Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 50(3): 860-878, 2026
Doi: 10.33483/jfpau.1712057
Derleme Makale / Review Article

AKNE VULGARİS TEDAVİSİ VE RETİNOİK ASİT TÜREVLERİ

ACNE VULGARIS TREATMENT AND RETINOIC ACID DERIVATIVES

Özden TARI[1]*, Gözde TARİ[1]

[1]Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, 01330, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Akne vulgaris tüm dünyada sık karşılaşılan bir kronik enflamatuar hastalık olup insanları hem fiziksel hem de psikolojik açıdan etkilemektedir. Tedavisinde çeşitli antibiyotikler ve retinoik asit türevleri kullanılmaktadır. Çalışmadaki amaç bu hastalığın tedavisinin temel yapı taşı olan retinoik asit türevlerini ve bu türevlerin yan etkilerini azaltmaya yönelik yapılan güncel çalışmaları incelemektir.*
Sonuç ve Tartışma: *Akne vulgaris tedavisinde retinoidler ve antibiyotikler birbirini tamamlayan ajanlar olarak kullanılmaktadır. Retinoidler uzun vadeli çözüm sunarken antibiyotikler direnç gelişimi nedeniyle kısa süreli kullanılmaktadır. Sistemik olarak kullanılan tek retinoik asit türevi olan izotretinoin, şiddetli ve dirençli aknede hastalığın seyrine kalıcı olarak etki eden tek türevdir. Bu türevleri iyileştirmeye yönelik yapılan modifikasyonlar her ne kadar aktifliği ve seçiciliği değiştirse de bazı yan etkilerin devam ettiği görülmektedir. Bu nedenle bu yan etkileri minimuma indirecek formülasyonların optimize edilmesi akne tedavisindeki başarıyı arttıracaktır.*
Anahtar Kelimeler: *Akne vulgaris, izotretinoin, retinoik asit*

ABSTRACT

Objective: *Acne vulgaris is a common chronic inflammatory disease all over the world and affects people both physically and psychologically. Various antibiotics and retinoic acid derivatives are used in its treatment. The aim of the study is to examine retinoic acid derivatives, which are the basic building blocks of the treatment of this disease, and current studies aimed at reducing the side effects of these derivatives.*
Result and Discussion: *Retinoids and antibiotics are used as complementary agents in the treatment of acne vulgaris. While retinoids provide a long-term solution, antibiotics are used for short periods of time due to the development of resistance. Isotretinoin, the only systemically used retinoic acid derivative, is the only derivative that permanently affects the course of the disease in severe and resistant acne. Although the modifications made to improve these derivatives change the activity and selectivity, some side effects appear to persist. Therefore, optimising formulations that will minimise these side effects will increase the success of acne treatment.*
Keywords: *Acne vulgaris, isotretinoin, retinoic acid*

* **Sorumlu yazar:** Özden Tarı
E-mail: ozdentari@hotmail.com
Geliş tarihi: 02.06.2025 **Kabul tarihi:** 29.07.2026 **Yayınlanma tarihi:** 19.09.2026
Atıf bilgisi: Tarı, Ö., Tari, G. (2026). Akne vulgaris tedavisi ve retinoik asit türevleri. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 50(3), 860-878.

GİRİŞ

Akne vulgaris (AV) dünyada en sık görülen kronik enflamatuar hastalıklardan biri olup papül, püstül, komedon ve nodüllerle karakterizedir. Ergenlik döneminde daha çok görülmekle birlikte çeşitli yaş gruplarını etkilemektedir [1]. AV'nin olumsuz etkileri arasında rahatsızlık, duygusal stres, şekil bozukluğu ve ciltte kalıcı yara izi yer almaktadır. Ayrıca hastalarda anksiyete ve utanca neden olarak hastanın fizyolojik ve sosyal refahını azaltmaktadır [2,3].

Akne lezyonlarının oluşumunda dört süreç önemli bir role sahiptir: Bunlar enflamatuar yanıtlar, komedonlara yol açan keratinleşme sürecinin değişmesi, artmış sebum üretimi ve *Cutibacterium acnes (C. acnes)* tarafından kolonizasyondur [4].

Tedavi yöntemleri arasında uygun cilt bakımı, topikal ve sistemik antibiyotikler, topikal ve sistemik retinoidler yer almaktadır [5,6].

Hafif ile orta şiddette akneyi tedavi etmek için topikal antibiyotikler (klindamisin, eritromisin) kullanılmaktadır. Sistemik antibiyotikler (azitromisin, roksitromisin, levofloksasin, doksisiklin, minosiklin, limesiklin ve ko-trimoksazol) akne orta-şiddetli olduğunda veya hastalık belirtileri hastalar için belirgin psikososyal stres yarattığında endikedir [7]. Bu tedavi yönteminin amacı, cilt yüzeyinde ve pilosebase ünite içinde *C. acnes'in* varlığını azaltmaktır [8].

Topikal retinoidler, aknenin hem tedavisinde hem de önlenmesinde etkili oldukları için en sık reçete edilen tedavi seçeneğini temsil etmektedir [9]. Bu ilaç sınıfı hem başlangıç hem de idame tedavisi için mükemmel bir seçenektir ve birçok hastaya yeterli hastalık kontrolü sağlamada yardımcı olmaktadır [10].

Topikal retinoidler arasında tretinoin, tazaroten, adapalen ve motretinid bulunmaktadır. Bu ilaçlar, farklı retinoik asit reseptörlerine (RAR'lara) bağlanan ve komedolitik ve antienflamatuar ajanlar olarak işlev gören A vitamini türevleridir [10].

Sistemik olarak kullanılan tek retinoid türevi olan izotretinoin şiddetli ve dirençli akne için iyi bir seçenektir. Aynı zamanda bu ilaç hastalığın seyrine kalıcı olarak etki eden tek tedavi seçeneğidir. Ancak teratojenite, ruh halinde değişiklik ve hipertrigliseridemi gibi önemli yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır [11].

Her ne kadar yan etkileri olsa da retinoidler alternatiflerinin olmaması nedeniyle yaygın olarak akne tedavisinin temeli olarak kabul edilmektedir. Kayda değer etkinlikleri, güvenlikleri ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle akne ve akne izleri olan hastalar için tedavide önemli role sahip olmaktadırlar. Özellikle retinoidlerin en güçlü olanı izotretinoin, sebase bez aktivitesini kalıcı olarak baskılayarak ağır akne formlarında yüksek etkinlik göstermektedir [12].

Tüm bu bilgilerden hareketle yaptığımız bu çalışmanın amacı, günümüze kadar AV tedavisi için geliştirilmiş ve kullanılmakta olan retinoik asit türevlerinin kimyasal yapılarını incelemektir. Bunun yanı sıra yapı aktivite çalışmalarına yer verilmektedir ve yan etkilerini azaltmaya yönelik yapılan güncel çalışmaların araştırılması da amaçlanmaktadır.

Akne Vulgaris

AV, gençlerde ve genç erişkinlerde yaygın olarak görülen kronik enflamatuar bir hastalıktır [10]. AV, dünya çapında en yaygın hastalıklardan biri olarak kabul edilmiş olup 8. sırada yerini almaktadır. Küresel Hastalık Yükü (GBD)'nün yaptığı bir çalışmaya göre %9.4'lük bir kısma sahiptir [13,14].

Moore ve ark. ile Pasier ve ark. 2019 ve 2023 yıllarında yaptıkları çalışmalara göre bu hastalığın oransal olarak dağılımı gençlerde %80, yetişkin kadınlarda %54 ve yetişkin erkeklerde %40 olacak şekildedir [15,16].

AV, nonenflamatuar ve enflamatuar (Tablo 1) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır [17,18].

Tablo 1. Akne vulgaris semptomları [17,18]

Enflamatuar	Nonenflamatuar
Beyaz Noktalar (Kapalı Komedonlar)	Papüller ve Püstüller
Siyah Noktalar (Açık Komedonlar)	Nodüller
	Kistler

Gelişimine neden olan temel faktörler arasında artmış sebum üretimi, sebase bezlerde hiperkeratinizasyon, *C. acnes* (daha önce *P. acnes* olarak biliniyordu) tarafından kolonizasyon ve artmış enflamatuar yanıtlar yer almaktadır [19,20].

Gram pozitif anaerobik bir bakteri olan *C. acnes*, hücre duvarında yer alan peptidoglikan (PGN) aracılığıyla, Toll benzeri reseptörler 2 ve 4'ü (TLR-2 ve TLR-4) aktive etmektedir. Bu aktivasyona bağlı olarak sinyal yolları tetiklenmektedir ve proenflamatuar sitokinlerin üretimi uyarılmaktadır [21,22]. Bunun yanı sıra genetik, cinsiyet, gençlik, stres, sigara, androjenler, halojenler, kortikosteroidler ve cilt gözeneklerini tıkayan ürünler de tetiklemektedir [23].

AV, insan vücudunda birçok yerde görülmektedir. En sık görüldüğü yer yüz olup onu takiben boyun, kollar, göğsün üst kısmı ve sırtta ortaya çıkmakla birlikte yara izi ve enflamasyon sonrası hiperpigmentasyona (cilt yüzeyinin koyu hale gelmesi) yol açmaktadır. Ayrıca depresyon, düşük özgüven ve sosyal anksiyete gibi çeşitli psikolojik durumların da bu hastalar arasında yaygın olduğu daha önceki çalışmalarda görülmektedir [24,25]. Birçok hasta, akneleri ve ardından gelen yara izleri nedeniyle damgalanma yaşadığını ve hastaların %37'si sekelleri nedeniyle sözlü ve/veya fiziksel zorbalık vakaları bildirmiştir. Bu nedenle görünür lezyonlarını yönetmeye veya örtmeye yardımcı olacak ürünler aramaktadırlar [26].

