



# Akneli hastalarda izotretinoin kullanımı sırasında dikkat ve yürütücü işlevlerde düzelme

*Improvement in attention and executive functions during isotretinoin treatment in patients with acne*

Erdem Deveci, Ahmet Öztürk\*, İsmet Kırpınar, Ragıp İsmail Engin\*\*, Mehmet Melikoğlu\*\*, Selcen Caferoğlu Sakat\*\*, Muhammet Demir\*, Serpil Canpolat\*\*\*

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği ve \*\*Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Erzurum, Türkiye

\*\*\*Çumra Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Konya, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Akne hastalarında dikkat, bellek, sözel beceriler ve yürütücü işlevler izotretinoin tedavisi öncesi ve sırasında değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Elli iki tedavi almamış akne hastası ilk vizitte, kontrole gelen 24 hasta 2. vizitte değerlendirildi. Rey İşitsel Sözel Bellek Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, Kelime Çağrışım (KAS) testi, Sayı Uzam Testi, İz Sürme A ve B testleri ve Stroop Testinden oluşan test bataryası kullanıldı. Aynı zamanda DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ve Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği de uygulandı.

**Bulgular:** İlk değerlendirmeye göre ikinci görüşmede dikkat ve yürütücü işlevlerde düzelme saptandı. Sözel epizodik bellek, öğrenme, işlem belleği ya da kelime akıcılığında bir değişme saptanmadı (Sayı Uzamı İleri  $p=0,003$ , İz Sürme Testi-A  $p=0,002$ , İz Sürme Testi-B  $p=0,000$ , Stroop testi  $p=0,028$ ).

**Sonuç:** İzotretinoinin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkisi akne lezyonlarının azalması sonucu aknenin sosyal etkileri konusundaki zihinsel uğraşının azalmasına bağlanabilir. (Türkderm 2013; 47: 109-13)

**Anahtar Kelimeler:** Akne, izotretinoin, bilişsel işlevler, bellek, yürütücü işlevler, dikkat, sözel akıcılık

## Summary

**Background and Design:** We assessed attention, memory, verbal-linguistic ability, and executive functions in acne vulgaris patients before and during isotretinoin treatment.

**Materials and Methods:** Fifty-two treatment-naive acne patients at baseline and 24 at the second visit were evaluated. A neurocognitive battery including the Rey Auditory Verbal Learning and Memory Test, Auditory Consonant Trigram Test, Controlled Word Association Test, Digit Span Test, Trail Making Test A and B and the Stroop Test was used. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) were also applied.

**Results:** We found improvements in attention and executive functions at the second visit in comparison with the baseline evaluations. No alteration was found in verbal episodic memory, learning, working memory, and phonemic verbal fluency (Digit Span Forwards Test  $p=0.003$ , Trail Making-A Test  $p=0.002$ , Trail Making -B Test  $p=0.000$ , Stroop test  $p=0.028$ ).

**Discussion:** The positive effects of isotretinoin on cognitive functions may be related to the decline in acne lesions and less mental occupation with the social impacts of acne. (Türkderm 2013; 47: 109-13)

**Key Words:** Acne, isotretinoin, neurocognitive functioning, memory, executive functions, attention, verbal fluency

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Erdem Deveci, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
GSM: +90 505 583 67 96 E-posta: erdemdeveci@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.08.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.10.2012

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



## Giriş

Oral izotretinoin (13-cis-retinoik asit) yaklaşık 30 yıl önce FDA onayı aldığından bu yana şiddetli akne tedavisinde kullanılan en etkili akne tedavi ajanı olup, akne oluşumunda suçlanan tüm etiyolojik faktörlere etki etmektedir. Sebace bezlerin boyutunda ve sebum üretiminde belirgin olarak azalmaya neden olur, foliküler keratinizasyonu normalize eder, mikrokomedon ve komedon gelişimini önler<sup>1</sup>. Ayrıca sebum üretimindeki baskılanma foliküler mikro yüzeyde değişikliğe neden olarak Pacnes sayısında indirekt azalmaya yol açmakta ve polimorfonüleer lökositlerin deriye göçünü engelleyerek antiinflamatuar etki oluşturmaktadır<sup>2,3</sup>.

