



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKNE VULGARİS HASTALARINDA SİSTEMİK İSOTRETİNOİN  
TEDAVİSİNİN FOLİK ASİT VE B12 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ  
VE MTHFR 677C>T POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba ŞEN DİKEY  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Emine Nur RİFAİOĞLU**

**HATAY - 2016**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKNE VULGARİS HASTALARINDA SİSTEMİK  
İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN FOLİK ASİT VE B12  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE MTHFR 677C>T  
POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba ŞEN DİKEY  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Emine Nur RİFAİOĞLU**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uzmanlık Grubu tarafından 13120 sayılı proje numarası ile desteklenmiştir.**

# TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: AKNE VULGARİS HASTALARINDA SİSTEMİK  
İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN FOLİK ASİT VE B12  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE MTHFR 677C>T  
POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Tuğba ŞEN DİKEY**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Önlen  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Gamze Serarşlan  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Emine Nur Rifaioğlu  
Tez Danışmanı

## TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Gamze Serarşlan
2. Doç. Dr. Emine Nur Rifaioğlu
3. Doç. Dr. Gamze Erfan
4. Doç. Dr. Özlem Ekiz
5. Doç. Dr. Perihan Öztürk

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>9</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>11</b>
2.1. Akne Vulgaris .....	11
2.1.1. Tanım.....	11
2.1.2. Tarihçe.....	11
2.1.3. Epidemiyoloji .....	12
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez .....	13
2.1.5. Klinik Bulgular .....	18
2.1.6. Klinik Skorlama.....	19
2.1.7. Laboratuvar Bulguları.....	20
2.1.8. Tedavi.....	21
2.2. Homosistein metabolizması .....	27
2.3. MTHFR Enzimi ve Geni.....	30
2.3.1. MTHFR Enzimi .....	30
2.3.2. MTHFR Geni Yapisi ve Özellikleri .....	30
2.3.3. MTHFR C677T Mutasyonlarının Hastalıklarla İlişkisi .....	32
2.3.3.1. Epilepsi .....	32
2.3.3.2. Nöral tüp defektleri .....	32
2.3.3.3. Migren.....	32
2.3.3.4. Serebrovasküler Hastalıklar .....	33
2.3.3.5. Venöz-Arteriyal Trombozis .....	33
2.3.3.6. Kanser .....	33
2.3.3.7. Diabetes Mellitus .....	34
2.4. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni A1298C Polimorfizmi .....	35
2.5. MTHFR A1298C ve C677T Mutasyonlarının Kombinasyonu .....	35
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>37</b>
3.1. Klinik Değerlendirme .....	37
3.2. Kan Örneklerinin Saklanması ve Örneklerin Çalışılması .....	37
3.3. İstatistiksel Analiz.....	39
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>61</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>62</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>

## I. TABLO LİSTESİ

TABLO 1. GLOBAL AKNE SKORU (GAS) .....	19
TABLO 2. CİNSİYET DAĞILIMI.....	40
TABLO 3. YAŞ VE KİLO DAĞILIMI .....	41
TABLO 4. HASTA VİZİTLERİNE GÖRE HASTA SAYISI VE YÜZDESİ.....	42
TABLO 5. MTHFR C677T GEN MUTASYONU DAĞILIMI.....	43
TABLO 6. İSOTRETİNOİNİN YAN ETKİ SIKLIĞI.....	44
TABLO 7. İSOTRETİNOİNİN YAN ETKİLERİ .....	45
TABLO 8. GLOBAL AKNE SKORU TAKİBİ .....	46
TABLO 9. MTHFR C677T GEN POLİMORFİZMİNİN GLOBAL AKNE SKORU İLE İLİŞKİSİ .	47
TABLO 10. HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ .....	48
TABLO 11. HASTA VE KONTROL GRUBU BAŞLANGIÇ LABORATUVAR VERİLERİ .....	49
TABLO 12. HASTA GRUPTA B12 SEVİYELERİ.....	50
TABLO 13. HASTA GRUPTA FOLİK ASİT SEVİYELERİ.....	51
TABLO 14. HASTA VE KONTROL GRUBUNDA FOLİK ASİT DÜZEYLERİ.....	51

## II. ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1. AKNE'NİN GELİŞİMİ .....	13
ŞEKİL 2. HCY METABOLİZMASI (80) .....	28
ŞEKİL 3. HASTA VE KONTROL GRUBU YAŞ GRAFİŐİ.....	41
ŞEKİL 4. HASTA VİZİTLERİNE GÖRE HASTA SAYISI DAŐILIMI .....	42



### III. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

AB	: Antibiyotik
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
AV	: Akne Vulgaris
bç	: Baz çifti
BP	: Benzoyl peroxide
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DHT	: Dihidrotestesteron
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptör
FAD	: Flavinadenozindinükleotide
GAS	: Global akne skoru
Hcy	: Homosistein
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
IGF	: İnsülin büyüme faktörü
Iso	: İsoetretinoin
IL	: İnterlökin
kb	: Kilo baz çifti
LA	: Linoleik asit
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MS	: Metiyonin sentaz
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi
PA	: <i>Propionibacterium acnes</i>
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi
SAH	: S-adenozil homosisteine
SAM	: S-adenozil metiyonine
SYA	: Serbest yağ asitleri
TLR	: Toll-like reseptör
Th1	: T-helper 1
TMP/SMX	: Trimetoprim sulfametoksazol

## IV. TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Gamze SERARSLAN'a, sayın Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya, sayın Doç. Dr. Emine Nur RİFAİOĞLU'na, sayın Doç. Dr. Bilge Bülbül ŞEN'e, sayın Doç. Dr. Özlem EKİZ'e, sayın Yard. Doç. Dr. Ebru ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Emine Nur RİFAİOĞLU'na ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili örneklerin genetik olarak değerlendirilmesini sağlayan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Müzeyyen İZMİRLİ'ye, Arş. Gör. Hasret Ecevit ve ekibine, istatistik konusunda sabır ve özveriyle bilgisini paylaşan Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndan Dr. Gökhan Demirkıran'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Mehmet Uzun'a, Dr. Büşra Deniz'e ve diğer tüm Dermatoloji ailesi üyelerine,

Sınırsız sevgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim sevgili eşim İsmail Dikey ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

***Dr. Tuğba ŞEN DİKEY***  
***HATAY-2016***



## VII. ÖZET

### AKNE VULGARİS HASTALARINDA SİSTEMİK İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN FOLİK ASİT VE B12 DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE MTHFR 677C>T POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ

**Amaç:** Akne vulgaris tanısı ile sistemik isotretinoin kullanan hastalarda folik asit ve B12 düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyi ile MTHFR 677 C>T mutasyonunun folik asit ve B12 düzeyleri üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 75 ( 13 erkek, 62 kadın) sistemik isotretinoin başlanan akne vulgaris tanılı hasta ile 75 (18 erkek, 57 kadın) sağlıklı gönüllü alındı. Tüm katılımcıların demografik verileri, global akne skorları kaydedildi. Hastaların 3. ve 6. ayda global akne skorları ve oluşan yan etkileri kaydedildi. Hastalardan 0., 3., 6. ayda ve kontrol grubundan bir kez alınan serum örnekleri, B12 ve folik asit düzeyi bakılmak üzere -80°C’de muhafaza edildi. MTHFR 677 C>T gen polimorfizmi için alınan serum örnekleri ise PCR, RFLP ve Poliakrilamid Jel Elektroforezi tekniği ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Isotretinoinin kullanımıyla B12 seviyesi 3. ayda azalırken, 6. ayda artmış olarak tespit edilmiştir. Folik asit 3. ayda anlamlı olarak artmış ancak 6. ayda azalmış olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Akne vulgarisi olan hasta grubunda MTHFR gen polimorfizmi heterozigot olanlar %37, homozigot olanlar % 9,6 idi. Akne vulgarisi olmayan kontrol grubunda heterozigot mutasyon % 52, homozigot olanlar ise %10,7 olarak bulunmuştur. Ancak MTHFR C677T ile akne vulgaris arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. MTHFR C677T polimorfizmi ile akne şiddeti, isotretinoin tedavi yanıtı, yan etki sıklığı ve ayrıca B12 ve folik asit düzey değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağ kurulamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda isotretinoinin kullanımıyla B12 seviyesi 3. ayda azalırken, 6. ayda ise artmıştır. Folik asit 3. ayda artmış ancak 6. ayda azalmıştır. MTHFR C677T polimorfizminin folik asit ve B12 seviyelerini düşürmediği tespit edilmiştir. MTHFR C677T polimorfizminin akne vulgaris klinik şiddetini etkilemediği ve Iso tedavisine yanıtta değişikliğe yol açmadığı ortaya konmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Akne vulgaris, folik asit, B12, isotretinoin, MTHFR

## VIII. ABSTRACT

### THE EFFECT OF SYSTEMIC ISOTRETINOIN TREATMENT ON FOLIC ACID AND B12 LEVEL IN ACNE VULGARIS PATIENTS AND RELATIONSHIP BETWEEN MTHFR 677C>T POLYMORPHISM

**Objective:** We aimed to investigate the relationship between folic acid and B12 levels before and after treatment of akne vulgaris with isotretinoin and MTHFR 677 C>T mutation impact on folic acid and B12 levels.

**Materials and Methods:** We included 75 (13 man, 62 woman) akne vulgaris patient planned isotretinoin therapy and 75 (18 man, 57 woman) healthy volunteers as a control group. Demographic data, global acne scores, of all participants were recorded. Also in 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month global acne scores and side effects were recorded. The serum samples of patients taken in 0<sup>th</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> month and control group for once were hold in -80°C for study of B12 and folic acid levels. The samples for MTHFR C677T polymorphism evaluated with PCR, RFLP and polyacrylamide gel electrophoresis tehnics.

**Results:** In our study after isotretinoin treatment, B12 level decreased at 3<sup>rd</sup> month but increased at 6<sup>th</sup> month. Folic acid level increased at 3<sup>rd</sup> month but decreased at 6<sup>th</sup> month meaningfully ( $p < 0,05$ ). The incidence of heterozigot MTHFR gene polymorphism in acne patients was 37%, the homozigot one was 9,6%. The incidence of heterozigot MTHFR gene polymorphism in control groups was 52%, the homozigot one was 10,7%. We didn't find relation between MTHFR C677T polymorphism and akne vulgaris meaningfully.

Acne vulgaris clinical severity and isotretinoin induced clinical response, frequency of side effects and also B12 and folic acid levels were not affected by MTHFR C677T polymorphism ( $p > 0,05$ ).

**Conclusions:** In our study after isotretinoin treatment, B12 level decreased at 3rd month but increased at 6th month. Folic acid level increased at 3rd month but decreased at 6th month meaningfully. Also MTHFR C677T polimorphism didn't decrease the B12 and folic acid level. Acne vulgaris clinical severity and isotretinoin induced clinical response were not affected by MTHFR C677T polymorphism.

**Keywords:** Acne vulgaris, folic acid, B12, MTHFR

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV), seboreik alanları tutan, yüz, göğüs ve sırtta komedon, papül, püstül, nodül şeklinde görülebilen, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Adölesanların %83-95'inde görülmektedir (2). Etyopatogenezinde foliküler epidermal hiperkeratinizasyon, sebum yapımında artış, inflamasyon ve *Propionibacterium acnes* (PA) rol oynamaktadır (3).