Hastalığın seyri boyunca akne izlerinin gelişimine neden olan faktörler arasında ilaçların akılcı ilaç kullanımına uygun olarak kullanılmaması veya başlangıçta tanının yanlış konulması ve buna bağlı olarak tedavinin yanlış seçilmesi yer almaktadır. Ayrıca aknenin şiddeti derin skarların oluşmasına neden olabilmektedir. Oransal olarak ifade ettiğimizde akne izlerinin görülme sıklığı %1 ile %11 arasında değişmektedir [27].

Akne tedavisinin temel amacı, akne lekelerini kontrol altına almak ve tedavi etmek, kalıcı hale gelebilecek yara izlerini önlemek, hastalığın olabildiğince süresini kısaltmak ve sekonder etkileri nedeniyle oluşabilecek morbiditeyi en aza indirmektir. AV için tedavi seçenekleri topikal ve sistemiktir. Bu tedavilerin etkisinin görülebilmesi için gerekli olan minimum süre 3-6 haftayı kapsamaktadır [3]. Tedaviye yönelik uluslararası kılavuzlara göre eğer akne hafif-orta şiddette ise ilk basamak tedavisi olarak topikal retinoidler önerilmektedir. Orta-şiddetli akne için ise sistemik (oral) tedavi tercih edilmektedir [28].

Topikal Tedavi Yöntemleri

Topikal ürünler, etkilenen bölgeye doğrudan uygulanabilmesi açısından avantaja sahiptir ve bu sayede sistemik emilim azalmaktadır. Buna karşın dezavantajı ise cilt tahrişi yapmasıdır. Tedavide farklı cilt tiplerine ve tedavi ihtiyacına göre çeşitli formülasyonlar yer almaktadır. Bunlar kremler, jeller, losyonlar, solüsyonlar ve yıkama çözeltileridir [29].

Topikal retinoidler, tek başına veya gerektiğinde diğer akne ilaçlarıyla kombine halde AV tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [30]. AV tedavisinde kullanılan topikal retinoidler arasında adapalen, tretinoin, tazaroten ve motretinid bulunmaktadır (Tablo 2). Topikal retinoidler akne lezyonlarının öncüsü olan mikrokomedon oluşumunu önleyerek ve ciltteki enflamasyonu azaltarak tedaviye yardımcı olmaktır [31].

Tablo 2. Akne vulgariste topikal tedavi [31]

Retinoidler	Antibiyotikler
Adapalen	Klindamisin
Tazaroten	Eritromisin
Motretinid	
Tretinoin	

Topikal antibiyotikler genellikle hafif ve orta dereceli enflamatuar akne için endikedir. *C. acnes'e* karşı aktiviteye sahiptirler ve yoğunluğunu azaltmaktadırlar. Akne lezyonlarını tetikleyen faktörleri azaltmaya yönelik deri yüzeyinde etki göstermektedirler [32].

Klindamisin

Bir linkozamid grubu antibiyotik olan klindamisin (Şekil 1), bakteriyel protein biyosentezini, bakteriyel ribozomun 50S alt birimine geri dönüşsüz bağlanma yoluyla inhibe etmektedir. Tedavideki yeri ise *C. acnes* yoğunluğu azaltmak ve çoklu anti-enflamatuar özellikler sergilemektir [33].

Eritromisin

Makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin (Şekil 1), bakteriyel ribozomların 50S alt birimine bağlanıp bakteriyel protein sentezi için gerekli olan translokasyon mekanizmasının ilerlemesini önleyerek etki göstermektedir [34].

Sistemik Tedavi Yöntemleri

Akne topikal tedaviye yanıt göstermediğinde veya nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıktığında ya da leke bıraktığında oral sistemik tedavi gerekmektedir. En yaygın sistemik tedavi izotretinoin ve oral antibiyotikleri (Tablo 3) içermektedir [35].

Tablo 3. Sistemik tedavi yöntemleri [35]

Retinoidler	Antibiyotikler
İzotretinoin	Azitromisin
	Klindamisin
	Doksisiklin
	Eritromisin
	Ko-trimoksazol
	Levofoksasin
	Limesiklin
	Minosiklin
	Roksitromisin
	Saresiklin

AV tedavisinde sistemik olarak kullanılan tek retinoik asit türevi olan izotretinoin şiddetli nodüler ya da enflamatuar akne için ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir ve uzun vadede akneyi kontrol altına alabilen tek ilaç olarak öne çıkmaktadır [3,35].

Azitromisin

Makrolid grubu bir antibiyotik olan azitromisin (Şekil 1) 1997 yılında FDA tarafından akne tedavisi için onaylanmış olup 2000'li yılların başında da Türkiye'de kullanılmaya başlanmıştır [36]. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak kabul edilen azitromisin, *C. acnes* dahil olmak üzere gram negatif, gram pozitif ve anaerobik bakterilere karşı aktivite göstermektedir [36].

Doksisiklin

Doksisiklin (Şekil 1), 1992'de FDA onayı alarak kullanımına başlanan ilk tetrasiklin türevlerinden biri olup, günümüzde de etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle en sık başvurulan antibiyotikler arasında yer almaktadır [37].

Bakteriyel ribozomun 30S alt birimine bağlanarak *C. acnes'in* protein sentezini ve çoğalmasını inhibe etmektedir [38]. Taşıdığı lipofilik özellik sayesinde de *C. acnes'in* çoğaldığı ve bulunduğu yer olan yağ bezine nüfuz etmektedir ve orada birikim göstermektedir [39].

Minosiklin

Tetrasiklin türevlerinin en etkilisi olarak kabul edilen minosiklin (Şekil 1), enflamatuar akne lezyonlarının niceliksel anlamda azaltılmasında etkilidir ve hızlı bir klinik iyileşme sağlama eğilimi göstermektedir [40]. Ancak ülkemizdeki kullanımıyla ilgili henüz bir bilgi bulunmamaktadır.

Ko-trimoksazol

Trimetoprim/Sülfametoksazol ya da ko-trimoksazol (Şekil 1), sülfonamid türevi bir antibiyotik olup bakteriyel folat mekanizmasını etkileyerek dihidrofolik asit sentezini inhibe etmektedir [41].

Levofloksasin

Üçüncü nesil florokinolon olan levofloksasin (Şekil 1), birçok farklı ülke ve bölgede özellikle diğer ajanlarla tedavileri başarısız olan AV hastalarında başarıyla kullanılmaktadır [42]. Ülkemizde akne tedavisi için sık tercih edilen antibiyotikler arasında yer almamaktadır.

Limesiklin

Limesiklin'nin AV tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi yöntemi olduğu, 1968 yılında yapılan küçük çaplı bir çalışma ile gösterilmiştir. Limesiklin (Şekil 1), geliştirilmiş oral emilim, artırılmış doku penetrasyonu ve tetrasikline göre daha yavaş eliminasyon özelliklerine sahip yarı sentetik 2. nesil bir tetrasiklin antibiyotiktir. Oral alımdan sonra, gastrointestinal sistemde tetrasikline dönüştürülerek emilmektedir [43].

Roksitromisin

Roksitromisin'in (Şekil 1) iltihapla ilişkili akneler için kullanımı 1999 yılında Japonya'da onaylanmıştır ve akne tedavisi için faydalı bir ajan olarak kabul edilmiştir [44] ancak ülkemizde henüz bir çalışma yapılmamıştır.