İzotretinoin, FDA tarafından bu kuruma bildirilen ve intiharla ilişkilendirilen 10 ilaç arasında rapor edilmiştir. 1998 yılında, FDA piyasada bulunan isotretinoin içeren ilaç kutularında ilacın kullanımının depresyon, psikoz ve intihar girişimi gibi çeşitli psikiyatrik sorunlara yol açabileceğine dair bir uyarı bulundurulması zorunluluğunu getirmiştir<sup>4</sup>. İzotretinoin tedavisi ile depresyon, intihar, psikoz, agresyon, emosyonel labilite, amnezi, hipomani, kilo kaybı, uykusuzluk, cinsel isteksizlik gibi psikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir<sup>5,6</sup>.

İzotretinoinin merkezi sinir sistemi gelişimi üzerine teratojenik etkileri iyi bilinmektedir<sup>7</sup>. İzotretinoinin aktif metaboliti olan 13-cis-retinoik asit yağda çözünür ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer<sup>8</sup>. Son on yılda retinoik asitin özellikle öğrenme ve bellek, lokomotor aktivite başta olmak üzere erişkin beyin fonksiyonlarını etkilediği ortaya konmuştur<sup>9</sup>. Bu çalışmanın amacı birçok psikiyatrik yan etkileri olduğu bildirilen izotretinoin tedavisinin bilişsel işlevler üzerine etkilerini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar

Çalışma Doğu Anadolu bölgemizde yer alan bir ilimizde bölgeye hizmet veren bir araştırma hastanesinde yürütüldü. DSM-IV Eksen I bozukluklar için yapılandırılmış görüşme formu (SCID-I) tüm katılımcılara uygulandı. Bilişsel test sonuçlarının sağlıklı olması amacıyla herhangi bir Eksen I psikiyatrik tanısı olan ya da muayenede tanı konan hastalar, mental retardasyonu olanlar, (IQ<70), ciddi kafa travması, epilepsi ya da başka organik beyin bozukluğu olan ve son 6 ay içinde herhangi bir sistemik medikal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Birinci derece yakınlarında şizofreni, bipolar bozukluk ya da şizoaffektif bozukluk öyküsü olanlar da çalışma dışı bırakıldılar. Bütün hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı.

### Bilişsel değerlendirme

Rey İşitsel Sözel Bellek Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi, Kelime Çağırışım (KAS) testi, Sayı Uzam Testi, İz Sürme A ve B testleri ve Stroop Testten oluşan test bataryası kullanıldı. Testler aşağıda kısaca açıklanmıştır.

#### Rey İşitsel Sözel Bellek Testi

Sözel epizodik bellek ve öğrenmeyi değerlendirir. On beş kelimedenden oluşan bir liste hastaya okunur ve ilk 5 okuma sonrasında tekrar etmesi istenir. Toplam öğrenme skoru; 1-5 deneme arasında hatırlanan toplam kelime sayısını ifade eder. 6. ve 7. denemede liste okunmadan hastanın hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir (geç hatırlama skoru). Tanıma bölümünde ise hastanın verilen liste içerisinde kendisine önceden okunan 15 kelimeyi bulması istenir (doğru tanıma skoru). Doğru ayırt etme skoru; Harris ve ark.<sup>10</sup> tarafından önerilen ve doğru pozitif +

doğru negatif/50 formülü ile hesaplanan skordur. 1 mükemmel sonucu 0 en kötü sonucu ifade eder.

#### İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi

Sözel işlem belleğini (working memory) değerlendirmek amacıyla kullanılır. Hastanın verilen üç sessiz harften hemen sonra karıştırıcı olarak belli bir sayıdan geriye sayması istenir. Belirli süreler ile durdurularak harfleri hatırlaması istenir. Hatırlanan toplam harf sayısı değerlendirilir<sup>11</sup>.

#### Kelime Çağırışım (KAS) Testi

Sözel akıcılığın değerlendirildiği bu testte denekten, 60 sn lik süreler içerisinde Türkçe standardizasyon çalışmasında kullanılan K,A,S harfleri ile başlayan kelimeler üretmesi istenir<sup>12</sup>.