AV tedavisi lezyonların tipi, şiddeti, skar varlığı, kişi üzerinde oluşturduğu psikolojik ve sosyal etkiler göz önünde bulundurularak belirlenir. Klinik olarak hafif, orta ve şiddetli aknelerde tedaviler farklılık göstermektedir. Hafif akne de topikal tedaviler kullanılmaktadır. Topikal benzoyl peroxide (BP), azeleik asid, isotretinoin (Iso, 13-cis-retinoic-acid) ve antibiyotik (AB) kombinasyonları tercih edilmektedir. Orta şiddetli akne de sistemik antibakteriyel ajanlar da gerekmektedir (4). Şiddetli ve dirençli akne vulgariste sistemik Iso, yaygın şekilde kullanılmaktadır (1). Iso'nun mukokütanöz yan etkilerinin yanı sıra dislipidemi gibi metabolik, teratojenik, nörolojik, oftalmik, kas, iskelet, gastrointestinal sistem üzerine de yan etkileri vardır (4-7).

Önceki çalışmalar bazılarında sistemik Iso kullanan hastalarda serum folik asit ve B12 düzeylerinin düştüğünü ve homosistein (Hcy) düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (8). Bazı çalışmalarda ise sistemik Iso kullanan hastalarda serum folik asit ve B12 değişmediği gözlenmiştir (9-11). Hcy karaciğerde metabolize olur ve metabolizasyonu için folik asit ve B12 vitaminine ihtiyaç duyar (12). Iso tedavisinde karaciğer fonksiyonunun etkilenmesine bağlı sistasyon beta sentetaz inhibisyonu gelişmekte, Hcy sistasyona metabolize olamamaktadır. Ayrıca Iso tedavisiyle B12 vitamini ve folatın subklinik eksikliği oluşarak, kofaktörü oldukları transmetilasyon reaksiyonu gerçekleşmemekte, Hcy metiyonine dönüşmemekte böylece plazma Hcy seviyesi artmaktadır (11, 13).

Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) Hcy metabolizmasında rol oynar. Enzimin yapısındaki değişiklikler Hcy seviyesinde artışa neden olur. MTHFR enzimini aynı

adlı gen kodlar. MTHFR genindeki mutasyonlar enzimin fonksiyonunun azalmasına ve Hcy düzeylerinin artmasına neden olur (8,14-16). Bu gendeki bilinen mutasyonlardan biri 677. gendeki C>T(C677T) mutasyonudur. Birçok çalışmada MTHFR C677T mutasyonunun serum folat seviyesini düşürdüğü belirtilmektedir (17, 18). Ayrıca MTHFR C677T mutasyonu ile B12 eksikliği arasında ilişki bulunmaktadır (18-20).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada akne vulgaris tanısı ile sistemik isotretinoin kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası folik asit ve B12 düzeylerindeki değişikliğin, MTHFR C677T polimorfizmi ile ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akne Vulgaris

#### 2.1.1. Tanım

AV pilosebace ünitenin, kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, göğüs ve sırtta inflamatuvar ve noninflamatuvar deri lezyonları şeklinde görülmektedir. Hafif komedonal akneden, fulminan sistemik hastalığa kadar büyük farklılıklar gösterebilir. Her ne kadar tüm yaş grupları AV'nin farklı türünden etkilenirse de, primer olarak akne bir adölesan hastalığıdır (4, 21). Adölesanların %83-95'inde görülmektedir. Aknenin bireylerde içe kapanıklık ve sosyal izolasyon gibi psikososyal etkilerinin yanısıra ekonomik etkileri de mevcuttur (2).

#### 2.1.2. Tarihçe

'Akne' terimi ilk olarak milattan sonra 6. yüzyılda İmparator Justinian'ın hekimi Aetius Amidenus tarafından kullanıldı. Daha sonra bu terim Yunanca'dan Latince'ye çevrildi ve bu çeviri sırasında orijinal anlam konusunda karışıklıklar ortaya çıktı. Terimin kökeninin Yunanca 'uç' anlamına gelen 'akme'den mi geldiği yoksa 'akne'nin orijinal terim mi olduğu konusundaki tartışma devam etmektedir. Bu terim 1800'lere kadar kullanılmadı ve bu tarihte 'akne' tıbbi sözlüklerde yeniden yerini aldı. Erasmus Wilson 1842 yılında akne simpleksi (akne vulgaris) akne rosaseden ayırdı (21).

Eski Roma'da akne banyolar ile tedavi edilmiştir. Romalılar, bu amaçla kükürt eklenmiş sıcak maden suyu kullanmıştır.

On dokuzuncu yüzyıla dek insanlar, akne için daha başarılı bir tedavi bulamamıştır. Böylece deriyi kuruttuğunu ve soyduğunu gördükleri kükürt kullanımını sürdürmüştür. 1920'lerde bugün bile kullanılan BPO akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Öte yandan 1930'larda, cinsel ilişkide bulunmadıkları için bakirelerin vücutlarından toksinleri atamadıkları düşünülerek, akne tedavisinde laksatifler bile kullanılmıştır. Akne tedavisinde oral AB'ler 1950'lerde, topikal retinoik asit 1970'lerde, oral Iso 1980'lerde ve lazer 1990'da kullanıma girmiştir. Lazer sadece aknenin tedavisinde değil, skatrislerinin tedavisinde de kullanılmıştır (3).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

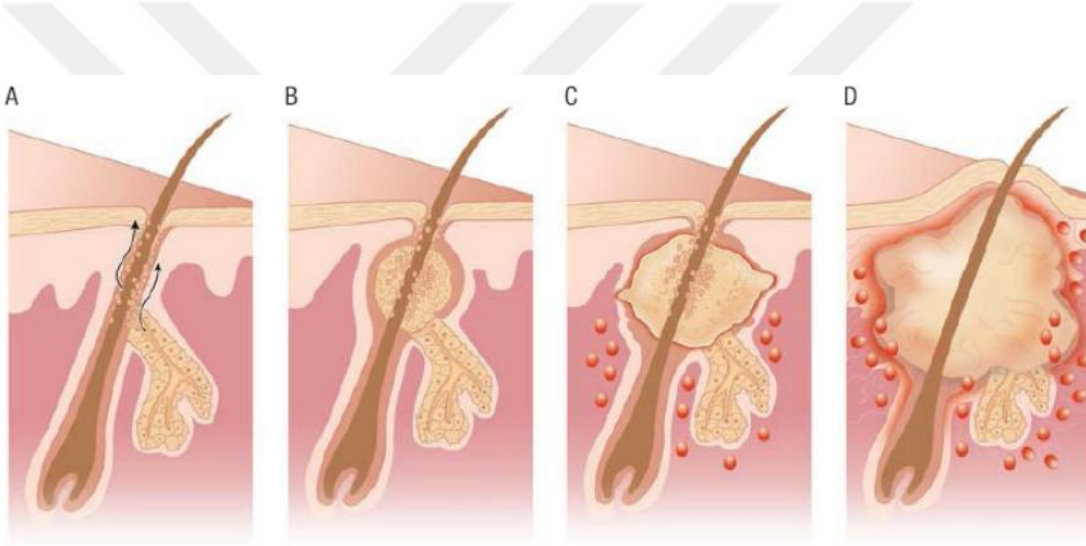
AV sadece Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de her yıl yaklaşık 40-50 milyon kişiyi etkiler ve ABD'de tahminen yıllık maliyet 2.5 milyar dolardır. İnsidans en sık adölesan dönemde ortaya çıkar ve 12-24 yaş genç insanlarda %85 oranında görülür (21). En zirve insidans 14-17 yaş kızlarda ve 16-19 yaş erkeklerde görülmektedir. Adölesanlarda fasiyal akne prevalansı erkeklerde %81-95, kızlarda ise %79-82'dir (4). Her ne kadar tipik olarak genç hastalığı olduğu düşünülüyorsa da, kadınların %12'si ve erkeklerin %3'ünde 44 yaşına kadar klinik akne görülmeye devam eder (22). Geç başlangıçlı akneler %8 oranında ve 25 yaşından sonra görülürler (3). Beyaz ırktaki erkeklerde görülen nodülokistik aknenin siyah ırka göre daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (21).

Akne gelişimi açısından yüksek risk altında olan bireyler XYY kromozom genotipi taşıyanlar, polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, hiperkortizolizm ve puberte prekoks gibi endokrin hastalıkları olanlardır. Bu hastalıkları taşıyanlar standart tedaviye dirençli daha şiddetli akne kliniği gösterme eğilimindedirler (21).

#### 2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

AV ergenlerin çoğunda görüldüğü için fizyolojik bir olay olarak ta değerlendirilebilir. Etyopatogenez açısından multifaktöriyel bir hastalıktır. Patofizyolojisi pilosebase üniteye yönelik internal ve eksternal çok sayıda faktörün karmaşık etkileşimini içermektedir. Duktal hiperkeratinizasyon, sebum üretiminde artış, mikroorganizmalar, oksidatif stres ve inflamasyon başlıca etkin faktörlerdir (1, 3, 21) (Şekil 1).

Şekil 1. Akne'nin Gelişimi



Akne gelişimi: A) Mikrokomedon. Hiperkeratotik infundibulum, korneosit yapışıklığı, sebum sekresyon artışı, B) Komedon. Sebum ve korneosit artışı, dilate folliküler ostium C) İnflamatuvar papül, püstül, perifoliküler inflamasyon, PA kolonizasyonu D) Nodül. Follikül duvar rüptürü, perifoliküler inflamasyon, skar (23)

##### 2.1.4.1. Foliküler Epidermal Hiperproliferasyon

Pilosebase ünite, bir kıl follikülü ve ona açılan sebace bezden oluşmaktadır. Bu yapının deri yüzeyine açıldığı yer çok katlı yassı epitel ile döşeli infundibulum adı verilen bölgedir. Normalde folikülden keratinize hücreler yenilenerek sebum ile birlikte atılır (24).

AV oluşumunda ilk aşama, infundibulum epitelinde ve keratinositlerin yapışıklığında artış olması ile, hiperkeratotik bir yapı oluşarak, pilosebace folikül kanallarının tıkanmasıdır, yani mikrokomedon oluşumudur (Şekil 1). Bunlar infrainfundibuler duktustaki keratinositlerin ve korneositlerin hem proliferasyonu hem de retansiyonu sonucu oluşur. Duktal keratinositlerin proliferasyonu artınca, duktal korneositlerin birbirinden ayrışması azalır. Hücrelerdeki bu artış ve kalınlaşma foliküler ostiumda keratin tıkaçına neden olur. Bu keratin tıkaçı nedeniyle üst kıl folikülü dilate olur. Böylece sonradan çıplak gözle görülebilen komedonlar oluşur (3, 25).

Foliküler hiperkeratinizasyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak interlökin-1'in (IL-1) in vitro ve in vivo olarak foliküler infundibulumda keratinizasyonu indüklediği ve dihidrotestesteron (DHT) artışının da infundibular keratinositlerde anormal hiperkeratinizasyona yol açtığı ileri sürülmektedir (26). Ayrıca akneli hastaların sebumlarındaki rölatif linoleik asit eksikliği epitel farklılaşmasını engellemekte ve hiperkornifikasyona yol açmaktadır (27).