Saresiklin

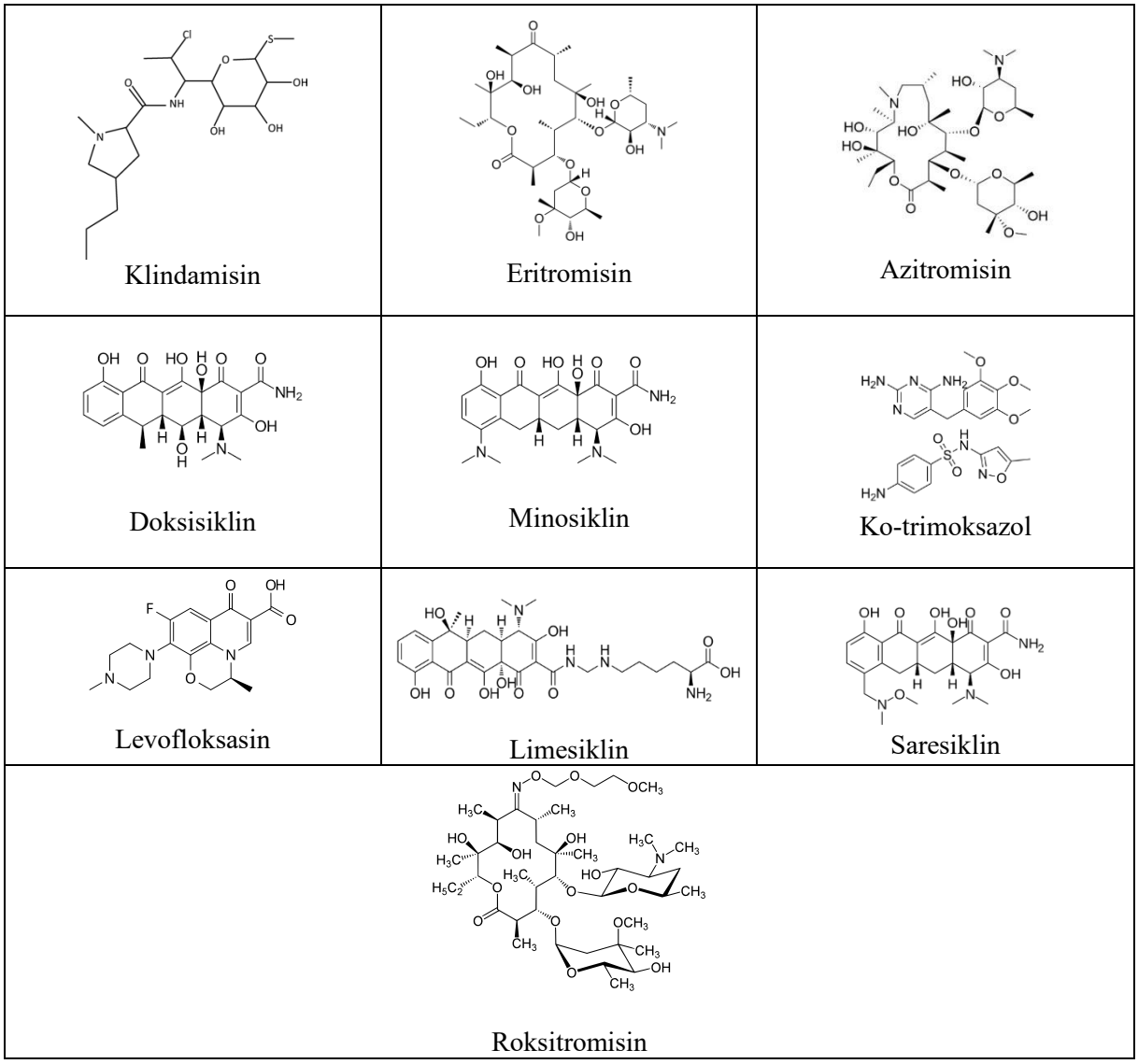
FDA tarafından 2018 yılında özellikle akne tedavisi için onaylanan 3. nesil tetrasiklin sınıfına ait dar spektrumlu bir antibakteriyel ilaç olan saresiklin (Şekil 1), orta-şiddetli AV tedavisinde kullanılmaktadır [15]. Ülkemizde akne tedavisinde kullanımıyla ilgili şu anlık bir çalışma yapılmamıştır.

Akne Vulgaris Tedavisinde Kullanilan Retinoik Asit Türevleri

A vitamin (retinol) çeşitli metabolik ve fizyolojik aktivitelerin düzgün çalışması için gerekli olan yağda çözünen bir vitamindir. Görme olayında, kan hücrelerinin oluşumda, embriyonik gelişimde, cilt hücresi farklılaşmasında, bağışıklık sistemi fonksiyonunda ve gen transkripsiyonunun tümünde A vitamini gerekmektedir [45].

Vitamin A'nın hikayesi, 1909 yılında Stepp'in yumurta sarısından elde edilen ve yaşam için gerekli olduğu tespit edilen yağda çözünen bir özütü tanımlamasıyla başlamaktadır [46]. Bu maddeye başlangıçta yağda çözünen A adı verilmiştir ve 1920 yılında Vitamin A olarak adlandırılmıştır [47].

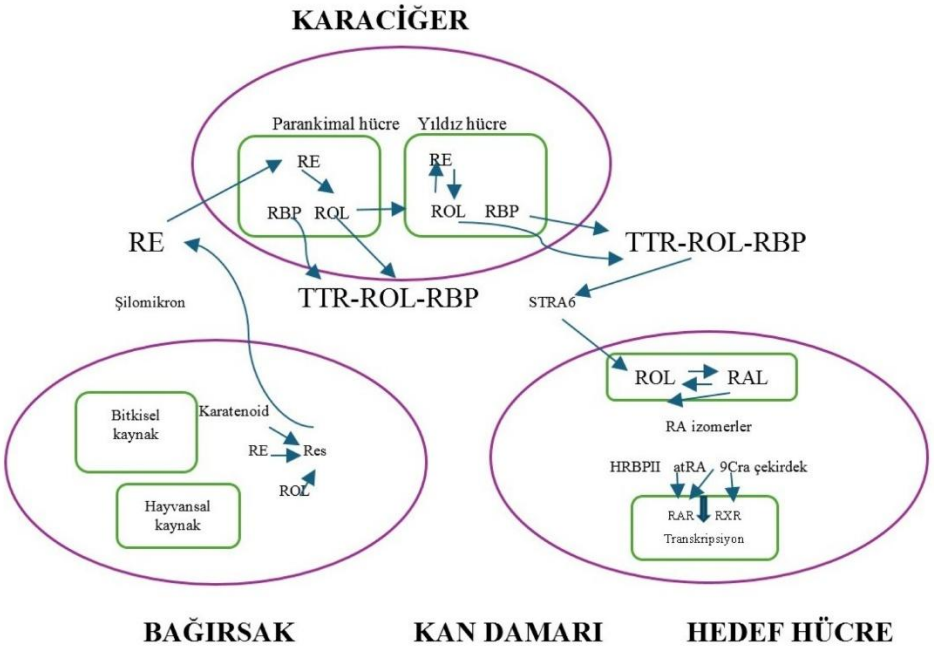
1931 yılında, Vitamin A'nın yapısal formülü Karrer ve ark. laboratuvarında belirlenmiştir [48]. O dönemde vitaminlerin kimyası büyük bir yankı uyandırmıştır çünkü bu keşif vitaminlerin özel bir enerji türü olabileceği yönündeki yaygın hipotezi tamamen yok etmiştir ve onların da kendine özgü bir kimyasal yapıya sahip bileşikler olduğunu göstermiştir. Bu olağanüstü başarı için Karrer, 1939 yılında Nobel Kimya Ödülü ile onurlandırılmıştır.



Şekil 1. AV tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kimyasal yapıları

Isler ve ark. tarafından ilk saf Vitamin A 1947 yılında sentezlenmiştir. Bu, büyük ölçekli üretimin ve dünya çapında dağıtımın önünü açmıştır [49].

Retinoidlerin pratik uygulamaları, 1960 yılında Stüttgen ve Baer'in retinoik asidin ciltteki çeşitli keratinizasyon bozukluklarında faydalı olduğunu tespit etmeleriyle başlamaktadır. Retinoidler, keratinositler üzerinde çekirdekteki belirli reseptörlere bağlanarak etkili olmaktadır (Şekil 2). Retinoik asit reseptörleri (RAR'ler) ve retinoik X reseptörleri (RXR'ler) olmak üzere 2 çeşit reseptör bulunmaktadır. Her birinin α, β ve γ olmak üzere üç alt türü bulunmaktadır [50]. İnsan cildinde en yaygın retinoik asit reseptörü RARγ'dır ve retinoidlerin keratinositler üzerindeki etkilerinin asıl sorumlusu olduğu düşünülmektedir [50].



Şekil 2. Hücresel RAR ve RXR bağlayıcı proteinlerinin etki mekanizması [51] (RE; retinil ester, TTR; transtiretin, ROL; retinol, RAL; retinaldehyde, RBP; retinol-binding protein)

Akne tedavisi için onaylanan ilk topikal retinoid olan tretinoin, tüm RAR'lere eşit afinitelerle bağlanırken, metaboliti olan 9-cis retinoik asit RXR'lere bağlanmaktadır. Ayrıca tretinoin, deri içindeki baskın hücre içi bağlanma proteini olan hücresel retinoik asit bağlanma proteini II'nin (CRABP II) miktarını arttırmaktadır ve bu proteine bağlanmaktadır. Tretinoinin bu seçici olmayan etkisi ve CRABP II'ye bağlanması, tretinoinin yüksek tahriş edici potansiyelinin nedeni olarak gösterilmektedir. Bunun yanı sıra tretinoinin ışık ve oksijene maruz kaldığında yüksek derecede kararsız olması da bir diğer dezavantajıdır [51].

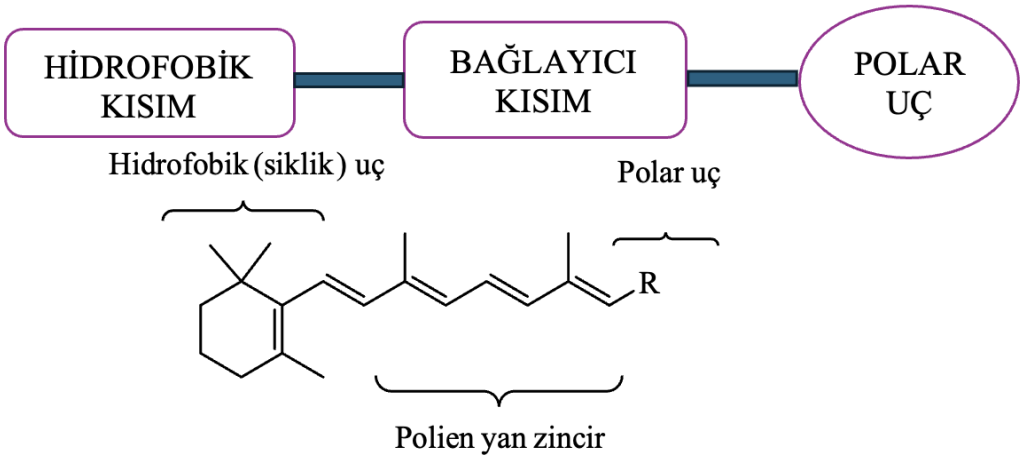
Tretinoinin bu sınırlaması, üçüncü nesil yeni sentetik retinoidlerin geliştirilmesiyle aşılmaktadır. 1996 yılında akne tedavisi için onaylanan adapalenin üç aromatik halkası, bu molekülü ışık ve oksijene karşı daha kararlı hale getirmektedir [52]. Lipofilik yapısı ve düşük çözünürlüğü, molekülün cilt üzerinden değil de doğrudan yağlı foliküllere nüfuz etmesini sağlamaktadır; bu da daha iyi tolere edilmesine katkıda bulunmaktadır. Adapalen, RARβ ve RARγ'ya seçici olarak bağlanmaktadır ve tüm RAR'ler aracılığıyla gen ekspresyonunu aktive etmektedir ancak RXR'lere bağlanmamaktadır [53].