#### Sayı Uzam Testi

Sözel dikkat ve sayısal işlem belleğini (working memory) değerlendirmek amacıyla kullanılır. Rakamların baştan sona doğru söylenmesi istenen "ileri" ve sondan başa doğru söylenmesi istenen "geri" bölümleri vardır. Basitçe hastadan her defasında 1 basamak artırılarak verilen sayıları, tekli basamaklar halinde tekrar etmesi istenir. Testin ileri bölümü sözel dikkati, geri bölümü ise işlem belleğini değerlendirir<sup>11</sup>.

#### İz Sürme Testi A-B

Bu test frontal yürütücü işlevleri, dikkati, mental esnekliği, gözle takip ve motor hızı ölçer<sup>11</sup>. Hastadan A bölümünde 1–25 arası sayıları, B bölümünde 1–25 arası sayı ve harfleri 1-A–2-B... şeklinde sırayla birleştirmesi istenir. Değerlendirmede toplam süre hesaplanır.

#### Stroop Test

Frontal yürütücü işlevleri ve dikkati değerlendiren bir testtir. Hastadan siyah mürekkeple yazılmış renk isimlerini okuması, ifade ettikleri renklerden farklı renk mürekkeple yazılmış renk isimlerini önce okuması sonra mürekkep renklerini söylemesi istenir. Toplam okuma süreleri değerlendirmeye alınır<sup>11</sup>.

#### Kullanılan ölçekler:

**DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I):** First, Spitzer, Gibbon ve Williams tarafından geliştirilen bu form, DSM-IV'e göre I. Eksen psikiyatrik bozukluk tanısı araştırılmasında, görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur. Türkçe formun uyarlaması ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve ark tarafından yapılmıştır<sup>13</sup>.

**Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği:** Orijinali Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş ve Aydemir ve arkadaşları tarafından Türkçe Formun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Dörtlü Likert tipi bir ölçektir<sup>14</sup>.

**Liebowitz Sosyal Kaygı Ölçeği:** Yirmi dört sorudan oluşan likert tipinde bir öz-değerlendirme ölçeğidir. Ölçek Liebowitz tarafından geliştirilmiş, Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Soykan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır<sup>15</sup>.

#### Test ortamı

Bilişsel değerlendirme kliniğimizde oluşturulan, ses, ışık düzeni ayarlanmış test odasında gerçekleştirildi.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Wilcoxon analizi ile karşılaştırıldı. Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde tablolarda verildi.

## Bulgular

### Hastalar

Tedavi öncesi psikiyatrik değerlendirmeyi kabul eden 52 akne hastasına ilk değerlendirmeyi takiben izotretinoin tedavisi başlandı. Altı hasta 2. kontrole hiç gelmedi. Yirmi iki hasta dermatoloji bölümüne 2. kontrole gelmiş olmalarına rağmen psikiyatrik yardıma ihtiyaçları olmadığını belirterek ikinci psikiyatrik değerlendirmeyi kabul etmediler. Bu nedenle çalışma ilk görüşmeden ortalama 84,46 gün sonra 2. kez değerlendirilen 24 hasta ile tamamlandı. Çalışmanın bulgular ve tartışma kısmında yalnızca çalışmayı tamamlayan bu 24 hastanın 1. ve 2. ziyaret verileri sunulmuş ve tartışılmıştır.

Hastaların dermatolojik değerlendirilmesinde Orfanos<sup>16</sup> tarafından önerilen akne dereceleme sistemine göre 10 hastada 2. derece, 14 hastada 3. derece akne saptandı. Kullanılan izotretinoin dozu ortalama 0,76±0,06 mg/kg/gün idi.

Çalışmayı tamamlayan hastaların 21'i kadın 3'ü erkekti. Yaş ortalamaları 20,79±4,05 idi.

### Bilişsel değerlendirme sonuçları

Tablo 1'de görüldüğü üzere; hastalar dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren, İz Sürme Testi-A ve B, Stroop testi ve Sayı Uzamı İleri testlerinde, tedavi başladıktan sonra yapılan 2. değerlendirmede ilk değerlendirmeye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek performans göstermişlerdir.

Tablo 2'de görülen sözel epizodik bellek ve öğrenme, işlem belleği ve kelime akıcılığı ile ilgili bilişsel işlev ve test parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

### Hastane anksiyete ve depresyon ve Liebowitz sosyal anksiyete ölçek skorları

Tablo 3'de görüldüğü üzere tedavi öncesine göre tedavi sırasındaki Hamilton anksiyete ve depresyon puan ortalamaları yükselmiştir.