#### **2.1.4.2. Sebum Artışı**

AV'nin en sık görüldüğü alanlar sebace bezlerin yoğun olduğu yüz orta kısım, göğüs ve sırt üst kısmıdır (28). Akneli hastalarda sebum üretimi artmıştır. Sebum artışı ile akne şiddeti arasında korelasyon mevcuttur (24). Sebace bezin aktivitesi androjenlerin kontrolü altındadır. Sebace bezler insan derisindeki en yüksek androjen reseptör yoğunluğuna sahiptir (29). Ergenlik döneminde androjen düzeyleri yükselir ve sebum salgılanması artar. Sebum salgılanmasının artmasında, dolayısıyla AV'nin gelişmesinde, kandaki androjen düzeylerinin yanı sıra sebace bezlerin sahip olduğu reseptör yapısı ve hormon afinitesinin de etkisi vardır (3). Sebum artarken içeriğindeki LA başta olmak üzere esansiyel yağ asitlerinin miktarı değişmez. Dolayısıyla LA'de göreceli bir eksiklik oluşur. Göreceli LA eksikliğinin foliküler diskeratinizasyonu tetiklediği düşünülmektedir (3). Ayrıca, sebum PA'nın çoğalabilmesi için uygun ortamı oluşturmaktadır. Sebum komedojendir ve inflamasyona neden olmaktadır (29).



### 2.1.4.3. Hormonal Faktörler

Androjenler hem primer olarak gonadlar ve adrenal bezlerde, hem de 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17 $\beta$ -HSD ve 5 $\alpha$ -redüktaz gibi androjen metabolize eden enzimlerin faaliyeti aracılığıyla lokal olarak sebace bez içinde üretilirler. Sebace bezin bazal tabaka hücreleri ve saç folikülünün dış kök kılıfında bulunan androjen reseptörleri en potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye cevap verir (30, 31). DHT androjen reseptörüne testosterondan 5-10 kat daha fazla afinite gösterir (32). Ergenlikle beraber androjen düzeyleri fizyolojik olarak artmaktadır. AV, bu fizyolojik değişim sonucu meydana gelir (3).

Sebum salgısı seks hormonlarının denetimi altındadır. Sebum sekresyonu üzerindeki hormonal etkiler akne oluşumunda anahtar rol oynar. Testosteron sebumu artırıcı, östrojen ise azaltıcı etki gösterir (33). Akneli hastalarda serum androjenin artışından çok, sebace bezlerde serum androjenlerine lokal olarak cevap artmıştır (24). 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin genetik olarak yapısal ve işlevsel farklılığı da akne oluşumunda etkilidir (34).

Ayrıca kadınlarda androjen düzeylerinin fizyolojik sınırlar üzerinde olduğu hiperandrojenemi durumunda da erkek tipi saç dökülmesi ve kıllanmanın yanı sıra AV görülebilmektedir (34). İleri yaşta çıkan veya tedaviye dirençli aknesi olan kadın hastalarda görülebilmektedir. Puberte sırasında gelişen akne ise serum androjenlerinin fizyolojik düzeyin üzerine çıktığına dair objektif bulgular mevcut değildir (24).

### 2.1.4.4. Mikroorganizmalar

*Propionobacterium acnes* (PA), AV oluşumunda önemli bir etkidir. Anaerobik difteroid olup pilosebace birimin normal florasında yer alır. Lipaz, proteaz, hiyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek serbest yağ asitlerinin (SYA) oluşumunu arttırırlar. SYA da komedon oluşumu ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynar (3). Akne hastalarında PA sayısının arttığı saptanmış fakat sayıca artış klinik şiddet ile korele değildir (35)

Bu hastalıkta rol alan diğer mikroorganizmalar: *Propionibacterium granulosum*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Malessezia furfur*'dur. Ancak akne infeksiyöz bir hastalık değildir ve bu nedenle bulaşıcı da değildir (24, 36, 37).

#### 2.1.4.5. İnflamasyon

İnflamatuar olaylar hem humoral hem de hücrel immünite aracılığıdır. Daha komedonal rüptür gerçekleşmeden başlamaktadır. Akneye yatkın alanlarda hiperkeratinizasyondan önce CD4+ hücre sayısı ve IL-1 aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (21, 38). *PA*'nın salgıladığı enzimlerle ürettiği SYA'lar, keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofil kemotaksisine sebep olurlar. Ortama gelen nötrofiller ve *PA*'nın salgıladığı enzimlerle komedonal duvar rüptüre olur. İçeriği dermise girip yabancı cisim reaksiyonunu başlatır ve böylece inflamasyon daha da şiddetlenir (3, 38, 39).

Toll-like reseptörler (TLR), monosit, makrofaj, polimorfonükleer lökositler gibi immün hücreler aracılığıyla mikrobiyal patojenlerin tanınmasına aracılık eden bir reseptör sınıfıdır. TLR2 akne foliküllerini çevreleyen monositlerin yüzeyinde bulunur. *PA*'nın TLR2 yoluyla proinflamatuvar mediatörleri (IL-1 $\alpha$ , IL-8 ve TNF $\alpha$ ) salgıladığı gösterilmiştir (21). IL-1 $\alpha$ 'nın pilosebace ünitede hiperkornifikasyona ve inflamasyona neden olması ile hem komedonların hem de inflamatuvar lezyonların gelişiminde rol oynayan en önemli sitokin olduğu düşünülmektedir (40). IL-1 hem selüler hem de humoral bağışıklık geliştirmekte olup, serum antikor seviyesi ile aknenin şiddeti korelasyon göstermektedir (41, 42). *PA* ile oluşan inflamasyonda hem T-helper 1 (Th1), hem de Th2 hücrelerinin rolü vardır. *PA*'nın aynı zamanda bir T hücre mitojeni olduğu ve akne patogenezindeki rolünde antijenik etkileri kadar mitojenik etkilerinin de önemli olduğu rapor edilmiştir (43). IL-8'deki artış nötrofil birikimi, lizozomal enzimlerin salınımı ve ardından foliküler epitelin parçalanması ile sonuçlanır. Diğer inflamatuvar mekanizma ise human beta defensin 1 ve 2'nin up-regülasyonudur (21).

#### **2.1.4.6. Genetik**

Akne gelişiminde genetik predispozisyonun rolü belli değildir ancak akne seyri genetik olarak saptanabileceği görüşü vardır. Sebace bezlerin sayısı, boyutu, ve aktivitelerinin kalıtımla iletildiği bilinmektedir. 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin genetik olarak yapısal ve işlevsel farklılığı da akne oluşumunda etkilidir. Buna ek olarak tek yumurta ikizleri arasında akne prevalansı ve şiddeti konkordans oranı oldukça yüksektir. Öte yandan akne prevalansının çok yüksek olması nedeniyle patogenezi sadece genetik faktörlere bağlamak zordur (21, 34).

#### **2.1.4.7. Diyet**

Yapılan çoğu çalışmada akne şiddeti ile alınan toplam kalori miktarı ve yiyecek çeşitleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ancak son dönemde süt ürünlerinin, glisemik indeksi yüksek rafine yiyeceklerinin, omega-3 yağ asitlerinden fakir diyetlerin tüketilmesinin akne oluşumuna katkı sağladığı bildirilmektedir. Süt ürünlerinin büyümeyi uyarmak için anabolik steroidleri, büyüme hormonlarını uyararak glisemik indeksi yüksek yiyeceklerin de insülin ve insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerini artırarak androjen üretimine sebep olduğu bildirilmektedir. Ancak şu anda bu konuyu açıklığa kavuşturabilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır (24, 44). Bazı vitaminler özellikle vitamin B12 varolan akneyi alevlendirebilmektedir (45).

#### **2.1.4.8. Stres**

Yapılan hücre kültürü çalışmalarında sebace hücrelerde kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptör sistemi bulunduğu bildirilmiştir. CRH strese yanıtta koordinatör görevi olan bir hormondur. Aknenin stresle arttığına dair klinik gözlemler bu hormonal yolakla açıklanabilir (46). Ayrıca stres, sebace bezlerdeki vakuol sayısını arttırmaktadır (28).

Şiddetli akneli erkek hastalarda kalıcı skarlaraya bağlı intihar gözlenmiştir (47). Dermatolojik hastalıklar içerisinde intihara sebep olan ikinci hastalıktır (48).

Ayrıca akne hastalarının özgüvenleri zayıf, sosyal ilişkilerde geri planda, depresyon ve anksiyete skorlarının ise daha yüksek olduğu belirtilmektedir (49).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

Akne, kliniğinde inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar izlenmektedir. Bu lezyonlar mikrokomedon, makrokomedon, papül, püstül, nodül ve kist şeklinde görülür.(21, 28). Primer akne lezyonların yanı sıra geçmiş lezyonlara ait atrofik, hipertrofik veya anetoderma benzeri skarlar, hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon gibi lezyonlar da görülebilir (21, 24).

#### **2.1.5.1. İnflamatuvar Olmayan Lezyonlar**

AV'nin inflamatuvar olmayan lezyonlarına komedon denir. Komedonlar açık ve kapalı olarak iki tiptir. Çapı 1 milimetre (mm) altında ise mikrokomedon, üzerinde ise makrokomedon olarak adlandırılır (3). Buz kıracağı tipinde skarlanma tek başına komedonlardan kaynaklanabilir (21).

Açık komedonlarda folikül ağzı geniştir. Melanin birikimi ve lipid oksidasyonu sonucu siyah renkli görülür. Folikül içerisinde lameller lipid birikimi, mikroorganizmalar, kompakt keratin bulunur (4, 21, 50).

Kapalı komedonlar ise deriden hafif kabarık, yaklaşık 1 mm çaplı, deri renginde veya beyazımsı papüllerdir (21). İçeriğindeki keratin kompakt değildir. Folikül ağzı ya çok dar ya da kapalıdır. Bu sebeple daha sık inflamatuvar lezyonlara dönüşürler (50, 51).

### 2.1.5.2. İnflamatuar Lezyonlar

Aknenin inflamatuvar lezyonları komedon şeklinde başlar ve ardından papül, püstül, nodül ve kist oluşturmak üzere genişler.

Papül 1-5 mm çapında eritemli, solid, hafif ağırlı lezyonlardır. Folikül duvarı hasarıyla birlikte dermiste nötrofilden zengin inflamasyon oluşmuştur (52).

Püstüller 1-5 mm çapında, steril püyle doludur (21).

Nodül çapı 5-7 mm, inflame, endüre, ağırlı lezyonlardır, abse ve fistül oluşturabilirler. Şiddetli aknenin karakteristik bulgusudur (28, 52).

Abse endüre, eritemli, ağırlı, püyle, kan ve sebum içeren, daha derin yerleşimli lezyonlardır. Sinüs kanalları içeren inflame kompleks plaklar oluşturabilirler. Derin skar bırakırlar (21, 52).

### 2.1.6. Klinik Skorlama

Günümüze kadar meydana getirilen birçok farklı AV klinik derecelendirme sistemi bulunmaktadır. Kabul edilen universal bir klasifikasyon yoktur (53). Farklı ülkelerde farklı derecelendirme sistemleri tercih edilmektedir. Türkiye’de sıklıkla Global Akne Skoru kullanılmaktadır (54) (Tablo 1).