Daha sonra tazaroten, istenmeyen yan etkileri azaltmak amacıyla tretinoine göre daha yüksek konformasyonel rijitliğe sahip bir poliaromatik molekül olarak tasarlanmıştır. Tazaroten, RAR seçici bir retinoid olup, gen ekspresyonunu RARβ ve RARγ aracılığıyla aktive etmektedir [54,55].

Akne tedavisinde önemli bir yer tutan retinoidlerden tretinoin, adapalen, tazaroten ve motretinid topikal olarak kullanılırken izotretinoin sistemik olarak tercih edilmektedir [56].

Doğal retinoidler üç temel yapısal bileşene sahiptir (Şekil 3): Bunlar hidrofobik (siklik) uç, enzimatik ve enzimatik olmayan izomerizasyona duyarlı bir polien yan zincir ve oksidatif süreçlere duyarlı bir polar kısımdır [57].

Tretinoin ve izotretinoin polar uç grupta ve polien yan zincirde meydana gelen kimyasal modifikasyonlar ile oluşmaktadır. Adapalen ve tazaroten ise polien yan zincirinin siklizasyonu (halka kapanması) ile meydana gelmektedir [58].

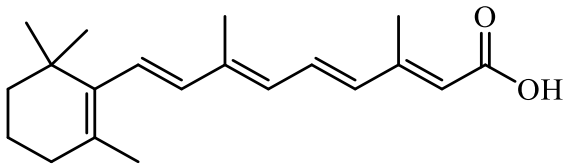


Şekil 3. Temel retinoid yapısı

Tretinoin

Stüttgen ve Baer tarafından 1962 yılında hazırlanan raporlarda tanımlanan ve akne tedavisinde kullanılan ilk topikal retinoid olan tretinoin (Şekil 4) bir A vitamini formudur [2,59].

IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) sistemine göre "(2E,4*E*, 6*E*, 8*E*) -3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilsikloheksen-1-il)nona-2,4,6,8-tetraenoik asit" olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 4. Tretinoin kimyasal yapısı

FDA tarafından 1971 yılında onaylanan tretinoin, akne tedavisinde topikal olarak kullanılan ilk retinoid olmasının yanı sıra yan etki insidansı yüksektir. Ancak yan etkileri, tedaviye daha sonra giren adapalen gibi türevlerden daha yüksektir [60].

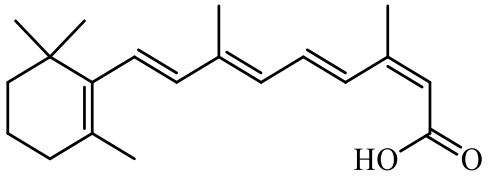
Çok sayıda çalışma, tretinoinin hafif ile orta şiddette komedon veya enflamatuar aknesi olan hastalarda hem komedonların hem de enflamatuar akne lezyonlarının sayısını önemli ölçüde azaltan tek ajanlı bir tedavi olarak etkili olduğunu göstermektedir [61].

Her üç RAR alt tipine ve CRABP'ye yüksek bağlanma aktivitesine sahiptir ve ayrıca RXR'lere düşük aktivite ile bağlanmaktadır. Tretinoin ile tedaviden en iyi sonuç almak için akne başlangıcında başlamalı ve etkilenen tüm bölgeye uygulanmalıdır [62].

İzotretinoin

A vitamininin doğal olarak oluşan bir metaboliti olan izotretinoin (Şekil 5) (13-cis retinoik asit), yağ bezleri üzerinde anti-enflamatuar, düzenleyici ve inhibitör etkilere sahiptir [63]. Sistemik olarak kullanılan tek retinoid olan izotretinoinin 1979 yılında tanıtılmasıyla şiddetli akne formlarının tedavisinde devrim yaratılmıştır [64].

Bileşik "(2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilsikloheksen-1-il)nona-2,4,6,8-tetraenoik asit" olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 5. İzotretinoin kimyasal yapısı

İzotretinoin'in RAR'a bağlanma aktivitesi düşüktür ve RXR'lere veya CRABP'ye bağlanmamaktadır [65,66].

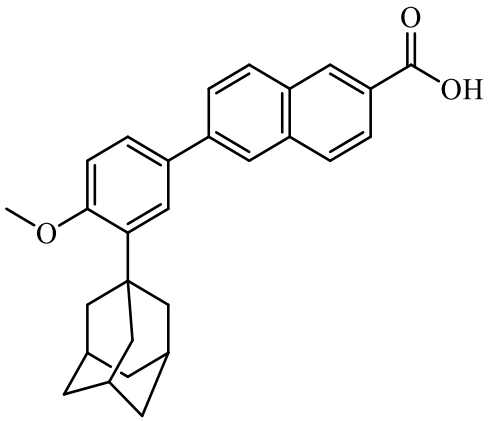
İzotretinoin ve tretinoin yapısal olarak incelendiğinde taşıdıkları polien yan zincirdeki düzenlenmiş çift bağlar moleküllere esneklik kazandırmakta ve birden fazla reseptörle etkileşime girme imkânı sunmaktadır [54,67].

İzotretinoin yağ bezinin farklılaşmasına neden olarak sebum üretimini azaltmaktadır ve buna bağlı olarak ciltteki bakterilerin dengesi değişmektedir, *C. acnes* yoğunluğu azalmaktadır. [3,23]. İzotretinoin tedavisi 16-24 haftalık bir süreci kapsamaktadır [35].

İzotretinoin kullanımının depresyonu kötüleştirdiği ve intihar riskini artırdığı öne sürülmüştür, ancak nedensel bir ilişki kurulmamıştır [68].

Adapalen

Topikal tedavide kullanılan adapalen (Şekil 6), 1996 yılında FDA tarafından onaylanmış bir retinoiddir [69]. IUPAC'a göre "6-[3-(1-adamantil)-4-metoksifenil]naftalin-2-karboksilik asit" olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 6. Adapalen kimyasal yapısı

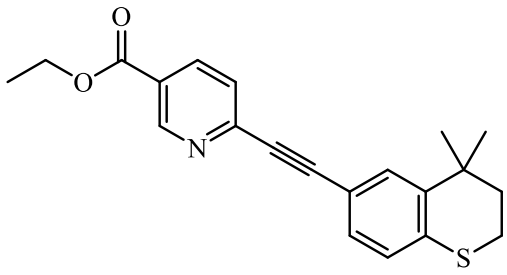
Adapalen, naftoik asit türevi bir retinoiddir ve yapısal olarak stabil halde olup hedef dışı etkileri minimuma indirilmiştir. Aktif bir metabolit olmasından dolayı metabolizma gereksinimi yoktur. Yapısal olarak adapalen, belirli fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olan adamantan ve metoksifenil kimyasal gruplarını içermektedir. Adamantan çekirdeği (molekülün performansını arttıran kısım) sayesinde, RAR'a bağlanıp gen transkripsiyonunu aktive ederek keratinosit çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Sonuç olarak mikrokomedon oluşumunu azaltmaktadır, olgun komedonlardan arındırmaktadır ve anti-enflamatuar etkiler göstermektedir [70,71].

Adapalen'in yapısında bulunan aromatik halkalar bileşiğin çoklu retinoik asit reseptörü bağlanma bölgelerine uyma yeteneğini sınırlayan kimyasal omurgayı bükülmez hale getirmektedir ve ışık varlığında stabilitesini artırmaktadır [72].

Adapalen dört adet serbest dönebilen bağa sahiptir ve tretinoin ile karşılaştırıldığında stereo izomeri olmadığı görülmektedir. Yapısal olarak ışığa maruz kalmaya karşı daha kararlı, oksidasyona karşı daha dirençli ve daha az irritatif yan etkiye sahip bir bileşiktir [73].

Tazaroten

Üçüncü nesil topikal asetilen bir retinoid olan tazaroten (Şekil 7), 1997 yılında FDA tarafından tedavi için onaylanmıştır [74,75]. Bileşik "etil-6-[2-(4,4-dimetil-2,3-dihidrotiyokromen-6-il)etinil]piridin-3-karboksilat" olarak isimlendirilmektedir.



Şekil 7. Tazaroten kimyasal yapısı

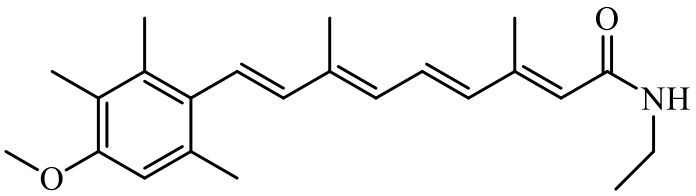
Ciltle temasında hızlı bir şekilde metabolize olarak aktif formu olan tazarotenik aside dönüşmektedir. Tazarotenik asit, 3 RAR izotipinin hepsine bağlanmaktadır ancak RARβ ve RARγ için seçici olmaktadır [76].

Tazaroten'in yapısında bulunan alkin bağı (aromatik asetilen köprüsü) ile bağlanan yapı, tazarotenin (aktif formuna metabolize olduktan sonra) retinoik asit reseptör izoformlarının daha küçük bir alt kümesi ile etkileşime girmesini sağlamaktadır [77].