(hafif düzeyde kötüleşme) olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, Liebowitz kaygı puanları tedavi sırasında anlamlı düzeyde artmıştır. Hastaların Liebowitz kaçınma puanlarında istatistiksel anlamlılık düzeyine çok yakın azalma (iyileşme) saptanmıştır.

## Tartışma

İzotretinoinin duygudurum, anksiyete, hayat kalitesi üzerindeki etkileri geniş bir biçimde araştırılmış olmasına rağmen, insanlarda bilişsel işlevler üzerindeki etkisi yeni çalışmaya başlanmıştır. İzotretinoinin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar özellikle intrauterin nöronal gelişim ve hayvanlarda öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri üzerine odaklanmıştır.

İzotretinoinin aktif metaboliti olan retinoik asit vücudun doğal olarak sentezlediği ve vücuttaki birçok önemli sistemde hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen bir maddedir<sup>17</sup>. Retinoik asit transkripsiyonel düzenleyici ailesinin üyesi olan özgül reseptörleri aktive ederek nöronal çoğalmayı düzenler. İntrauterin nöronal gelişim üzerine etkilerini inceleyen hayvan çalışmalarında serebellum ve hipokampus başta olmak üzere MSS'nin birçok bölgesinde nöronal gelişim ve yapısal farklılaşmanın retinoik asitin hem eksikliği hem de fazlalığında bozulmaya uğradığı gösterilmiştir<sup>18</sup>.

Retinoik asit hücre çoğalması ve farklılaşmasına ek olarak MSS ve özellikle de hipokampus nöronları ile ilişkili nöronal plastisite, uzun süreli nöronal potansiyel artışı (long-term potentiation) ve nöronal viabilite için gereklidir<sup>18-20</sup>. Retinoik asitin in vivo olumlu fizyolojik etkilerine rağmen izotretinoinin suprafizyolojik dozlarda verilmesi ile hayvanlarda öğrenme ve bellek üzerine olumsuz etkiler yaptığı gösterilmiştir<sup>8,21</sup>. Nöroanatomik etkiler incelendiğinde saptanan en önemli bulgu hipokampal nörojenizde azalmadır<sup>20</sup>. Bu etkinin izotretinoinin hayvan çalışmalarında gösterilen bellek ve öğrenme üzerindeki olumsuz etkileri ve insanlarda gösterilen depresyon ve

**Tablo 1. İlk ve ikinci görüşme Dikkat ve Yürütücü İşlev Test Sonuçlarının karşılaştırılması**

Test (n=24)	İlişkili Bilişsel İşlev	İlk görüşme	2. görüşme	Anlamlılık (p)
Sayı Uzamı İleri*	Sözel dikkat	5,88±1,624	6,71±1,732	<b>0,003*</b>
İz Sürme Testi-A*	Dikkat, yürütücü işlevler (mental esneklik ve motor işlevler)	26,53±7,90	22,96±6,14	<b>0,002*</b>
İz Sürme Testi-B*		77,39±35,22	51,56±15,98	<b>0,000*</b>
Stroop testi (ana kart okuma süresi)	Yürütücü işlevler ve dikkat	21,39±9,08	18,50±3,49	<b>0,028*</b>

(\*): p<0,05

**Tablo 2. İlk ve ikinci görüşme Bellek ve Sözel Akıcılık Test Sonuçlarının karşılaştırılması**

Test (n=24)	İlişkili Bilişsel İşlev	İlk görüşme	2. görüşme	Anlamlılık (p)
Rey İşitsel Sözel Bellek Testi	Sözel epizodik bellek ve öğrenme			
Toplam öğrenme skoru (1-5)		51,67±5,38	54±6,74	0,097
Geç hatırlama skoru (7)		9,75±2,12	10,92±1,74	0,071
Doğru tanıma skoru		14,08±0,88	13,71±0,99	0,199
Doğru ayırt etme skoru		0,96±0,03	0,94±0,03	0,107
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi	İşlem belleği (working memory)	45,25±9,15	48,33±5,70	0,784
Sayı Uzamı Geri	İşlem belleği (working memory)	5,92±1,41	5,62±1,52	0,266
Kelime Çağrışım (KAS) testi	Kelime akıcılığı	35,17±15,09	38,12±17,38	0,073