**Tablo 1. Global Akne Skoru (GAS)**

Lokalizasyon	Faktör
Alın	2
Sağ Yanak	2
Sol yanak	2
Burun	1
Çene	1
Göğüs ve sırt	3

Şiddete göre 6 alanda bir derecelendirme yapılır. Lezyon yok: 0 komedon: 1, papül:2, püstül: 3,nodül: 4. Her alan için lokal skor, faktör x derece(0-4) olarak hesaplanır. Global skor lokal skorların toplamıdır. Akne yok(0 puan), Hafif Şiddetli (1-18 puan), Orta Şiddetli(19-30 puan), Şiddetli (31-38 puan), Çok Şiddetli (>39 puan)

### 2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AV'nin laboratuvar incelemelerinde özel bir bulgusu yoktur. AV'li hastalarda laboratuvar inceleme tedavi öncesi ilaç alınımına engel durum olup olmadığının araştırılması ve tedavi sırasında kullanılan ilaca bağlı yan etki araştırması amacıyla istenmektedir (3). Oral tetrasiklin başlanmadan önce kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyonları için tetkik istenmektedir (3). AV tedavisinde yer alan Iso, sistemik kullanıldığında, dislipidemiye, artmış karaciğer enzimlerine sebep olmakta, ayrıca homosistein seviyesinde artma, holotranskobolamin, B12 vitamini ve folik asit seviyesinde azalmaya sebep olmaktadır (8, 55). Serum trigliserit seviyelerinde artış ile total kolesterol seviyelerinde artış oldukça sık görülmektedir. Transaminaz seviyelerinde de artış görülmektedir. Lökopeni, trombositopeni, trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artış nadirdir ve düzenli takip gerektirmemektedir (56, 57). Literatürde Iso tedavisi alan hastalarda rutinde, tedavi öncesi ve tedavinin devam ettiği süre boyunca, lipid profili, karaciğer enzimleri, urea, kreatinin düzeylerinin takip edildiği bildirilmektedir (58, 59).

AV nadiren bazı sendromlarla birlikte veya hiperandrojenizm yapabilen endokrinolojik hastalıkların bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda ayrıca laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (60).

Hirsutizm ve düzensiz menstrual periyotları olan kadın hastalarda hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Bu hastaların akneleri şiddetli veya tedaviye dirençlidir, başlangıçları ani olabilir, menarştan 5 yıl sonra yani postadölesan dönemde ortaya çıkmış olabilir. Diğer dikkat edilmesi gereken belirtiler seste kalınlaşma, kaslı görünüm, androjenetik alopesi, değişken posterior labial füzyon ile klitoromegali, libido artışı, trunkal obezite ve akantozis nigrikanstır. Bu belirtiler varlığında over veya adrenal tümörler, polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksikliğinin araştırılması gerekmektedir. Hiperandrojenemi belirtileri olan prepubertal kızlar ve erkekler ile postpubertal kadınlar uygun bir değerlendirmeye alınmalıdır. Oral kontraseptif alan hastalarda laboratuvar çalışmaları yapılmamalıdır.

Başlangıç testleri total ve serbest testesteron, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS),17-hidroksiprogesteron serum seviyelerini içermelidir. LH/FSH oranına bakılmalıdır.

Hiperkortizolizm düşünölen hastalarda sabah serum kortizol seviyelerine bakılmalıdır (3, 21, 28). Büyüme hormonu, IGF, lipidler, seks hormon bağlayıcı globölin, insölin, prolaktin, androstenedion, serbest 17 beta-HSD, östrojen ve progesteron seviyeleri de ölçölmelidir (53).

Şiddetli akne formlarında anemi, lökositöz, lösemik reaksiyon, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı ve proteinüri görölebilir (21, 28).

AV'li olgularda mikrobiyolojik incelemelerin rutin olarak yapılması gerekmemektedir. Öte yandan antibiyotik tedavisine yanıtızlık, dirençli mikroorganizmaların gelişmesine bağli olabilir. Mikrobiyal direnç düşünölen vakalarda farklı bir tedaviye geçmek gerekmektedir. Çünkü PA'ya yönelik költür rutin laboratuvar koşullarında kolay değildir (61).

### **2.1.8. Tedavi**

AV tedavisi uzun süreli, tedavi sonrası idame tedavi gerektiren, tedavinin etkisi geç ortaya çıkan, tamamen kür sağlanamayan, baskılama tedavisidir. Akne tedavisi kişiye özel seçilmektedir. Tedavi seçimi hastanın yaşına, deri rengi ve tipine, lezyonun türüne, lezyonların şiddetine ve daha önce uygulanmış tedavilere göre planlanmaktadır. Tedavide kullanılan lokal veya sistemik ajanların etkileri akneyi oluşturan mekanizmalara olan etkileri nedeniyle dört grupta toplanmaktadır: Folliküler keratinizasyonu düzelten (komedolitik), sebase bez aktivitesini azaltan, folliküldeki bakteriyel popölasyonu, özellikle de PA'yı azaltan, antiinflamatuvar etki gösteren ilaçlar (3, 21, 24).

#### **2.1.8.1. Topikal tedaviler**

Komedonal, hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar aknede kullanılırlar. Etkinlikleri ve yan etkileri sistemik tedaviden azdır. Monoterapi veya diğer lokal tedavilerle kombine veya oral sistemik tedavilerle kombine kullanılabilirler. Topikal tedaviler BP, salisilik asit, AB, BP ve AB kombinasyonları, retinoidler, retinoid ve BP kombinasyonu, retinoid ve AB kombinasyonu, azelaik asit, sulfon ajanlarını içermektedir (53, 62, 63).

BP; folikül içinde oksidasyon ile *PA*'yı azaltan potent antibakteriyel ajandır. Özellikle diğer tedavilerle kombine olduğunda etkilidir. Mikrobiyal direnç bildirilmemiştir. Antikomedojeniktir, SYA oranını azaltarak zayıf antiinflamatuvar etki göstermektedir. Hafif ve orta şiddetli akne genelde ilk tercihtir. AB'ler ile kombinasyonu daha etkindir, kullanımda toleransı yükseltir ve direnç oluşumuna engeldir. Retinoik asit ile kombinasyonu tek tek kullanıma göre daha etkindir. Kontakt dermatite sebep olabilir (21, 63, 64).

Topikal retinoidler; vitamin A türevidirler. Tretinoin, adapalen ve tazoraten, Iso başlıcalarıdır. Komedolitik ve antiinflamatuvar etki göstermektedirler. Oral tedavi sonrası idame tedavide de tercih edilmektedirler. Diğer ilaçlarla kombine kullanımda folikül içine penetrasyonu artırarak sinerjistik etki göstermektedirler. Lokal irritasyona, eritem, kuruluk ve skuama, fotosensitiviteye neden olmaktadır (21, 53).

Tretinoin'in lokal irritasyon etkisi belirgindir. Bu sebeple başlangıçta düşük dozlar ile başlanır. Toleransa göre doz ve kullanım sıklığı arttırılmaktadır (24).

Adapalen komedolitik özelliği tretinoine göre daha az olmakla birlikte irritasyon ve fotosensitivite yapıcı etkisi de daha azdır (21).

Tazoroten etkinliği tretinoine göre daha fazladır. Lokal irritasyon bulguları ise diğer formlardan daha azdır fakat gebelik kategorisi X'tir (21, 65).

Iso'nun etkileri tretinoine benzerdir ancak lokal irritasyon daha az yapar (66).

Azelaik asit; doğal olarak ortaya çıkan dikarboksilik asittir. Hem bakteriyostatik hem bakterisidal etkilidir.

Antiinflamatuvar ve komedolitik etkisi yanında postinflamatuvar hiperpigmentasyonları açıcı etkisi de mevcuttur. Retinoik asitlere göre yan etkisi azdır (21, 63, 67).

Salisilik asit; komedolitik ve hafif antiinflamatuvar bir ajandır. Eritem ve skuam yan etkisi mevcuttur (21).

Lokal AB'ler; Direkt *PA* üzerine etki dışında SYA oranını azaltarak antiinflamatuvar etki de göstermektedirler (62, 65, 68). Monoterapi kullanılırsa direnç gelişmektedir. BP ile kombinasyonlarında etkinliklerinin arttığı, direnç gelişiminin azaldığı bildirilmektedir (53).



Eritromisin, hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterir fakat yüksek oranda direnç gelişimi söz konusudur (69, 70).

Klindamisin'in BP veya retinoik asit ile kombinasyonunda etkinlikte artış, irritasyonda ise azalma kaydedilmiştir (62).

Tetrasiklin bakteriyostatik etkilidir. Fotosensitivite etkisi belirgindir. Gebelikte kullanımı uygun değildir (69).

Nadifloksasin stafilokoklar ve *PA* üzerine bakterisidal etkili alternatif bir topikal ajandır (71).

Sodyum sulfasetamid; bakteriyostatik etkilidir. Daha az irritasyona neden olur (65, 69).

#### **2.1.8.2. Sistemik Tedaviler**

Oral antibiyotikler, hormonal tedavi ve sistemik Iso orta ve şiddetli akne de, topikal tedavilere cevapsız dirençli vakalarda kullanılabilen tedavi yöntemleridir (21).

##### **2.1.8.2.1. Antibiyoterapi**

Sistemik AB tedavisi orta ve şiddetli akne de endikedirler. Bakteriyel resistans sebebiyle doğru AB, doğru zamanda, doğru doz ve sürede uygulanmalıdır. En fazla 3 ay süreyle uygulanmaları, ayrıca BP ve/veya retinoik asitle kombine edilmeleri önerilmektedir.

Etkisi kanıtlanmış oral AB'ler: Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, trimetoprim sulfametoksazol (TMP/SMX), trimetoprim, eritromisin, azitromisin, amoksisilin ve sefaleksindir (53).

Tetrasiklin bakteriyostatik ve antiinflatuar etkilere sahiptir. Orta ve şiddetli akne de kontraendike bir durum yoksa ilk tercih edilen oral antibiyotiktir. Etkinliği yüksek, maliyeti düşüktür. Günde 2 kez 500 miligram (mg) kullanılır. Genellikle 6 hafta içinde inflamatuvar lezyon sayısı yarıya inmektedir (39, 53).

Gastrointestinal yakınma, fotosensitivite, fotoonikoliz, vajinal kandidiyazis, intrakranial basınç artışı, kemik ve dişlerde renk değişikliğine sebep olabilmektedir (3).

Doksisiklinin pilosebase üniteye geçişi tetrasiklinden daha iyidir. Barsakta gıdalarla etkileşmediği için tetrasiklinin aksine tok karnına alınabilir. Günde tek doz 100 mg kullanılır. Yan etkileri tetrasikline benzer, ayrıca akut generalize ekzantematoz püstüloz (AGEP) görülebilmektedir (39, 65, 72).

Minosiklin etkilidir fakat maliyeti daha yüksektir ve ciddi yan etkileri vardır. Tetrasikline benzer yan etkileri vardır ancak fotosensitivite daha seyrek görülür. Baş ağrısı, vertigo, deri ve mukozalarda hiperpigmentasyona neden olmaktadır. Günde 2 kez 50-100mg dozda başlanıp, 50-100mg/gün dozda idame olarak devam edilebilir. Gıdalarla etkileşmez (3, 39).

Eritromisin ve azitromisin makrolid grubu AB'dirler. Makrolidler grubu ilaçlar birincil tedaviye cevap yoksa verilebilir. Makrolid bakteriyostatik ve biraz da antiinflamatuvar özelliktedir. Ayda 3 gün verilen azitromisin, günlük kullanılan doksisikline göre daha etkin bulunmuştur (53). Eritromisin en yüksek direnç oranına sahip AB'dir. Eritromisine direnç durumunda diğer makrolidlere ve klindamisine de çapraz direnç söz konusudur. GİS irritasyonu, hepatotoksisite, psödomembranoz kolit, pankreatit, myastenia graviste alevlenme, ototoksisite, vertigo ve nefrotoksisiteye neden olabilir (39, 65, 69).

Trimetoprim-sulfametoksazol ve trimetoprim de akne tedavisinde kullanılabilir. Bakteriyostatik etkilidir. Etkin ve ucuz bir AB olmasına rağmen, hipersensitivite reaksiyonu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, kemik iliği supresyonuna sebep olabilmesi tercih edilmeme sebebidir (39, 53).