Tazaroten'in amaçlarından bazıları cilt hücrelerinin(keratinositler) normal şekilde olgunlaşmasını desteklemek, bu hücrelerin aşırı çoğalmasını engellemek ve iltihaplanmayı önlemektir. Tazaroten RAR'ın β ve γ alt tiplerine seçiciliği sayesinde, yan etki riskini en aza indirmektedir. Tazaroten, minimal oranda emilim, hızlı bir şekilde metabolizmaya uğrayıp vücuttan hızlı uzaklaştırılması nedeniyle düşük yan etki potansiyeline sahiptir ve ilacın vücutta herhangi bir birikimi olmamaktadır [74,75]. Adapalen ile kıyaslandığı zaman %0.1 ve %0.045 oranında bulunan tazarotenin daha etkili olduğu ancak bunun yanı sıra güçlü bir tahriş profiline de sahip olduğu öne sürülmektedir [78].

Motretinid

Monoaromatik retinoid grubunda yer alan motretinid (Şekil 8), şu ana kadar sadece İsviçre'de onaylanmıştır. Bileşik "(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-N-etil-9-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenil)-3,7-dimetilnona-2,4,6,8-tetraenamid" şeklinde isimlendirilmektedir. Etki mekanizması tretinoin ile aynı olmasına karşın daha az güçlüdür. Ancak tretinoine kıyasla daha az lokal tahrişe neden olmaktadır [79].



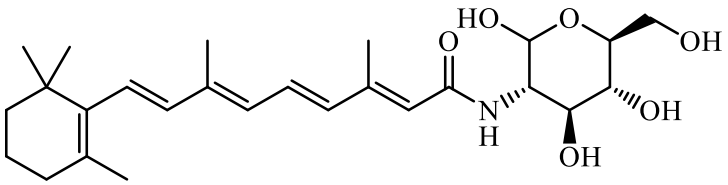
Şekil 8. Motretinid kimyasal yapısı

Akne Vulgaris Tedavisi Üzerine Yapilan Güncel Çalişmalar

Retinoidler hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre ölümü ve iltihaplanma dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır [80]. Bu etkiler sonucunda yaşlanma süreci yavaşlamakta, onarım mekanizmaları artmakta, kırışıklıklar ve hiperpigmentasyon azaltılmaktadır. Retinonidler bu etkilerinin yanı sıra topikal uygulama sırasında yanma hissi, kaşıntı, kızarıklık, soyulma veya kuruluk gibi çeşitli tahriş edici yan etkilere neden olmaktadırlar. Bu özellikler retinoidlerin biyoyararlanımını azaltarak terapötik etkinliklerini sınırlamaktadır. Bu nedenle araştırmacılar tarafından, gelişmiş stabiliteye ve dolayısıyla kullanım verimliliklerine sahip birkaç sentetik retinoid türevi geliştirilmiştir [81].

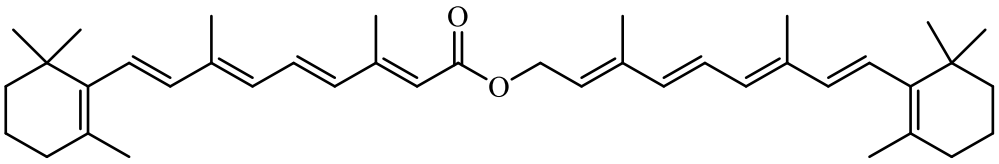
Retinoidlerin kimyasal stabilitesini arttırmanın en önemli yollarından biri yapısal modifikasyonlardır. Yarı sentetik ve sentetik retinoid türevleri, doğal retinoidlerin toksisitesinin üstesinden gelmek ve stabilite sağlamak için benimsenmiştir ve bu nedenle kozmetik endüstrisinde topikal kullanım için güçlü aday olarak hizmet etmektedirler [82].

N-Retinoil-D-glukozamin (GRA) (Şekil 9), *all-trans* retinoik asidin karboksil grubuna glukozaminin bağlanmasıyla elde edilmektedir. Bu yapı fotoyaşlanmış cildi onarabilir ve minimum cilt tahrişi ile RAR'ın transaktivasyon aktivitesine neden olmaz [83].



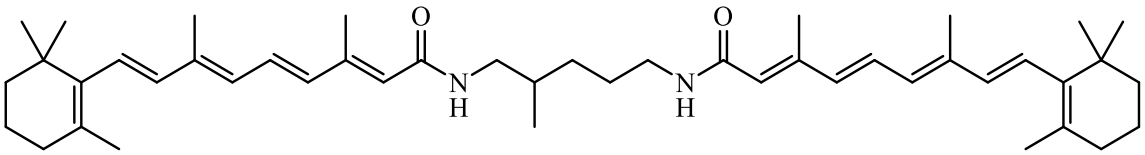
Şekil 9. N-Retinoil-D-glukozamin'in kimyasal yapısı

Retinil retinoat (Şekil 10), retinol ile retinoik asitin esterleşmesiyle elde edilmiştir. Hücre içi toksisitesi ve RAR aktivitesi indüksiyonu daha düşük olduğundan, retinoik asite göre cildi daha az tahriş etmektedir [84].



Şekil 10. Retinil retinoat'ın kimyasal yapısı

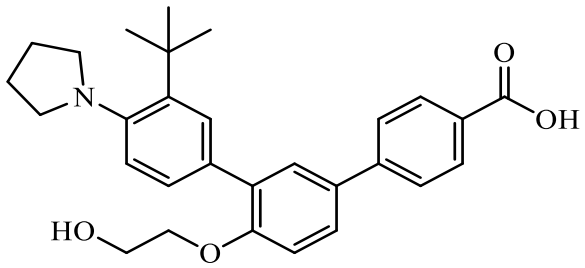
Daha sonra, iki uçta retinil parçasını birbirine bağlayan amid bağlarını taşıyan, bis-retinamido metilpentan (RS-2A) (Şekil 11) olarak bilinen başka bir retinoid türevi türetilmiştir [85]. Bu yapısal değişiklikler tahrişi ve sitotoksisiteyi daha da azaltmaktadır [85,86].



Şekil 11. Bis-Retinamido metilpentanın kimyasal yapısı

Topikal retinoidlerin yan etkilerinin, tretinoin, adapalen ve tazarotenin seçici olmayan RAR antagonist aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir [87]. Önceki retinoidlerin aksine RAR-γ için

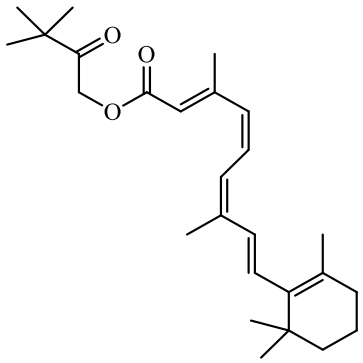
seçici, yeni bir dördüncü nesil topikal retinoid olan ve yapısal olarak terfenil asit türevini temsil eden trifaroten (Şekil 12), 4 Ekim 2019 tarihinde ABD'de ilk küresel onayını almıştır ve böylece son yirmi yılda akne yönetimi için onay alan ilk retinoid olmuştur [88,89].



Şekil 12. Trifarotenin kimyasal yapısı

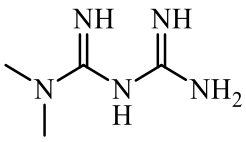
Hem yüz hem de gövde aknesini değerlendirmek amacıyla iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü (aktif madde içermeyen ilaç grubu) faz III klinik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Trifaroten'in toleransı ve yan etkileri mevcut topikal retinoidlerle benzerdir. Teorik olarak, trifaroten RAR seçiciliğinden kaynaklı, yan etkileri azaltma potansiyeline sahip olmaktadır; ancak klinik uygulamalardaki en uygun yerini belirlemek için ek karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [90].

Hidroksipinakolon retinoat (HPR) (Şekil 13) aktif retinoik asit grubunun pinakol ile kombinasyonundan elde edilmektedir [91]. Bu sayede retinoik asit formuna ayrılmadan vücuttaki RXR'lere doğrudan bağlanmaktadır. Küçük molekül ağırlığındadır ve biyotransformasyon gerektirmez [92].



Şekil 13. Hidroksipinakolon retinoatın kimyasal yapısı

AV tedavisinde retinoidlerin yanı sıra başka tedavi seçenekleri üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Metformin (Şekil 14), diabetes mellitus (DM) kontrolü için oral antihiperglisemik ajan olarak en yaygın kullanılan biguanidin türevidir [93]. Metformin topikal olarak uygulandığında çeşitli rahatsızlıklarda önemli iyileşme sağlamaktadır. Bunlardan birisi de akne tedavisi olmaktadır [94].



Şekil 14. Metforminin kimyasal yapısı

Komy ve ark. tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışma, %30'luk topikal metformin jelinin plaseboya kıyasla güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektedir. Çalışmaya, 12 hafta boyunca her gece yüzlerinin her iki tarafına metformin ve plasebo jelleri uygulayan ve 16. haftaya kadar her 4 haftada bir takip ziyaretleri yapan 21 kadın katılımcı katılmıştır. Tedavi süresinin sonunda, metforminle tedavi edilen tarafta plasebo tarafına kıyasla komedon, papüler ve nodüler lezyonların sayısında önemli bir azalma gözlenmiştir. Ancak, 16. haftadaki takipte, metforminle tedavi edilen tarafta komedon, papül ve nodüllerin ortalama sayılarında belirgin bir artış olmuştur ve bu da tedavi sonrası bir geri tepme etkisi olduğunu göstermektedir. Daha da önemlisi, çalışma sırasında hiçbir katılımcı tarafından tahriş, pullanma, eritem veya soyulma gibi önemli bir olumsuz olay bildirilmemiştir. Bu bulgular, topikal metforminin hem iltihaplı hem de iltihapsız akne için umut verici ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Bu araştırma kapsamında sadece bir yeni çalışma yapılmıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın bulgularını doğrulamak ve akne tedavisi için topikal metforminin uzun vadeli etkinliğini ve güvenliğini daha da açıklığa kavuşturmak için ek büyük ölçekli kontrollü çalışmalar yapmak gerekmektedir [95].