**Tablo 3. İlk ve ikinci görüşme Hamilton Anksiyete ve Depresyon (HAD) ve Liebowitz Sosyal Fobi Ölçeği Sonuçlarının karşılaştırılması**

Ölçek (n=24)	İlk görüşme	2.görüşme	Anlamlılık (p)
HAD Anksiyete	6,08±2,73	7,08±2,55	0,061
HAD Depresyon	4,12±2,02	5,08±2,55	0,164
Liebowitz- Kaygı	46,71±12,62	52,54±13,65	<b>0,037*</b>
Liebowitz - Kaçınma	43,42±10,51	39,79±9,34	0,056

(\*) : p&lt;0,05

anksiyete gibi yan etkilerinden büyük ölçüde sorumlu olduğu öne sürülmektedir<sup>22,23</sup>.

İzotretinoinin insanlarda bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini inceleyen 2 çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan ilki ülkemizde gerçekleştirilmiş ve izotretinoin tedavisi sonrası akne hastalarında, sayı uzamı testi, digit symbol, stroop ve kelime çağrışım (KAS) testleriyle ölçülen dikkat, kelime akıcılığı ve yürütücü işlevlerde anlamlı düzelmeler saptanmıştır<sup>24</sup>. Ormerod ve arkadaşlarının 18 hasta ile yaptıkları çalışmada ise CANTAB adı verilen bilişsel test bataryası ile değerlendirilen hastalarda izotretinoin tedavisi ile bellek ve öğrenmede değişiklik saptanmamış, hastaların testteki cevap hızlarında anlamlı bir artış olmuştur<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda ve Ergün ve ark.larının yaptığı çalışmada dikkat ve yürütücü işlevlerde izotretinoin tedavisi ile düzelmeler saptanmıştır. Yine bizim çalışmamızda ve Ormerod ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izotretinoin tedavisi ile bellek ve öğrenme üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmamıştır.

Yürütücü işlevler, motor hız ve dikkat nöroanatomi anlamda ağırlıklı olarak frontal lob, öğrenme ve bellek ise daha çok temporal lob özellikle de hipokampus ile ilişkilidir<sup>11</sup>. Bu sonuçlar insan hipokampusunun kemirgenlere nispeten nöronal hasara daha dirençli olduğunu ya da verilen izotretinoinin hipokampusun bilişsel işlevlerdeki rolünü etkileyecek biçimde toksik dozlara ulaşmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda bilişsel işlev testlerinde görülen performans artışını açıklayacak şekilde ne depresyon ne de anksiyete ile ilgili ölçeklerde bir düzelmeler saptanmamıştır. Tedavi ile hastaların anksiyete düzeylerinde daha önce izotretinoinin psikiyatrik yan etkilerini bildiren çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu bir artış gözlenmiştir<sup>5,6</sup>. Ancak bu artışın dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Çalışmaya başlangıçta dahil olan ancak dermatoloji kliniğine gelmesine rağmen 2. psikiyatri görüşmesine gelmeyen 22 hasta olduğu göz önüne alındığında 2. görüşmeye gelenlerin psikiyatrik desteğe ihtiyaç duyanlardan oluşma ihtimalinin daha yüksek olduğu ve dolayısı ile anksiyete ve depresyon puanlarının daha yüksek olmasının tüm örneklemi temsil etmesi bakımından yanıltıcı olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmamızın amacı hastaların anksiyete ya da depresyon düzeylerini değerlendirmek değildir ve bu manada kötüleşmenin saptanmasına rağmen bilişsel işlevlerde saptanan düzelmelerin en azından tüm örneklem için saptanabilecek minimal değerleri yansıttığını düşünüyoruz. Hastaların izotretinoin tedavisi ile birlikte akne lezyonlarında azalmanın akne lezyonlarına dönük düşünce uğraşlarında azalmayı da beraberinde getirdiğini ve bunun da yorumlama, planlama, enterferansa karşı direnç gibi zihinsel işlevleri tanımlayan yürütücü işlevler ve dikkatteki düzelmelerin sebebi olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmaya alınan hastaların çok önemli bir bölümünün (52 hastadan 28'i) psikiyatrik kontrol vizitlerine