Penisilin ve sefalosporin grubu AB'lerle tedavi edilen sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir. Sefaleksinin bazı vakalarda etkin olduğu bulunmuştur. Bu grup AB'ler gebelikte ve diğer AB'lere karşı alerji durumunda tercih edilmektedir (53).

### 2.1.8.2.2. Sistemik retinoidler

Sistemik Iso, aknede ilk olarak 1982 yılında kullanılmaya başlanmıştır (1). Şiddetli nodülökistik aknede ilk tedavi seçeneğidir. Aknenin diğer tedavilere cevap vermeyen durumlarında en etkili tedavi yöntemidir (73, 74). Iso'nun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Vücutta doğal olarak bulunan retinoidtir fakat nükleer reseptörlere direkt bağlanmaz. All-trans retinoik asid ve diğer metabolitlerine dönüşerek nükleer reseptörlere bağlanır ve gen ekspresyonunda değişikliğe sebep olarak protein sentezini indükler. Folikül keratinizasyonunu düzenler ve sebase bezlerin aktivasyonunu, sayı ve boyutlarını azaltır. Böylece PA'nın üremesi ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımı azalır. Retinoid reseptörlerden bağımsız diğer bazı yollar da sebosupresif etki göstermektedir (1, 8, 11).

Tedavinin ilk haftalarında sebum birikimine bağlı lezyonlarda geçici bir artış görülmektedir. İlacın etkisi yaklaşık 2-3 hafta sonra başlar ve etkisi tedavi bittikten sonra da sürer. Genellikle günde 2 kez olacak şekilde, 0.5-1 mg/kg/gün dozda uygulanmaktadır. Tam etkinlik sağlanması ve nüksün önüne geçmek için toplam dozda en az 120 mg/kg 'a ulaşılması hedeflenmektedir. Aknede en etkili tedavi şeklidir, ancak %25 hastada ikinci kez Iso tedavisi gerekebilir (28, 62, 66).

Tedaviye yavaş cevabın sebepleri arasında makrokomedonların varlığı, ovaryen disfonksiyon ve henüz net bilinmeyen faktörler yer almaktadır. Makrokomedonlar, oral Iso kullananlarda inflame lezyonlara dönüşebilir. Makrokomedonlar oral Iso tedavisine zayıf ve geç yanıtta da sebep olabilirler. Bu durumlarda makrokomedonların temizlenmesi ve ek hormonal tedavi gerekmektedir. Hala direnç gösteren vakalarda Iso'nun tekrarlı kullanımı gerekmektedir (51, 75).

Iso, aknenin fiziksel ve psikolojik etkilerini azaltmasına rağmen bir takım yan etkilere de yol açmaktadır. Mukokutanöz, metabolik, oftalmik yan etkilerinin yanı sıra kas-iskelet sistemi, merkezi sinir sistemi, karaciğer üzerine de yan etkileri vardır.

Çoğu yan etkisi geçicidir ve tedavi kesildiğinde tamamen ortadan kalkar. Dislipidemi, artmış aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) seviyesi görülebilmektedir. Biotidinaz enzimini azaltmaktadır. Majör depresyon, psikotik semptomlar, intihara meyil gibi psikiyatrik yan etkiler de bildirilmektedir (8, 9, 55, 75).

Ayrıca teratojenite, deri ve mukozalarda kuruluk, keilitis, nazal irritasyon, gece körlüğü, fotosensitivite, saç dökülmesi, artralji, başağrısı, nadiren psödötümör serebri, hepatit, pankreatit görülebilir. Trombositoz, lökopeni, hiperürisemi, hiperkalsemi de gelişebilir. Hastalar tedavi öncesinde ve daha sonra ayda bir kez, hemogram, kolesterol düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri açısından takip edilmektedirler (62).

Önceki çalışmalar bazılarında sistemik Iso kullanan hastalarda serum folik asit ve B12 düzeylerinin düştüğünü ve homosistein (Hcy) düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (8). Bazı çalışmalarda ise sistemik Iso kullanan hastalarda serum folik asit ve B12 değişmediği gözlenmiştir (9, 76).

Önceki çalışmalar sistemik Iso kullanan hastaların holotranskobolamin düzeylerinin düştüğünü ve Hcy düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (1, 8). Hcy karaciğerde metabolize olur ve metabolizasyonu için folik asit ve B12 vitaminine ihtiyaç duyar (12). Iso tedavisinde karaciğer fonksiyonunun etkilenmesine bağlı sistasyon beta sentetaz (CBS) inhibisyonu gelişmekte, Hcy sistatona metabolize olamamaktadır. Ayrıca Iso tedavisiyle B12 vitamini ve folatın sublinik eksikliği oluşarak, kofaktörü oldukları transmetilasyon reaksiyonu gerçekleşmemekte, Hcy metiyonine dönüşmemekte böylece plazma Hcy seviyesi artmaktadır (11, 13). Iso'nun sebep olduğu hiperhomosisteinemi, hiperkolesterolemi prematür ateroskleroz ve okluziv arter hastalıkları riskini arttırabilmektedir (11).

### **2.1.8.3. Hormonal Tedavi**

Tedavilere dirençli, çene yerleşimli lezyonları olan, erişkin yaşta başlayıp, adet öncesi dönemde alevlenme gösteren kronik aknesi olan kadın hastalarda kullanılır. Ayrıca hirsutismus, adet düzensizliği, erkek tipi alopesi, serum DHEA-S düzeyi ve testesteron düzeyinde yüksekliğin eşlik ettiği akne hastalarında ise ilk tercihtir. Bu amaçla östrojenler veya antiandrojenler kullanılabilir (62).

#### **2.1.8.4. Minor Cerrahi Yöntemler**

Keratolitik tedavi uygulandıktan bir ay sonra açık komedonlar komedon ekstraktörü ile, kapalı komedonlar ise elektrokoter veya elektrofulgurasyon ile temizlenebilmektedir. İnflame komedonlara ve püstüllere uygulanmamaktadır (21, 28).

Akne kontrol altına alındıktan sonra düşük konsantrasyonda triklorasetik asit, salisilik asit ve glikolik asit ile kimyasal peeling yapılabilir. Peeling akne skarları ve hiperpigmentasyon tedavisinde faydalıdır. Yüksek dozlar uygulanan peeling irritasyona ve akne alevlenmeye neden olabilir (66).

İnflame kist, nodül ve hipertrofik skarlara intralezyonel kortikosteroid tedavisi uygulanmaktadır. Triamsinolon asetonid 2-5 mg/ml, her bir lezyon için 0.1 ml'yi aşmayacak şekilde enjekte edilmektedir. Telanjiektazi, hipopigmentasyon, atrofi, enjeksiyon yerinde skar gibi yan etkilere sebep olabilmektedir (21).

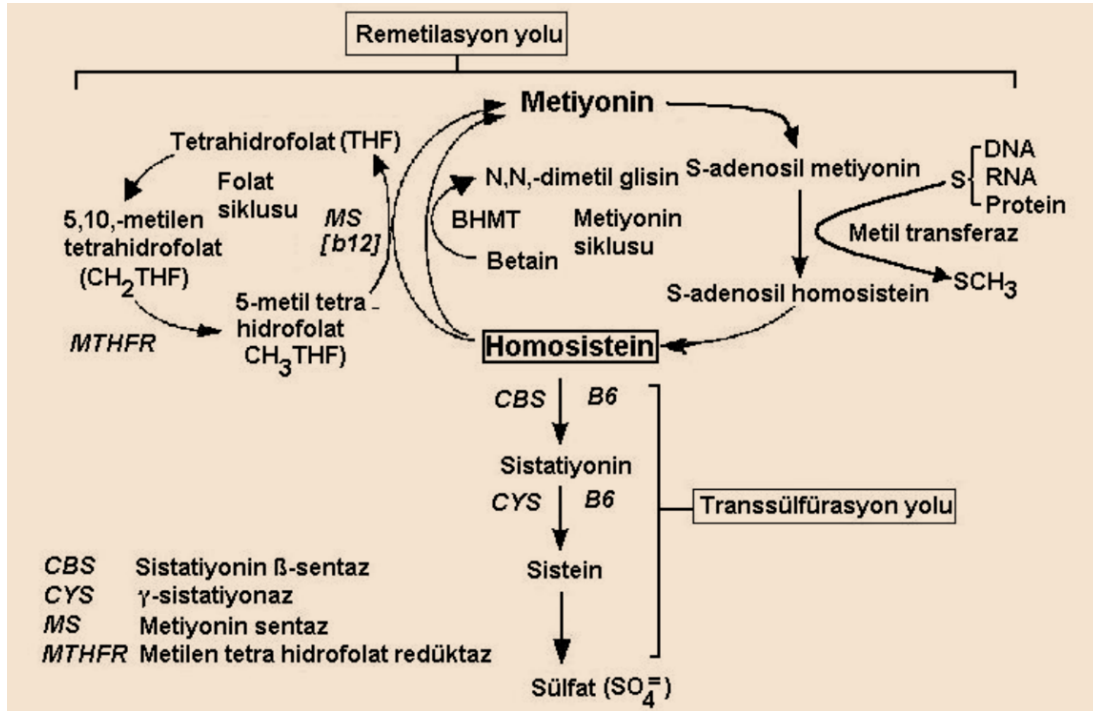
İnflame kistik lezyonlara genellikle tek başına medikal tedaviler etki edemediği için, absenin drene edilmesi gerekmektedir (28).

Lazer, dermabrazyon, skar eksizyonu, zimba greftler, kollejen enjeksiyonu hipertrofik ve atrofik skarların tedavisinde uygulanabilen diğer yöntemlerdir. Bu yöntemler aktif akne lezyonları iyileştikten sonra uygulanmaktadır (21, 28).

## **2.2. Homosistein metabolizması**

Hcy, diyet ile alınan metiyoninden oluşan bir aminoasittir. Metiyonin karaciğerde metiyonin adenozil transferaz enziminin etkisiyle önce S-adenozil metiyonine (SAM) daha sonra da S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. SAH hidrolize olarak Hcy'yi oluşturur (77).

Hcy, vitamin B6 kofaktörlüğünde CBS enzimi kullanılarak, transsülfürasyon ile sisteine dönüşür. Çoğu Hcy remetilasyon yolağıyla metiyonine dönüşür. Bu yolakta etkin olan enzim metiyonin sentaz (MS) enzimidir. Remetilasyon yolunda Hcy kofaktör olarak vitamin B12'yi, metil grup donörü olarak ta folatın 5-metiltetrahidrofolat halini kullanır. Bu metabolik yolun substratı olan 5-metiltetrahidrofolat, MTHFR enziminin katalizlediğı bir reaksiyonla metilentetrahidrofolattan sentezlenir (8, 78, 79) (Şekil 2).



Şekil 2. Hcy metabolizması (80)

Ayrıca B12 ve folik asit, Hcy'nin metiyonine, betaine aracılığıyla, dönüşümünde kullanılan Hcy metiltransferaz enziminin de kofaktörüdür. Bu nedenle bu iki vitaminin eksikliğinde hiperhomosisteinemi oluşmaktadır. Çalışmalar da göstermiştir ki bu iki vitamin Hcy metabolik yolunda önemli faktörlerdir (81, 82). Bir veya daha fazla B vitamini eksikliğinin tüm hiperhomosisteinemi vakalarının en az 2/3'ünde neden olduğu ileri sürülmektedir (8, 83, 84).

Beslenme alışkanlığı, çevresel farklılıklar, ve genetik faktörler homosistein konsantrasyonunu etkiler (85, 86). Hcy düzeyi metabolizmasında rol oynayan enzimlerin kalıtsal eksikliklerinde ya da edinsel hastalıklar ve fizyolojik durumlarda yükselmektedir.