Bir diğer çalışma kapsamında ise araştırmacılar ve doktorlar AV'yi tedavi etmek için bakteriyofaj tedavisi ile ilgilenmeye başladılar [96]. 2024 yılında yapılan bir çalışma ile ciltten, ağız boşluğundan ve gastrointestinal sistemden *C. acnes'e* karşı etkili bakteriyofajlar elde etmişlerdir. *C. acnes* bakteriyofajı, insanlarda bulunan mikrobiyota yoluyla *C. acnes* bakterilerinde lizise neden olmaktadır [97].

Endolizinler, bakteriyofaj genomlarında bulunan ve bakteriyel hücre duvarını parçalayarak lizise neden olan enzimlerdir. Bu enzimler, laboratuvar ortamında ve canlı organizmalarda antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Ayrıca, endolizinlere karşı direnç gelişimi bildirilmemiştir. Bu nedenle, genetik olarak modifiye edilmiş enzimlerin bakteriyel hücre duvarlarını hedef alarak akne tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir [98,99].

SONUÇ VE TARTIŞMA

AV birden fazla faktörün rol oynadığı kompleks bir hastalık olup yalnızca ciltte görülen lezyonlarla sınırlı kalmayıp bireyleri psikolojik olarak da etkileyerek yaşam kalitelerinde düşüşe neden olmaktadır. Bundan dolayı akne tedavisi için kişiye özel tedavi yaklaşımları gerekmekte olup, tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, kimyasal yapıları ve yan etki profilleri hakkında bilgi sahibi olmak tedavinin klinik olarak başarılı olmasında kilit rol oynamaktadır.

AV tedavisinde hem sistemik hem topikal olarak kullanılan retinoik asit türevleri önemli bir rol oynamakta olup, tedavideki etkinlikleri kimyasal yapılarıyla birlikte RAR ve RXR ile olan etkileşimlerine bağlıdır.

Tretinoin ve izotretinoin, doğal retinoik asit türevleri arasında yer almakta olup, β-iyonon halkası sayesinde yüksek lipofiliteye sahiptir. Tretinoin hem RAR hem de RXR reseptörlerine bağlanma yeteneğine sahipken, izotretinoinin RAR'a bağlanma kapasitesi daha düşüktür ve RXR'lere bağlanmamaktadır. Bu fark, izotretinoinin sistemik kullanımda daha uzun süreli kullanımına ve radikal iyileşme sağlamasına katkıda bulunmaktadır. Öte yandan tretinoinin ise cildi tahriş edici etkisi daha yüksek olup, topikal formülasyonlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Kimyasal yapıları açısından değerlendirildiğinde tretinoin, uzun bir konjugasyon sistemine sahip lineer bir polien zincir içermektedir ve bu sayede RAR'lere etkin bir şekilde bağlanabilmektedir. Ancak, moleküldeki çoklu çift bağlar nedeniyle ışık ve oksijen karşısında oldukça kararsız olup formülasyon stabilitesi açısından bir dezavantaj oluşturmaktadır. İzotretinoin ise tretinoin ile benzer bir iskelete sahip olmakla birlikte, çift bağ konfigürasyonundaki farklılık nedeniyle RAR'lere bağlanma afinitesi daha düşüktür.

Adapalen, tretinoinden farklı olarak aromatik bir halka yapısını içermektedir. Bu modifikasyon, adapalenin kimyasal stabilitesini arttırırken sahip olduğu hidrofilik gruplar genel çözünürlüğü artırmaktadır ancak yapısındaki aromatik halka ve adamantil grubu nedeniyle tretinoine göre sebum içerisinde çözünürlüğü daha düşüktür. Ayrıca antienflamatuar etkisi tretinoine göre daha belirgin olup, aynı zamanda RAR-β ve RAR-γ'ya seçici bağlanması sayesinde tretinoine kıyasla daha az tahrişe neden olmaktadır.

Tazaroten ise yapısal olarak ester grubunu içeren bir ön ilaç olup, cilde uygulandıktan sonra hızlı bir şekilde tazarotenik asite metabolize olmaktadır. Poliaromatik bir yapıya sahip olan tazaroten, tretinoin ve adapalenden farklı olarak RAR-β ve RAR-γ'ya daha spesifik olarak bağlanmaktadır. Molekülde bulunan asetilen köprüsü, molekülün daha sert ve rijit bir yapı kazanmasını sağlarken, lipofilik uçtaki ester grubu, oksidatif metabolizmaya uğrayarak aktif forma dönüşümünü kolaylaştırmaktadır. Bu yapısal özellikler sayesinde tazaroten, daha güçlü bir komedolitik etkiye sahiptir ve akne tedavisinde oldukça etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Ancak, tretinoine kıyasla daha fazla cilt irritasyonuna yol açabileceğinden hassas ciltler için uygun olmayabilir.

Motretinid, monoaromatik yapıda bir retinoid olarak sınıflandırılmakta olup, tretinoine benzer etki mekanizmasına sahip olsa da daha düşük irritasyon profili nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Ancak, terapötik etkinliği tretinoine göre daha düşüktür ve sadece belirli bölgelerde onay almıştır.

Retinoidlerin terapötik potansiyelleri, özellikle topikal uygulamalarda görülen yanma, kaşıntı, kızarıklık ve kuruluk gibi cilt tahrişlerine neden olması nedeniyle sınırlıdır.

Bu doğrultuda yapılan yapısal modifikasyonlar, retinoidlerin stabilitesini arttırmada kritik bir adım olarak öne çıkmaktadır. Yarı sentetik ve sentetik retinoid türevleri, doğal retinoidlerin toksisitesini azaltmak ve kimyasal kararlılığı sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Özellikle HPR ve GRA gibi yeni nesil türevler, doğal retinoidlere göre daha az cilt tahrişi oluşturmakta ve terapötik etkinliklerini iyileştirmektedir. HPR, retinoik asit formuna dönüşmeden doğrudan RXR'lere bağlanabilmesi sayesinde biyotransformasyona gerek duymadan etkinlik gösterirken, GRA fotoyaşlanmaya karşı etkili olup RAR aktivitesini minimumda tutarak daha düşük tahrişe yol açmaktadır.

Bunun yanı sıra, retinil retinoat ve türevleri, retinoik aside göre daha düşük cilt tahrişi ve daha az toksisite profiline sahiptir. Özellikle RS-2A türevi, yapısındaki değişiklikler sayesinde hem oksidatif bozunmaya karşı daha yüksek stabilite sunmakta hem de RAR'lara karşı daha spesifik bir seçicilik göstermektedir. Bu özellik, tedavi sırasında cilt tahrişini ve sitotoksisiteyi daha da azaltmakta, böylece topikal kullanımda daha etkin ve güvenli bir tedavi imkânı sunmaktadır.

Trifaroten, RAR-γ'ya spesifik bağlanma kapasitesine sahiptir. Bu özelliği sayesinde daha az sistemik yan etki ile yüksek etkinlik sağlama potansiyeline sahiptir. Klinik çalışmalar, trifarotenin yüz ve vücut aknesinde etkili olduğunu gösterse de tretinoin ve adapalen ile doğrudan karşılaştırma yapan uzun vadeli çalışmalar henüz yetersizdir.

Sonuç olarak, retinoid türevlerinde gerçekleştirilen yapısal iyileştirmeler bu bileşiklerin klinik uygulamalarda daha geniş bir kullanım alanı bulmasına olanak sağlamaktadır.

Retinoik asit türevlerine ek olarak alternatif tedavi seçenekleri de araştırılmaktadır. Bu kapsamda biguanid grubu bir bileşik olan metformin, enflamasyonu baskılayan mekanizmalara sahip olup topikal formülasyonlarda umut vaat etmektedir. Ancak bu çalışmanın uzun vadede etkinliği konusunda daha fazla klinik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Bir diğer dikkat çekici yaklaşım bakteriyofaj tedavisidir. *C. acnes'e* özgün bakteriyofajların kullanımı patojen mikroorganizmayı doğrudan hedef alarak antibiyotik direncinin gelişmesini engelleme potansiyeline sahiptir. Ancak faj direncinin ortaya çıkması ve uzun vadeli etkinlik konusunda çözüm bekleyen sorular mevcuttur.

