinson G, Goligher JJB. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolypoidosis, and carcinoma of colon and rectum. 1966;1(5501):1442.
166. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. 2011;60(5):571-607.
167. Flynn S, Eisenstein SJ. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. 2019;99(6):1051-62.
168. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. 2014;58(6):795-806.
169. Spiceland CM, Lodhia NJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. 2018;24(35):4014.
170. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. 2003;111(12):1805-12.

171. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WDJAJog. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. 2015;110(3):444-54.
172. Volanakis JEJMi. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. 2001;38(2-3):189-97.
173. Ministro P, Martins DJErog, hepatology. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? 2017;11(4):317-28.
174. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EGJCJog, Hepatology. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. 2015;29(7):369-72.
175. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, et al. Development and internal validation of a model using fecal calprotectin in combination with infliximab trough levels to predict clinical relapse in Crohn's disease. 2017;23(1):126-32.
176. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MAJIbd. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. 2012;18(7):1340-55.
177. Caradonna L, Amati L, Lella P, Jirillo E, Caccavo DJTAjog. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. 2000;95(6):1495-502.
178. Liu W, Liu J, Xiao W, Luo GJAr. A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. 2017;24(10):1216-25.
179. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with recommendations of an international panel of experts. 2016;22(5):1168-83.
180. Stříž I, Trebichavský IJPR. Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. 2004;53:245-53.
181. Vogl T, Gharibyan AL, Morozova-Roche LAJIjoms. Pro-inflammatory S100A8 and S100A9 proteins: self-assembly into multifunctional native and amyloid complexes. 2012;13(3):2893-917.

182. Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol MKJAjocp. Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues: II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. 1987;87(6):700-7.
183. Goldenberger D. Swiss Medical Forum.
184. Hoskin TS, Crowther JM, Cheung J, Epton MJ, Sly PD, Elder PA, et al. Oxidative cross-linking of calprotectin occurs in vivo, altering its structure and susceptibility to proteolysis. 2019;24:101202.
185. Zaia A, Sappington K, Nisapakultorn K, Chazin W, Dietrich E, Ross K, et al. Subversion of antimicrobial calprotectin (S100A8/S100A9 complex) in the cytoplasm of TR146 epithelial cells after invasion by *Listeria monocytogenes*. 2009;2(1):43-53.
186. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. 2012;18(12):2218-24.
187. Costa F, Mumolo M, Ceccarelli L, Bellini M, Romano M, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. 2005;54(3):364-8.
188. Sipponen TJDd. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. 2013;31(3-4):336-44.
189. Tøn H, Brandsnes Ø, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønby H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. 2000;292(1-2):41-54.
190. Lasson A, Stotzer P-O, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid HJJoCs, et al. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. 2015;9(1):26-32.
191. Hessels J, Douw G, Yildirim DD, Meerman G, van Herwaarden MA, van den Bergh FAJCC, et al. Evaluation of Prevent ID and Quantum Blue rapid tests for fecal calprotectin. 2012;50(6):1079-82.
192. Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, Christiaens P, D'Haens G, Moons V, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. 2014;2(1):30-7.

193. Kostakis ID, Cholidou KG, Vaiopoulos AG, Vlachos IS, Perrea D, Vaos GJDD, et al. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. 2013;58(2):309-19.
194. Oord T, Hornung NJSjoc, investigation I. Fecal calprotectin in healthy children. 2014;74(3):254-8.
195. Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. 2015;10(3):e0119574.
196. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala N, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. 2013.
197. Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein JJAp, therapeutics. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. 2007;26(7):1035-42.
198. Gecse KB, Brandse JF, Van Wilpe S, Löwenberg M, Ponsioen C, Van den Brink G, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. 2015;50(7):841-7.
199. Pardi D, Sandborn WJG. Predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease: what is the role of biomarkers? 2005;54(3):321-2.
200. García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, González-Galilea Á, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? 2010;4(2):144-52.
201. Lasso A, Simrén M, Stotzer P-O, Isaksson S, Öhman L, Strid HJlbd. Fecal calprotectin levels predict the clinical course in patients with new onset of ulcerative colitis. 2013;19(3):576-81.
202. D'incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? 2008;103(8):2007-14.
203. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping

- TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? 2015;9(1):33-40.
204. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. 2012;6(5):557-62.
 205. Hämäläinen A, Sipponen T, Kolho K-LJWjogW. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. 2011;17(47):5166.
 206. Kolho K-L, Sipponen TJSjog. The long-term outcome of anti-tumor necrosis factor- α therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in pediatric inflammatory bowel disease. 2014;49(4):434-41.
 207. Lamb C, Mohiuddin M, Gicquel J, Neely D, Bergin F, Hanson J, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. 2009;96(6):663-74.
 208. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Miheller P, Feagan B, et al. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: a physician's perspective. 2013;7(8):653-69.
 209. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. 2015;148(5):938-47. e1.
 210. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BEJJopg, et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. 2001;33(1):14-22.
 211. Røseth A, Aadland E, Grzyb KJSjog. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. 2004;39(10):1017-20.
 212. Sipponen T, Savilahti E, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä MJlbd. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. 2008;14(1):40-6.
 213. Sipponen T, Kolho K-LJSjog. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. 2010;45(7-8):872-7.

214. Costa F, Mumolo M, Bellini Ma, Romano M, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. 2003;35(9):642-7.
215. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan SJ*Ibd*. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. 2008;14(5):669-73.
216. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. 2003;49(6):861-7.
217. Papaconstantinou I, Stefanopoulos A, Papailia A, Zeglinas C, Georgopoulos I, Michopoulos SJ*Wjogs*. Isotretinoin and ulcerative colitis: A case report and review of the literature. 2014;6(7):142.
218. Spada C, Riccioni ME, Marchese M, Familiari P, Costamagna GJ*Jocg*. Isotretinoin-associated pan-enteritis. 2008;42(8):923-5.
219. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SDJ*TCBR*. Faecal calprotectin. 2018;39(3):77.
220. Chatzikonstantinou M, Konstantopoulos P, Stergiopoulos S, Kontzoglou K, Verikokos C, Perrea D, et al. Calprotectin as a diagnostic tool for inflammatory bowel diseases. 2016;5(4):403-7.
221. of the European IWGJJ*opg*, nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. 2005;41(1):1-7.
222. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. 2013;133(4):907-12.
223. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JAJ*Jd*. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. 2014;150(12):1322-6.
224. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MDJ*TAjog*. Isotretinoin use and the risk of Inflammatory Bowel Disease: A case control study. 2010;105(9):1986.

225. Wright S, Strunk A, Garg AJJotAAoD. Risk of new-onset inflammatory bowel disease among patients with acne vulgaris exposed to isotretinoin. 2021;84(1):41-5.
226. Racine A, Cuerq A, Bijon A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. 2014;109(4):563-9.
227. Mehta PK. Molecular Basis of Cross-Sensitization in Colonic Inflammation-Induced Somatic Hypersensitivity. 2021.
228. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JMJJd. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. 2013;149(2):216-20.
229. Papageorgiou NP, Altman A, Shoenfeld YJTIMAJ. Inflammatory bowel disease: adverse effect of isotretinoin. 2009;11(8):505.
230. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane SJAJoG. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. 2006;101(7):1569-73.
231. Wakabayashi M, Fujimoto N, Uenishi T, Danno K, Tanaka TJD. A case of acne fulminans in a patient with ulcerative colitis successfully treated with prednisolone and diaminodiphenylsulfone: a literature review of acne fulminans, rosacea fulminans and neutrophilic dermatoses occurring in the setting of inflammatory bowel disease. 2011;222(3):231-5.
232. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny WJJotEAoD, Venereology. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. 2011;25(5):501-7.
233. Kahn M-F, Chamot A-MJRDCoNA. SAPHO syndrome. 1992;18(1):225-46.
234. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT, editors. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. Mayo Clinic Proceedings; 1997: Elsevier.
235. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h KJCC, Medicine L. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. 2017;55(4):474-83.