Hcy metabolizmasında rol oynayan CBS, MTHFR, MS gibi enzimlerin genetik defektlerinde hiperhomosisteinemi görülebilir. Folat, vitamin B12 ve vitamin B6 eksikliklerinin hiperhomosisteinemi etiyojisinde rolü olduğu bilinmektedir (87, 88). Ayrıca pernisiyöz anemi, böbrek yetersizliği, hipotiroidizm, diabetes mellitus, şiddetli psöriazis ve akut lenfoblastik lösemi, meme, over ve pankreas kanserleri gibi maligniteler de Hcy düzeyini artırmaktadır (89).

Hiperhomosisteinemi birçok zararlı etkilere yol açmaktadır. Kanda Hcy düzeylerindeki artış erken yaşlarda gelişen ve hayatı tehdit eden vasküler patolojilere yol açmaktadır. Hafif düzeylerdeki artış bile vasküler yapıyı uyarabilmektedir. Hiperhomosisteineminin serum lipid seviyelerinde bir değişikliğe neden olmazken, dolaşımdaki trombositleri ve pıhtılaşıma faktörlerinin aktivitesini direkt etkilediği düşünölmektedir. Oksidatif stres, endotelial hasar ve tromboz oluşturarak okluzif vasküler hastalıklara sebep olabilmektedir (9, 19, 90).

Vitamin B12 ve folik asit birbirleriyle bağlantılı şekilde metabolizmada önemli bazı yollarda yer almaktadırlar. Eksiklikleri durumunda kardiyovasküler, nörolojik, psikolojik, hematolojik, gastrointestinal, lökomotor ve immünolojik sistemde yan etkiler görölmektedir (45). B12 eksikliğinde depresyon gibi bir takım nöropsikiyatrik bulgular gözlenmektedir. Folik asit eksikliğinde megaloblastik anemi, konjestif kalp yetmezliği, pigmentasyon, infertilite, servikal displazi, kolon, mide ve uterus kanserleri, nöral tüp defekleri, nöropati, psikiyatrik problemler, kognitif disfonksiyon, demans ve bazı davranış bozuklukları meydana gelmektedir (91-94). MTHFR enziminin kodlandığı aynı adlı gende görölen bazı mutasyonlar, enzimde inaktivasyon oluşturarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olmaktadır. MTHFR gen mutasyonunun B12 vitamini üzerine de etkisi olduğu tespit edilmiştir. MTHFR C677T polimorfizminin folat ve B12 vitamininin azalmasına yol açtığı bildirilmektedir (18, 20, 44).

## 2.3. MTHFR Enzimi ve Geni

### 2.3.1. MTHFR Enzimi

MTHFR enzimi, flavinadenozindinükleotide (FAD) herbiri nonkovalent bağlı dimerler tarafından oluşturulan bir flavoproteindir (95-97). Herbir monomer FAD kofaktörüne bağlanan N-terminal katalitik domain ve hücrede metionin düzeylerine cevaben allosterik SAM inhibitör düzenleyici enzim aktivitesini sınırlandıran C-terminal domain içermektedir.

### 2.3.2. MTHFR Geni Yapisi ve Özellikleri

İnsan MTHFR geni kromozom 1p36.3'de yer alır ve bu genin N-terminal ucunun yapısı tamamen açıklanamamıştır (98-100). MTHFR geninin promotör bölgesi, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için belirli konsensus dizilerine sahipken TATA kutusu içermez (95). Bu gen bölgesinde alternatif kaynaşma (splicing) olayları meydana gelmekte ve bunun sonucunda, farklı dokularda, farklı MTHFR transkriptleri (3 transkript) oluşmaktadır (99, 100).

İnsan genomik klonunun (17 kilo baz çifti (kb)), 2.2 kb uzunluğundaki MTHFR cDNA sekansının tamamını içerdiği belirlenmiştir. Bu MTHFR cDNA, her biri 102-432 baz çifti (bç) uzunluğunda toplam 11 ekzon ile 250 bç-1,5 kb'a kadar olabilen (bir intron hariç; 4,2 kb uzunluğunda) intronlar içerir. Ekzon 1, ATG başlama kodonunu taşır, 5' ve 3' kaynaşma bölgelerinde GT ve AG dinükleotidlerinden oluşan konsensus dizileri yer alır. Ekzon 11'in 3' ucu, cDNA'da poliadenilasyon bölgesiyle sonlanmıştır. Poliadenilasyon sinyali (AACCTA), poliadenilasyon bölgesinin 15 bç önünde yer alır (98).

Herbir monomerde katalitik domain 677. pozisyonda, düzenleyici domain 1298. pozisyonda yer almaktadır (101). Metilentetrahidrofolat reduktaz eksikliği otozomal resesif geçişli bir metabolizma hastalığıdır. Şimdiye kadar 61 patojenik mutasyon tanımlanmıştır (97, 98, 102).



Bu mutasyonlardan, vasküler hastalık, nöral tüp defektleri ve kolon kanseri ile yakından ilişkili olduğu açıklanan C677T polimorfizmi, enzimin katalitik bölgesinde, özellikle nöral tüp defektlerinde etkili olan A1298C polimorfizmi ise enzimin regülatör bölgesinde ortaya çıkmaktadır (15, 99, 103-106).

C677T polimorfizmi, MTHFR proteinin N- terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir (100, 107). MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır (97, 98, 108, 109). Bu mutasyon, genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur (108-110). Bunun sonucu MTHFR aktivitesi azalır (23,26,28). Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve bunun sonucu olarak da homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur (105, 109, 110).

MTHFR'nin C677T polimorfizminde, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir (104, 111). MTHFR C677T polimorfizmi toplumda sık görülmektedir. C677T polimorfizminin sıklığı etnik ve bölgesel farklılıklar gösterir. İtalya ile Kaliforniya ve Kolombiya'da yaşayan Hispaniklerde allel sıklığı fazla iken Amerikan zencilerinde ve Afrika'nın bazı bölgelerinde daha düşüktür (112, 113). Türk popülasyonunda da bu anlamda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Hatay yöresinde prostat kanserli ve sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada C677T polimorfizmi, hasta bireylerde CC %60, CT %40, sağlıklı bireylerde CC %60 CT %35 TT %5 oranında bulunmuştur (114). Ülkemizde 1684 hasta üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada MTHFR C677T polimorfizm sıklığı MTHFR C677C, C677T ve T677T genotip sıklıklarını sırası ile % 42.9, 47.4 ve 9.6 bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Sivas bölgesinde ikamet eden bireylerde 222 kişilik bir popülasyonda çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada MTHFR C677C, C677T ve T677T genotip sıklıklarını sırası ile %42, %54 ve %4 olarak bildirmişler. 164 hastanın alındığı başka bir çalışmada ise MTHFR C677C, C677T ve T677T genotip sıklıklarını sırası ile % 33.5 , 54.3 ve 12.2 bulunmuştur. (112, 115, 116).

C677T mutasyonunda, MTHFR aktivitesi, homozigot mutant TT genotipinde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotiplerine göre azalırken, homosistein seviyesi önemli oranda yükselir. MTHFR eksikliğinde, homosisteinden metiyonin oluşumundaki bir bozukluk, organizmayı hem metiyonin (ve SAM) azalmasına hem de homosistein birikiminden doğan toksik etkilere maruz bırakır (15, 105, 117).

### **2.3.3. MTHFR C677T Mutasyonlarının Hastalıklarla İlişkisi**

#### **2.3.3.1. Epilepsi**

Bazı çalışmalarda süt çocukluğu döneminde ciddi epilepsilerle seyreden MTHFR eksikliği tanımlanmıştır (118). Bu durumda klinik enzim aktivitesine bağlı olarak asemptomatikten ciddi nörogelişimsel gerilik ve epileptik ensefalopatiye kadar değişkenlik gösteren klinik seyir gözlenmektedir. İnfantil dönemde başlayan ağır vakalarda hipotoni, beslenme güçlüğü, jeneralize tonik, tonik klonik ve myoklonik epilepsiler, tekrarlayan apneler, infantil spazmlar, gelişme geriliği ve mikrosefali görülür. Daha ileri yaşlarda da gelişme geriliği, ataksi, yürüme güçlüğü, trombotik olaylar, konuşma bozukluğu, epilepsiler, spastik parezi, psikiyatrik sorunlar ve periferik nöropati gibi çeşitli klinik seyirler görülmektedir (119, 120).

#### **2.3.3.2. Nöral tüp defektleri**

Mutant T allelinin, nöral tüp defektleri için risk faktörü olduğu iddia edilmektedir. Ayrıca nöral tüp defektlerinde kan folat seviyesinin düşük olması da önemli bir etkidir. Yapılan çalışmalar, MTHFR polimorfizmi ile birlikte oluşan folat eksikliğinin, nöronal gelişimi etkilediği ve nöral tüp defektine neden olduğunu göstermiştir (16, 96, 121, 122).

#### **2.3.3.3. Migren**

Migrenin patofizyolojisi henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Migrende, dura materin perivasküler aksonlarından vazoaaktif nörotransmitterlerin sekresyonu ya da serebral kan damarlarının ağırlı vazodilatasyonu oluşur. Hiperhomosisteinemi, serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezini artırır. C677T mutasyonu sonrası MTHFR aktivitesindeki düşme, homosistein ve nörotransmitterlerin seviyelerinde artışa neden olur. Bu sebeple homozigot C677T mutasyonun migren için bir risk faktörü olduğu iddia edilmektedir (123).

#### **2.3.3.4. Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebro vasküler hastalık (SVH) geçiren hastaların yaklaşık % 20-50'sinde, orta şiddette hiperhomosisteinemi ortaya çıkabilmektedir (96). SVH hastalarını içeren bir meta-analiz çalışmasında, kontrollere göre SVH'lı hastaların, artan homosistein düzeylerine sahip olduğu belirlenmiştir (96). Yine Japonya'da yapılan başka bir çalışmada, TT genotipi ile SVH arasında önemli ölçüde bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca plazma homosistein seviyelerinin, CC veya CT genotipli hastalara göre, TT genotipli hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (124).

#### **2.3.3.5. Venöz-Arteriyel Trombozis**

Homosisteinin sülfidril grubunun, hipometilasyon ve açılme etkisi ile, damar endotelinde yıkıcı etkilere neden olduğu bilinmektedir (96). Homosisteinin, damarlarda oluşturduğu bu zarar sebebiyle platelet tüketimini arttırdığı, sonuçta da trombozise sebep olduğu belirtilmiştir (125). C677T TT genotipin venöz tromboziste önemli bir risk faktörü olduğunun ileri sürülmesine rağmen, bu durumu desteklemeyen veriler de mevcuttur (96). Transsülfürasyon enzimi olan sistasyonin beta-sentetazın homozigot eksikliği gibi, MTHFR C677T'nin mutasyonu da tromboembolizm için önemli bir risk faktörü olabilir (96). Yine konjenital trombolitik hastalarda, faktör II 20210G\*A veya faktör V 1691G\*A mutasyonunun MTHFR C677T mutasyonu ile birlikte olmasının venöz trombozis riskini yüksek oranda arttırdığı rapor edilmiştir (96, 125-127).

#### **2.3.3.6. Kanser**

MTHFR C677T polimorfizmin sebep olduğu enzim aktivitesindeki değişiklik, tümör süpressör genlerin stabilitesini ve hipometilasyonunu etkiler. Akciğer kanserli hasta preparatları ile yapılan çalışmalarda, C677T allelinin, bir tümör süpressör gen olan p16'nın ekspresyonunun artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96).