telefonla çağırıldıkları halde katılmamış olmaları ve bu nedenle de değerlendirilememiş olmalarıdır. Çalışmanın Doğu Anadolu bölgemizde bulunan bir ilde gerçekleştirilmiş olduğu göz önüne alındığında bu durum; bölge halkının hem tıbbi tedaviye uyumlarının hem de psikiyatrik tedaviye yaklaşımlarının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Psikiyatrik konsültasyon hizmetlerinde ülkemizin bazı yörelerinde yaşanan etiketlenme korkusu ya da hastanın psikiyatri dalı dışındaki hekimlerce anlaşamadıkları için psikiyatrye yönlendiriliyor oldukları şeklindeki algı nedeniyle önemli aksaklıklar olmakta ve bu durum bu bölgede yürütülen akademik çalışmalara da yansımaktadır. Bu algının düzeltilmesi konusunda ruh sağlığı alanında çalışmayan hekim ve sağlık personelinin de duyarlı ve ilgili yaklaşımları, bu bölgelerde verilen psikiyatrik konsültasyon hizmetlerinin iyileştirilmesine katkıda bulunacak ve konsültasyon liyezon konusunda yapılan nitelikli akademik çalışmaların artmasına vesile olacaktır.

## Kaynaklar

1. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N: Evaluation of Side Effects of Isotretinoin in 150 Patients with Acne Vulgaris. TURKDERM 2011;45:37-42.
2. Wozel G, Chang A, Zultak M, et al: The effect of topical retinoids on the leukotriene-B4-induced migration of polymorphonuclear leukocytes into human skin. Arch Dermatol Res 1991;283:158-61.
3. Brelford M, Beute TC: Preventing and managing the side effects of isotretinoin. Semin Cutan Med Surg 2008;27:197-206.
4. Özmen M, Çetin A: Psychiatric Adverse Effects of Dermatological Drugs. TURKDERM 2010;44:52-4.
5. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J: An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. J Am Acad Dermatol 2001;45:515-9.
6. Hull PR, D'Arcy C: Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. Am J Clin Dermatol 2003;4:493-505.
7. Rhinn M, Dollé P: Retinoic acid signalling during development. Development 2012;139:843-58.
8. Crandall J, Sakai Y, Zhang J, et al: 13-cis-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:5111-6.
9. O'Reilly K, Bailey SJ, Lane MA: Retinoid-mediated regulation of mood: possible cellular mechanisms. Exp Biol Med (Maywood) 2008;233:251-8.
10. Harris ME, Ivnik RJ, Smith GE: Mayo's Older Americans Normative Studies: expanded AVLT Recognition Trial norms for ages 57 to 98. J Clin Exp Neuropsychol 2002;24:214-20.
11. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O: A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, And Commentary. NewYork, Oxford University Press 2006;708-10.
12. Umac A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 1997.
13. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, ve ark: DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. İlaç ve Tedavi Derg 1999;12:233-6.
14. Aydemir Ö: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Turk Psikiyatri Derg 1997;8:280-7.

15. Soykan C, Ozgüven HD, Gençöz T: Liebowitz Social Anxiety Scale: the Turkish version. *Psychol Rep* 2003;93:1059-69.
16. Gollnick H, Orfanos C: Clinical assessment of acne. *Acne*. ed. Cunliffe W. Stuttgart. Hippokrates,1993;118.
17. Sporn M, Roberts A, Goodman D: The retinoids: biology, chemistry, and medicine. 2. Baskı. New York, Raven, 1994.
18. McCaffery PJ, Adams J, Maden M, Rosa-Molinar E: Too much of a good thing: retinoic acid as an endogenous regulator of neural differentiation and exogenous teratogen. *Eur J Neurosci* 2003;18:457-72.
19. Ormerod AD, Thind CK, Rice SA, et al: Influence of isotretinoin on hippocampal-based learning in human subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;221:667-74.
20. McCaffery P, Zhang J, Crandall JE: Retinoic acid signaling and function in the adult hippocampus. *J Neurobiol* 2006;66:780-91.
21. Dopheide MM, Morgan RE: Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) alters learning and memory, but not anxiety-like behavior, in the adult rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;91:243-51.
22. Dere E, Pause BM, Pietrowsky R: Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. *Behav Brain Res* 2010;215:162-71.
23. MacQueen G, Frodl T: The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry* 2011;16:252-64.
24. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, et al: Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:431-9.