Sonuç olarak, AV tedavisinde retinoidler ve antibiyotikler birbirini tamamlayan ajanlar olarak kullanılmaktadır. Retinoidler, komedon oluşumunu engelleyerek hastalığın temel patogenezine yönelik uzun vadeli bir çözüm sunarken, antibiyotikler enflamasyonun hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. Ancak antibiyotik direnci sorunu nedeniyle antibiyotiklerin yalnızca kısa süreli kullanılması önerilmekte olup uzun vadeli hastalık yönetiminde daha çok retinoidler ön plana çıkmaktadır. İzotretinoin, şiddetli ve dirençli aknede en etkili sistemik ajan olarak kabul edilmektedir ancak yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması gerekmektedir. Günümüzde kullanılan pek çok retinoik asit türevi olduğu görülmekle birlikte bu yapılarda olan değişiklikler her ne kadar aktifliği ve seçiciliği değiştirse de yan etkilerinin devam ettiği görülmektedir. Bu nedenle bu yan etkileri en aza indirecek formülasyonların optimize edilmesinin ve bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin oluşturulmasının akne tedavisinde başarıyı arttıracağı düşünülmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: Ö.T., G.T.; Tasarım: Ö.T., G.T.; Denetim: Ö.T.; Kaynaklar: - ; Malzemeler: - ; Veri toplama ve/veya işleme: - ; Analiz ve/veya yorumlama: Ö.T., G.T.; Literatür taraması: G.T.; Makalenin yazılması: Ö.T., G.T.; Kritik inceleme: Ö.T.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Burton, J., Cunliffe, W., Stafford, I., et al. (1971). The prevalence of acne vulgaris in adolescence. British Journal of Dermatology, 85(2), 119-126. [CrossRef]
2. Akhavan, A., Bershad, S. (2003). Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. American Journal of Clinical Dermatology, 4, 473-492. [CrossRef]
3. Feldman, S., Careccia, R.E., Barham, K.L. (2004). Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. American Family Physician, 69(9), 2123-2130.
4. Thiboutot, D., Gollnick, H., Bettoli, V., et al. (2009). New perspectives on the management of acne: An update from the Global Alliance to improve acne outcomes group. Journal of the American Academy of Dermatology, 60 (5), 1-50. [CrossRef]
5. Choi, J.M., Lew, V.K., Kimball, A.B. (2006). A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. Pediatric Dermatology, 23(5), 421-427. [CrossRef]
6. Choi, Y.S., Suh, H.S., Yoon, M.Y., et al. (2010). A study of the efficacy of cleansers for acne vulgaris. Journal of Dermatological Treatment, 21(3), 201-205. [CrossRef]
7. Tan, A.W., Tan, H.H. (2005). Acne vulgaris: A review of antibiotic therapy. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 6(3), 409-418. [CrossRef]
8. Leyden, J.J., Del Rosso, J.Q., Webster, G.F. (2009). Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: A status report. Dermatologic Clinics, 27(1), 1-15. [CrossRef]
9. Yentzer, B.A., Irby, C.E., Fleischer, A.B., et al. (2008). Differences in acne treatment prescribing patterns of pediatricians and dermatologists: An analysis of nationally representative data. Pediatric Dermatology, 25(6), 635-639. [CrossRef]
10. Zaenglein, A.L., Pathy, A.L., Schlosser, B.J., et al. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology, 74(5), 945-973. [CrossRef]
11. Ward, A., Brogden, R.N., Heel, R.C., et al. (1984). Isotretinoin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. Drugs, 28, 6-37. [CrossRef]
12. Leyden, J., Stein-Gold, L., Weiss, J. (2017). Why topical retinoids are mainstay of therapy for acne. Dermatology and Therapy, 7, 293-304. [CrossRef]
13. Tan, J.K., Bhate, K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. British Journal of Dermatology, 172(S1), 3-12. [CrossRef]
14. Tuchayi, S.M., Makrantonaki, E., Ganceviciene, R., et al. (2015). Acne vulgaris. Nature Reviews: Disease Primers, 1(1), 15029. [CrossRef]
15. Moore, A.Y., Hurley, K., Moore, S.A., et al. (2023). Effect of sarecycline on the acne symptom and ımpact scale and concerns in moderate-to-severe truncal acne in open-label pilot study. Antibiotics, 12(1), 94. [CrossRef]
16. Pariser, D.M., Green, L.J., Lain, E.L., et al. (2019). Safety and tolerability of sarecycline for the treatment of acne vulgaris: Results from a phase III, multicenter, open-label study and a phase I phototoxicity study. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 12(11), E53.
17. Costa, C.S., Bagatin, E., Yang, Z., et al. (2021). Systemic pharmacological treatments for acne: An overview of systematic reviews. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 11, CD014917. [CrossRef]
18. Leung, A.K., Barankin, B., Lam, J.M., et al. (2021). Dermatology: How to manage acne vulgaris. Drugs in Context, 10. [CrossRef]
19. Patel, M., Bowe, W.P., Heughebaert, C., et al. (2010). The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: A review. Journal of Drugs in Dermatology, 9(6), 655-664.
20. Cooper, A.J. (1998). Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. Medical Journal of Australia, 169(5), 259-261. [CrossRef]

21. Lee, H., Hwang, D., Lee, M., et al. (2022). Micro-current stimulation suppresses inflammatory responses in peptidoglycan-treated raw 264.7 macrophages and Propionibacterium acnes-induced skin inflammation via TLR2/NF-κB signaling pathway. International Journal of Molecular Sciences, 23(5), 2508. [CrossRef]
22. Nguyen, A.T., Kim, M., Kim, Y.E., et al. (2023). MSF Enhances Human Antimicrobial Peptide β-Defensin (HBD2 and HBD3) expression and attenuates inflammation via the NF-κ B and p38 signaling pathways. Molecules, 28(6), 2744. [CrossRef]
23. Bershad, S.V. (2001). The modern age of acne therapy: A review of current treatment options. The Mount Sinai Journal of Medicine, New York, 68(4-5), 279-286.
24. Mallon, E., Newton, J.N., Klassen, A., et al. (1999). The quality of life in acne: A comparison with general medical conditions using generic questionnaires. British Journal of Dermatology, 140(4), 672-676. [CrossRef]
25. Smithard, A., Glazebrook, C., Williams, H.C. (2001). Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: A community-based study. British Journal of Dermatology, 145(2), 274-279. [CrossRef]
26. Layton, A., Alexis, A., Baldwin, H., et al. (2021). Identifying gaps and providing recommendations to address shortcomings in the investigation of acne sequelae by the Personalising Acne: Consensus of Experts panel. JAAD International, 5, 41-48. [CrossRef]
27. Tan, J., Kang, S., Leyden, J. (2017). Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the USA. Journal of Drugs in Dermatology, 16(2), 97-102.
28. Thiboutot, D.M., Dreno, B., Abanmi, A., et al. (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Journal of the American Academy of Dermatology, 78(2), 1-23. [CrossRef]
29. Bowe, W.P., Shalita, A.R. (2008). Effective over-the-counter acne treatments, 27(3), 170-176. [CrossRef]
30. Baldwin, H.E., Lin, T. (2017). Management of severe acne vulgaris with topical therapy. Journal of Drugs in Dermatology, 16(11), 1134-1138.
31. Chivot, M. (2005). Retinoid therapy for acne: A comparative review. American Journal of Clinical Dermatology, 6, 13-19. [CrossRef]
32. Gollnick, H.P., Krautheim, A. (2003). Topical treatment in acne: Current status and future aspects. Dermatology, 206(1), 29-36. [CrossRef]
33. Del Rosso, J.Q., Schmidt, N.F. (2010). A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. Cutis, 85(1), 15-24.
34. Mark, D.B., Hlatky, M.A. (2002). Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: Part I. Circulation, 106(4), 516-520. [CrossRef]
35. Katsambas, A., Papakonstantinou, A. (2004). Acne: Systemic treatment. Clinics in Dermatology, 22(5), 412-418. [CrossRef]
36. Kim, J.E., Park, A.Y., Lee, S.Y., et al. (2018). Comparison of the efficacy of azithromycin versus doxycycline in acne vulgaris: A meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Dermatology, 30(4), 417-426. [CrossRef]
37. Del Rosso, J.Q. (2015). Oral doxycycline in the management of acne vulgaris: Current perspectives on clinical use and recent findings with a new double-scored small tablet formulation. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 8(5), 19.
38. Zhanel, G., Critchley, I., Lin, L.Y., et al. (2019). Microbiological profile of sarecycline, a novel targeted spectrum tetracycline for the treatment of acne vulgaris. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 63(1), 10-1128. [CrossRef]
39. Leyden, J.J., Del Rosso, J.Q. (2011). Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 4(2), 40.
40. Brown, S.K., Shalita, A.R. (1998). Acne vulgaris. Lancet, 351 (9119), 1871-1876. [CrossRef]
41. Sunderkötter, C., Herrmann, M., Jappe, U. (2006). Antimicrobial therapy in dermatology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 4(1), 10-27. [CrossRef]
42. Kawada, A., Wada, T., Oiso, N. (2012). Clinical effectiveness of once-daily levofloxacin for inflammatory acne with high concentrations in the lesions. The Journal of Dermatology, 39(1), 94-96. [CrossRef]
43. Cunliffe, W.J., Grosshans, E., Belaich, S., et al. (1998). A comparison of the efficacy and safety of lymecycline and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris. European Journal of Dermatology, 8(3), 161-166.
44. Akamatsu, H., Nishijima, S., Akamatsu, M., et al. (1996). Clinical evaluation of roxithromycin in patients with acne. Journal of International Medical Research, 24(1), 109-114. [CrossRef]
45. Tang, X.H., Gudas, L.J. (2011). Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 6(1), 345-364. [CrossRef]