Yapılan bir çalışmada, TT genotipli kişilerin lenfositlerinde azalan MTHFR aktivitesi, timin sentezi için gerekli olan 5,10-metilentetrahidrofolatın konsantrasyonunun artışına sebep olduğu bildirilmiştir (128). Böylece sitozin deaminasyonu, urasil oluşumunu önleyerek DNA hasarını azaltır (129). C677T allelinin, muhtemelen, yeterli folat alınımı ile, bireylerde timin ve pürin sentezi için artan 5,10 metilentetrahidrofolat düzeyi oluşturarak, koleraktel kanser oluşumunu azalttığı iddia edilmiştir (96, 130). C677T allelinin akciğer kanseri, lösemi ve kolon kanserine karşı koruyucu bir potansiyeli olduğu bildirilmesine rağmen, benzer durumun ovarial ve endometrial kanser gibi diğer kanser tipleri için geçerli olmadığı açıklanmıştır (96, 130, 131). Servikal intraepitelial kanserli kişiler ile yapılan farklı bir çalışmada da 677 TT ve CT genotip sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (131).

#### 2.3.3.7. **Diabetes Mellitus**

Diyabetik nefropati, diabetes mellitusun yaygın bir durumudur. Diyabetik nefropatinin A1298C ve C677T insan MTHFR gen mutasyonlarının ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu her iki mutasyonun diyabetik popülasyonlarda sıklığı yüksektir. Shpichinetsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, her iki polimorfizim açısından diyabetik nefropatisi olan ya da olmayan hastalarda, allel sıklığı ile genotip dağılımı açısından önemli bir farklılık tespit edilemedi. Fakat serum folat düzeyi 15,4 nmol/l'den küçük olan hastalarda diyabetik nefropati insidansı oldukça yüksek bulundu (106). Bununla tam zıt olarak diyabetik hastalardan oluşan başka bir çalışmada ise MTHFR gen polimorfizminin, diyabetik nefropati ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (96).

Tip 2 diabette, C677T polimorfizminin, miyokardial infarkt riskini ve karotid arterial duvar kalınlaşmasını artırdığı gözlemlendi (96). Bir çalışmada, tip 1 ve 2 diyabetik hastalarda, C677T polimorfizminin plazma homosisteini seviyesinde önemli bir etkisi görülmemiştir (132).

## **2.4. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni A1298C Polimorfizmi**

MTHFR geninde belirlenen ikinci sıklıkla gözlenen mutasyon da, enzimi kodlayan genin 7. ekzondaki 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in C (Sitozin)'e değişimi sonucu, MTHFR proteinindeki Glutamin'in Alanin'e değişimine neden olan nokta mutasyonudur ve enzimin C-uç regülatör bölgesinde etkilidir (99, 106, 133).

Bu mutasyonda da MTHFR C677T mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi düşer. A1298C polimorfizminin, plazma homosistein seviyelerindeki artışı MTHFR C677T polimorfizmi kadar etkilemediği iddia edilse de, bu polimorfizmin önemi henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır (99, 106, 134).

Nöral tüp kusurlarının gelişmesinde A1298C mutasyonunun ilişkisi yalnızca birkaç çalışmayla açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda, nöral tüp defektli çocuklarda, bu mutasyonun görülme sıklığının yüksek olduğu belirtilmiştir (96, 99, 121, 135). Lievers ve ark., A1298C mutasyonunda MTHFR enzim aktivitesinde azalma olduğunu ancak bu durumun homosistein düzeyinde önemli bir etki yapmadığını göstermişlerdir (85, 106, 117).

## **2.5. MTHFR A1298C ve C677T Mutasyonlarının Kombinasyonu**

A1298C mutasyonu, MTHFR enziminin C-uç regülatör bölgesinde meydana gelmesine karşılık, C677T mutasyonu genin N-uç katalitik bölgesinde meydana gelmekte ve bu nedenle A1298C mutasyonlu bireylerde MTHFR enzim aktivitesindeki düşüş C677T mutasyonlu bireylerin enzim aktivitesinden daha az olmaktadır (96, 99, 107, 121, 133). A1298C polimorfizminde MTHFR aktivitesinde önemli etkiler görülmesine rağmen ne 1298AC, ne de 1298CC genotipinde artan homosistein düzeylerine rastlanmamıştır (117).

A1298C ve C677T mutasyonunun sıklığı popülasyonlara göre ve yaşla birlikte önemli farklılık göstermektedir (96). A1298C ve C677T mutasyonlarının birlikte heterozigot olduğu durumda, MTHFR enzim aktivitesi, her iki allelin normal homozigot olduğu durumdaki enzim aktivitesinin %50-60'ı kadardır (16, 96, 136). Bu aktivite, C677T mutasyonunun heterozigot bireylerinin enzim aktivitesinden daha düşüktür (96, 117). MTHFR 677T/1298C heterozigot durumunun birlikte bulunduğu bireylerde, nöral tüp defektlerinde önemli bir artış olduğu ileri sürülmüştür (96, 136, 137). Bununla birlikte 677CC/1298AA homozigot normal bireylerde akut lenfoblastik lösemi gelişimi yüksek iken, 677CT/1298AC heterozigot bireylerde, akut lösemi gelişiminin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (130).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.06.2014 tarihinde 26/05/2014/97 protokol kodu ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### 3.1. Klinik Değerlendirme

Bu çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde Mayıs ile Ekim 2015 tarihleri arasında, orta ve şiddetli AV tanısı alan ve sistemik Iso tedavisi başlanması planlanan, 18 yaş üstü, gebe olmayan 75 hasta dahil edildi. Çalışmanın kontrol grubu ise Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ancak akne vulgarisi olmayan, 18 yaş üstü, özürsüz ve hamile olmayan 75 hastadan oluştu.

Çalışma yapılmadan önce hasta ve sağlıklı kişilerden gönüllü onam formları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri kaydedildi. Tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki global akne skorları hesaplandı. Hesaplama Global Akne Skoru kullanıldı (54) (Tablo 1).

Tedavi süresince görülen dudak kuruluğu, göz kuruluğu, pyojenik granülom, tırnak batması, saç dökülmesi, kemik ve baş ağrıları gibi yan etkileri kaydedildi.

#### 3.2. Kan Örneklerinin Saklanması ve Örneklerin Çalışılması

Tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki rutin istenen hemogram, biyokimya tetkikleri hastanemiz laboratuvarında değerlendirildi. Hemogram Japonya menşeli SYSMEX marka XN-1000 model cihazda wbc:  $4-10 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemogram: 11-16 g/dL, platelet:  $100-300 \times 10^3/\mu\text{L}$  referans aralığında çalışıldı.

Biyokimya parametreleri USA menşeli Abbott marka Architect C8000 model cihazda kreatinin: 0,57-1,25 mg/dL, BUN: 7-18,7 mg/dL, AST: 5-34 U/L, ALT: 0-55 U/L, LDL: 0-130 mg/dL, HDL: 40-60 mg/dL, trigliserit: 0-150 mg/dL, total kolesterol: 0-200 mg/dL referans aralığında değerlendirildi.

Tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki folik asit ve B 12 düzeyleri çalışılmak üzere hastaların kanları jelli biyokimya tüpüne alındı. Kanların serumu ayrılarak epondorf tüplere koyularak (-) 80 °C derecede saklandı. Çalışma sırasında toplanan örnekler USA menşeli SIEMENS marka CENTAUR XP model cihazda B12 vitamini için 214-914 pg/ml, folat için 5.38-24 ng/ml referans aralığında çalışıldı. Hasta ve sağlıklı bireylerden 6 ay içerisinde toplanan ve hemogram tüplerine alınan kan örnekleri çalışma başlayıncaya kadar +4°C'de saklandı. İlk olarak bu kanlardan manüel bir yöntem olan Doymuş Tuz Çözeltisi ile Çöktürme Yöntemi aracılığıyla DNA'lar izole edildi (138). İlgili polimorfizmin bulunduğu bölge İzmirli ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmadaki prosedüre uygun olarak Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldıktan sonra, uygun restriksiyon enzimi aracılığıyla ve Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile kesildi. Poliakrilamid Jel Elektroforezi tekniği ile örneklerin yürütüldüğü jel görüntülenerek değerlendirildi (139). MTHFR genine ait 198 baz çiftlik PCR ürününün elde edilmesinde, her bir primerden 10 pmol (Forward: 5'TGA AGG AGA AGG TGT C→TG CGG GA3' ve Reverse: 5'AGG A→CG GTG CGG TGA GAG TG3'), 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2mMdNTP, 2.5 U Taq polimeraz ve 100-500 ng DNA örneği içeren PCR mix'i kullanıldı. Konvansiyonel PCR cihazındaki reaksiyon döngüsü;

Ön denatürasyon: 95°C 0:03:00

Denatürasyon: 95°C 0:00:30

Yapışma: 62°C 0:00:30

Sentez: 72°C 0:00:30

Toplam döngü: 30

Son sentez: 72°C 0:10:00 sn

şeklinde ayarlandı. PCR ürünlerinin kesimi, GANTC dizisini tanıyarak nükleotit dizisini 175 ve 23 bp olmak üzere iki fragmente ayıran Hinf I enzimi ile gerçekleştirildi.



Bu enzimle 37°C'de 3 saat muamele edilen PCR ürünleri daha sonra %10'luk poliakrilamid jelde, 100 V 90 dk'ya ayarlanan güç kaynağı aracılığıyla yürütüldü. Elektroforez işlemi sonrasında jel görüntülenerek oluşan bantlar yorumlandı (139).

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Araştırmada elde edilecek veriler SPSS Windows (version 21.0; SPSS, Chicago, IL) programı kullanılarak analiz edildi. Öncelikli olarak veriler tanımlayıcı istatistik yapılarak sıklık ve dağılım yönünden incelendi. Nicel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak verildi. Veriler normal dağılıma uygunluğu açısından kolmogrov Smirnov testi ve histiogram eğrisi ile değerlendirildi. Veriler analiz edilirken kategorik değişkenler için Ki kare ve tekrar analizleri için Mc Nemar, normal dağılıma uyan değişkenler için Student t testi, One way Anova, paired t testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann Whitney U, Kruskall Wallis, Wilcoxon analizleri yapılarak değerlendirildi. İstatistik olarak anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Tablolar ve grafikler çizilirken Excell programından yararlanıldı.

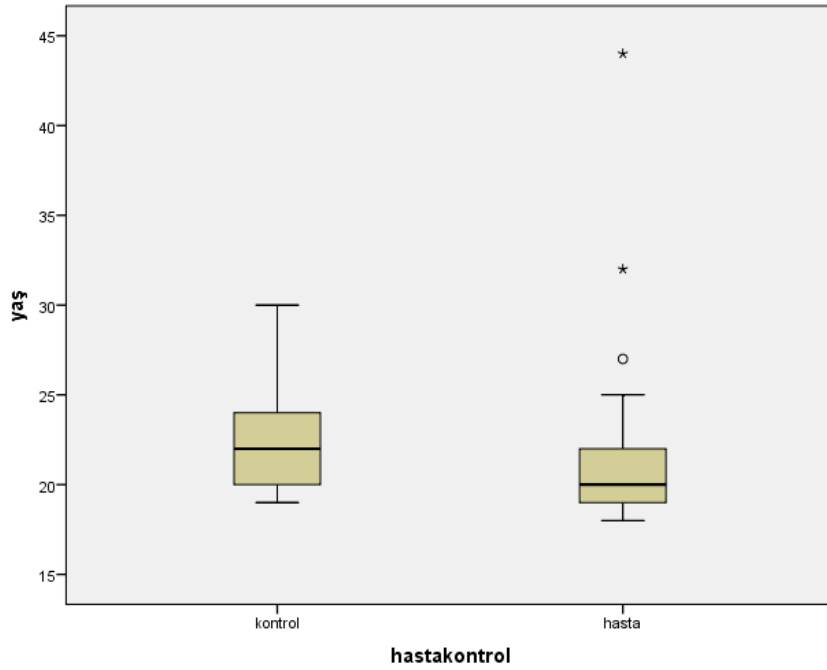
## 4. BULGULAR

Çalışmamıza AV tanısı alan ve sistemik Iso tedavisi başlanması planlanan, 18 yaş üstü, gebe olmayan 75 hasta dahil edildi. Çalışmanın kontrol grubu ise AV'si olmayan.) 18 yaş üstü, özürlü ve hamile olmayan 75 hastadan oluştu. Hastaların % 82,7'si kadın, % 17,3'ü erkekti. Kontrol grubunun ise % 76'sı kadın, % 24'ü ise erkekti (Tablo 2).