46. Stepp, W. (1909). Versuche über Fütterung mit lipoidfreier Nahrung. Biochemischen Zeitschrift, 22, 452.
47. Drummond, J.C. (1920). The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). Biochemical Journal, 14(5), 660. [CrossRef]
48. Karrer, V.P., Morf, R., Schöpp, K. (1931). Zur Kenntnis des Vitamins-A aus Fischtranen II. Helvetica Chimica Acta, 14(6), 1431-1436. [CrossRef]
49. Isler, O., Huber, W., Ronco, A., et al. (1947). Synthese des vitamin A. Helvetica Chimica Acta, (6), 1911-1927. [CrossRef]
50. Elder, J.T., Fisher, G.J., Zhang, Q.Y., et al. (1991). Retinoic acid receptor gene expression in human skin. Journal of Investigative Dermatology, 96(4), 425-433. [CrossRef]
51. Gesto, M., Castro, L.F.C., Reis-Henriques, M.A., et al. (2012). Retinol metabolism in the mollusk *Osilinus lineatus* indicates an ancient origin for retinyl ester storage capacity. PLoS One, 7(4), e35138. [CrossRef]
52. Martin, B., Meunier, C., Montels, D., et al. (1998). Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation. British Journal of Dermatology, 139(52), 8-11. [CrossRef]
53. Shroot, B., Michel, S., Galderma, F.C., et al. (1997). Pharmacology and chemistry of adapalene. Journal of the American Academy of Dermatology, 36(6), 96-103. [CrossRef]
54. Nagpal, S., Chandraratna, R.A. (2000). Recent developments in receptor-selective retinoids. Current Pharmaceutical Design, 6(9), 919-931. [CrossRef]
55. DiSepio, D., Sutter, M., Johnson, A.T., et al. (1999). Identification of the AP1-antagonism domain of retinoic acid receptors. Molecular Cell Biology Research Communications, 1(1), 7-13. [CrossRef]
56. Jones, D.A. (2005). The potential immunomodulatory effects of topical retinoids. Dermatology Online Journal, 11(1), 3. [CrossRef]
57. Abraham, D.J. (2003). Retinoids. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5, 317-358.
58. Lippman, S.M., Meyskens Jr, F.L. (1988). Vitamin A derivatives in the prevention and treatment of human cancer. Journal of the American College of Nutrition, 7(4), 269-284. [CrossRef]
59. Stüttgen, G. (1986). Historical perspectives of tretinoin. Journal of the American Academy of Dermatology, 15(4), 735-740. [CrossRef]
60. Spilovska, K., Zemek, F., Korabecny, J., et al. (2016). Adamantane a lead structure for drugs in clinical practice. Current Medicinal Chemistry, 23(29), 3245-3266. [CrossRef]
61. Jain, S. (2004). Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: An overview. Journal of Dermatological Treatment, 15(4), 200-207. [CrossRef]
62. Zouboulis, C.C., Orfanos, C.E. (2000). Retinoids. Drug Therapy in Dermatology, 171-233.
63. Goldsmith, L.A., Bolognia, J.L., Callen, J.P., et al. (2004). American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: Summary and recommendations. Journal of the American Academy of Dermatology, 50(6), 900-906. [CrossRef]
64. Peck, G.L., Olsen, T.G., Yoder, F.W., et al. (1979). Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. New England Journal of Medicine, 300(7), 329-333. [CrossRef]
65. Tsukada, M., Schröder, M., Orfanos, C.E., et al. (2000). 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. Journal of Investigative Dermatology, (2), 321-327. [CrossRef]
66. Zouboulis, C. (2001). Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: Issues affecting future directions for acne therapy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 15, 63-67. [CrossRef]
67. Chandraratna, R.A.S. (1998). Rational design of receptor-selective retinoids. Journal of the American Academy of Dermatology, 39(4), 124-128. [CrossRef]
68. Strauss, J.S., Krowchuk, D.P., Leyden, J.J., et al. (2007). Guidelines of care for acne vulgaris management. Journal of the American Academy of Dermatology, 56(4), 651-663. [CrossRef]
69. Gold, L.F.S., Alexis, A.F., Harper, J.C., et al. (2018). Advances in acne and rosacea therapy. Dermatology, 37(3), 63-66. [CrossRef]
70. Rusu, A., Tanase, C., Pascu, G.A., et al. (2020). Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. Pharmaceuticals, 13(9), 217. [CrossRef]
71. Sardana, K., Sehgal, V.N. (2003). Retinoids: fascinating up-and-coming scenario. The Journal of Dermatology, 30(5), 355-380. [CrossRef]
72. Czernielewski, J., Michel, S., Bouclier, M., et al. (2001). Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 15, 5-12. [CrossRef]
73. Kryczyk-Poprawa, A., Kwiecien, A., Opoka, W. (2019). Photostability of topical agents applied to the skin: A review. Pharmaceutics, 12(1), 10. [CrossRef]

74. Saple, D.G., Torsekar, R.G., Pawanarkar, V., et al. (2004). An open study to evaluate the efficacy and safety of tazarotene gel (0.1%) in acne vulgaris. Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology, 70, 92-95.
75. Foster, R.H., Brogden, R.N., Benfield, P. (1998). Tazarotene. Drugs, 55(5), 705-711. [CrossRef]
76. Webster, G.F., Guenther, L., Poulin, Y.P., et al. (2002). A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris. Cutis, 69(2), 4-11.
77. Chandraratna, R.A.S. (1996). Tazarotene-first of a new generation of receptor-selective retinoids. British Journal of Dermatology, 135, 18-25. [CrossRef]
78. Tanghetti, E.A., Zeichner, J.A., Gold, M., et al. (2023). Improvements in acne and skin oiliness with tazarotene 0.045% lotion in patients with oily skin. Journal of Dermatological Treatment, 34(1), 2147391. [CrossRef]
79. Gollnick, H., Schramm, M. (1998). Topical Drug Treatment in Acne. Dermatology, 196, 119-125. [CrossRef]
80. Ferreira, R., Napoli, J., Enver, T., et al. (2020). Advances and challenges in retinoid delivery systems in regenerative and therapeutic medicine. Nature Communications, 11(1), 4265. [CrossRef]
81. Yin, S., Luo, J., Qian, A., et al. (2013). Retinoids activate the irritant receptor TRPV1 and produce sensory hypersensitivity. The Journal of Clinical Investigation, 123(9), 3941-3951. [CrossRef]
82. Tolleson, W.H., Cherng, S.H., Xia, Q. (2005). Photodecomposition and phototoxicity of natural retinoids. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2(1), 147-155. [CrossRef]
83. Kambayashi, H., Odake, Y., Takada, K., et al. (2005). N-retinoyl-d-glucosamine, a new retinoic acid agonist, mediates topical retinoid efficacy with no irritation on photoaged skin. British Journal of Dermatology, 153(2), 30-36. [CrossRef]
84. Kim, H., Kim, B., Kim, H., et al. (2008). Synthesis and in vitro biological activity of retinyl retinoate, a novel hybrid retinoid derivative. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16(12), 6387-6393. [CrossRef]
85. Kim, K.H., Lim, D.G., Lim, J.Y., et al. (2015). Chemical stability and in vitro and clinical efficacy of a novel hybrid retinoid derivative, bis-retinamido methylpentane. International Journal of Pharmaceutics, 495(1), 93-105. [CrossRef]
86. Kim, H., Koh, J., Baek, J., et al. (2011). Retinyl retinoate, a novel hybrid vitamin derivative, improves photoaged skin: A double-blind, randomized-controlled trial. Skin Research and Technology, 17(3), 380-385. [CrossRef]
87. Aubert, J., Piwnica, D., Bertino, B., et al. (2018). Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-γ agonist trifarotene. British Journal of Dermatology, 179(2), 442-456. [CrossRef]
88. Blume-Peytavi, U., Fowler, J., Kemeny, L., et al. (2020). Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 34(1), 166-173. [CrossRef]
89. Santhosh, P., Kidangazhiathmana, A. (2021). Trifarotene-the latest retinoid. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 87(5), 742-745. [CrossRef]
90. Tan, J., Thiboutot, D., Popp, G., et al. (2019). Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. Journal of the American Academy of Dermatology, 80(6), 1691-1699. [CrossRef]
91. Bai, D., Hu, F., Xu, H., et al. (2023). High stability and low irritation of retinol propionate and hydroxypinacolone retinoate supramolecular nanoparticles with effective anti-wrinkle efficacy. Pharmaceutics, 15(3), 731. [CrossRef]
92. Temova Rakusa, Z., Skufca, P., Kristl, A., et al. (2021). Retinoid stability and degradation kinetics in commercial cosmetic products. Journal of Cosmetic Dermatology, 20(7), 2350-2358. [CrossRef]
93. Podhorecka, M., Ibanez, B., Dmoszynska, A. (2017). Metformin-its potential anti-cancer and anti-aging effects. Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej, 71(0),170-175. [CrossRef]
94. Dessinioti, C., Dreno, B. (2020). Acne treatments: Future trajectories. Clinical and Experimental Dermatology, 45(8), 955-961. [CrossRef]
95. EL-Komy, M.H., Abdo, N.M.K., Shamma, R.N., et al. (2023). Topical metformin 30% gel in the treatment of acne vulgaris in women, a split face, placebo-controlled study. Experimental Dermatology, 32(10), 1663-1673. [CrossRef]
96. Natarelli, N., Gahoonia, N., Sivamani, R.K. (2023). Bacteriophages and the microbiome in dermatology: The role of the phageome and a potential therapeutic strategy. International Journal of Molecular Sciences, 24(3), 2695. [CrossRef]

97. Castillo, D.E, Nanda, S., Keri, J.E. (2019). Propionibacterium (Cutibacterium) acnes bacteriophage therapy in acne: Current evidence and future perspectives. Dermatology and Therapy, 9, 19-31. [CrossRef]
98. Liao, D., Zhang, J., Liu, R., et al. (2022). Whole-genome sequencing, annotation, and biological characterization of a novel Siphoviridae phage against multi-drug resistant Propionibacterium acne. Frontiers in Microbiology, 13, 1065386. [CrossRef]
99. Kim, J.I., Hasnain, M.A., Moon, G.S. (2023). Expression of a recombinant endolysin from bacteriophage CAP 10-3 with lytic activity against *Cutibacterium acnes*. Scientific Reports, 13(1), 16430. [CrossRef]