**Tablo 2. Cinsiyet dağılımı**

	CİNSİYET	
	KADIN	ERKEK
HASTA	62(%82,7)	13(%17,3)
KONTROL	57(%76)	18(%24)

Hasta grubumuz 18-44 yaş arasındaki kişilerden oluşurken, kontrol grubunda 19-30 yaş kişiler yer almaktaydı. Ortalama yaşlar sırasıyla hasta grubunda 20,8 iken kontrol grubunda 22,5 idi Hastaların kilo ortalamaları 59,3, kontrol grubunun ise 62,8 idi (Şekil 3) (Tablo 3).



**Şekil 3. Hasta ve kontrol grubu yaş grafiği**

**Tablo 3. Yaş ve kilo dağılımı**

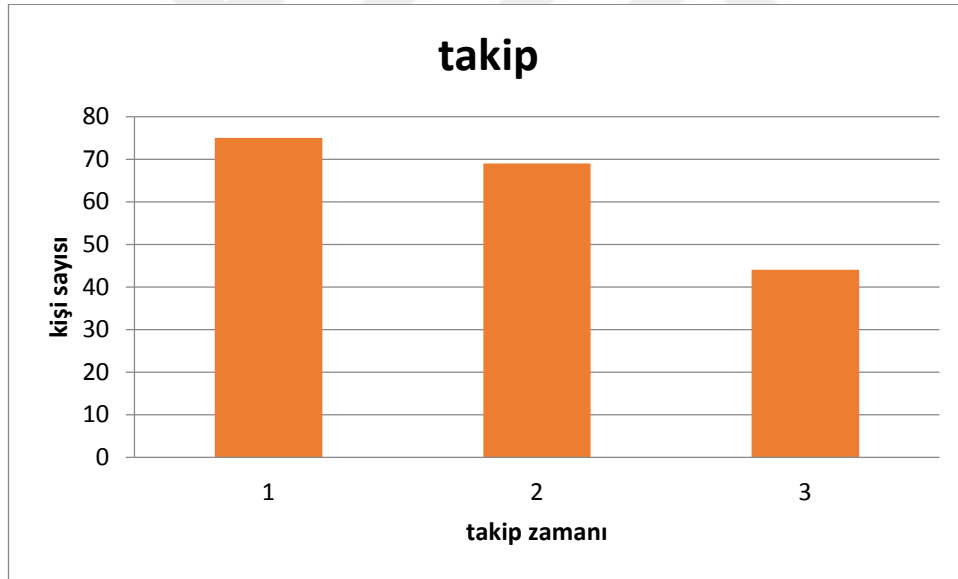
	HASTA	KONTROL
YAŞ		
Ort ± SD	20,87 ± 3,62	22,53 ± 2,65
Min-Max	18-44	19-30
KİLO		
Ort ± SD	59,3 ± 8,7	62,82 ± 12
Min-Max	43-80	45-95

Hasta kiloları ile MTHFR gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,167).

Çalışmamıza katılan 75 hasta Iso tedavisi sırasında başlangıç, 3. ve 6. aylarda takip edilerek GAS ve yan etkiler açısından değerlendirildiler. Fakat hastalarımızın bazıları farklı sebeplerle takipten çıktılar. Başlangıçta 75 hasta takibe alındı. Üçüncü ay takiplerinde 69, 6. ay takibinde ise 44 hastaya ulaşıldı (Tablo 4) (Şekil 4).

**Tablo 4. Hasta vizitlerine göre hasta sayısı ve yüzdesi**

	Başlangıç (N)	3. ay(N)	6. ay(N)
Ulaşılan Hasta Sayısı Ve Yüzdesi	75(% 100)	69 (% 92)	44(% 59)



**Şekil 4. Hasta vizitlerine göre hasta sayısı dağılımı**

Hastalar ve kontrol grubu ilk başvurularında MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından değerlendirildi. Hasta grubunda heterozigot mutasyon (CT) % 37 iken, homozigot (TT) % 9,6 idi. Kontrol grubunda ise heterozigot mutasyon (CT) %52 iken, homozigot (TT) %10,7 olarak bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5. MTHFR C677T gen mutasyonu dağılımı**

		Kişi Sayısı	%
KONTROL	Normal (CC)	28	37,3
	Heterozigot (CT)	39	52,0
	Homozigot (TT)	8	10,7
	Toplam	75	100,0
HASTA	Normal (CC)	39	53,4
	Heterozigot (CT)	27	37,0
	Homozigot (TT)	7	9,6
	Toplam	73	100,0

Hastalar 0., 3., 6. aylarında yan etkiler açısından değerlendirildiler. Dudak kuruluğu %98,6 oranında en sık, göz kuruluğu ise % 47,9 oranında ikinci sıklıkta yan etki olarak kaydedildi. En az görülen yan etki ise pyojenik granüloom (%2,8)'du (Tablo 6).

**Tablo 6. İsooretinoinin yan etki sıklığı**

HASTA GRUP	VAR	YOK
DUDAK KURULUĞU	70(%98,6)	1(%1,4)
GÖZ KURULUĞU	34(%47,9)	37(%52,1)
PYOJENİK GRANÜLOOM	2(%2,8)	69(%97,2)
TIRNAK BATMASI	13(%18,3)	58(%81,7)
SAÇ DÖKÜLMESİ	23(%32,4)	48(%67,6)
KEMİK AĞRILARI	29(%40,8)	42(%59,2)
BAŞ AĞRISI	16(%22,5)	55(%77,5)

MTHFR C677T gen polimorfizmi ile Iso yan etkileri karşılaştırıldığında mutasyonu olan grup ile mutasyon olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. İzotretinoinin yan etkileri**

YAN ETKİ VARLIĞI	normal CC		heterozigot CT		homozigot TT		p
	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	
Dudak Kuruluğu	36	0	26	0	6	1	0,090
Göz Kuruluğu	16	20	16	10	1	6	0,070
Pyojenik Granulom	1	35	0	26	1	6	0,135
Tırnak Batması	7	29	5	21	1	6	0,948
Saç Dökülmesi	9	27	11	15	3	4	0,300
Kemik Ağrıları	12	24	10	16	5	2	0,167
Baş Ağrısı	9	27	4	22	2	5	0,596

Çalışmamızda hastaların klinik şiddetleri GAS'a göre hesaplandı. Hastalar başlangıçta %21,3 şiddetli akne, % 77,3 orta şiddetli akne, % 1,3 hafif şiddetli akne sınıflamasında yer almaktaydı (Tablo 8).

**Tablo 8. Global akne skoru takibi**

	GLOBAL AKNE SKORU		
	Hafif Şiddetli	Orta Şiddetli	Şiddetli
Başlangıç	1(%1,3)	58(%77,3)	16(%21,3)
3. Ay	1(%1,4)	60(%87)	8(%11,6)
6. Ay	29(%65,9)	15(%34,1)	

Başlangıçta 16 şiddetli aknesi olan hastanın 3. ay sonunda 6'sında orta şiddette akne görülmekteyken, 9 kişide ise hafif şiddette akne görülmüştür, 1 hasta ise takibe gelmemiştir. takipte 6. ayın sonunda bu 16 şiddetli aknesi olan hastanın 8'i takibe devam etmiştir ve 5 hastanın aknesi yok olurken 3 hastanın aknesi de hafif akne kategorisine inmiştir. Orta şiddetli aknesi olan hasta sayısı başlangıçta 58 idi, 3. ay takibinde bu hastaların 1'inde akne yok olurken, 50 hasta hafif akne kategorisine indi. Altıncı ay sonunda ise takibe devam eden 36 orta şiddetli aknesi olan hastadan 24 hasta aknesiz iken, 12 hasta hafif akne olarak kaydedildi.



Hastaların MTHFR C677T gen mutasyonu olanlar ile başlangıçtaki akne şiddetleri karşılaştırıldığında; polimorfizm olanların % 25,5 'i şiddetliyken, polimorfizm olmayanların % 20,7'si şiddetli akne olarak saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. MTHFR C677T Gen polimorfizminin global akne skoru ile ilişkisi**

MTHFR C677T GEN POLİMORFİZMİ	GLOBAL AKNE SKORU		
	Hafif Şiddetli	Orta Şiddetli	Şiddetli
Var	1 (%2)	37 %72,5	13 %25,5
Yok	4 (%6.9)	42 %72,4	12 %20,7

Ayrıca MTHFR gen mutasyonu olanların klinik cevapları ile olmayanların klinik cevapları arasında GAS'a göre 0. 3. ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p:0,066$ ).

Hastalarımızın ve kontrol grubunun ayrıca kan biyokimya ve hemogram değerlerine başlangıç, 3. ve 6. ay değerlerine bakıldı. Laboratuvar değerleri düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların laboratuvar değerleri**

	Başlangıç			3. ay			6. ay		
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek
Wbc (4-10 $10^3/\mu\text{L}$ )	1	66	7	1	64	3	2	40	1
Hgb (11-16 g/dL)	4	68	2	6	60	2	4	39	0
Plt (100-300 $10^3/\mu\text{L}$ )	0	63	11	0	55	13	0	40	3
BUN (7-18,7 mg/dL)	15	59	0	15	52	0	9	34	0
Kr (0,57-1,25 mg/dL)	2	72	0	0	67	1	1	42	0
T.Kol(0-200 mg/dL)	0	68	7	0	53	14	0	33	10
HDL (40-60 mg/dL)	16	51	8	22	36	9	16	24	3
LDL (0-130 mg/dL)	0	67	8	0	49	18	0	30	13
Tg (0-150 mg/dL)	0	73	2	0	61	7	0	38	5
AST (5-34 U/L)	0	74	0	0	66	2	0	43	0
ALT (0-55 U/L)	0	74	0	0	68	0	0	43	0

Hasta ve kontrol grubu laboratuvar başlangıç değerlerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında başlangıç platelet değeri kontrole göre daha yüksek bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p:0,02$ ). Diğer parametreler birbirine benzerdi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu başlangıç laboratuvar verileri**

	HASTA			KONTROL			p değeri
	Düşük	Normal	Yüksek	Düşük	Normal	Yüksek	
Wbc	1	66	7	1	72	2	0,22
Hgb	4	68	2	7	60	8	0,086
Plt	0	63	11	1	72	2	0,02
BUN	15	59		13	62		0,68
Kr	2	72		2	73		0,989
T. Kolesterol		68	7		61	14	0,1
HDL	16	51	8	14	44	17	0,143
LDL		67	8		66	9	0,79
Tg		73	2		70	5	0,246
AST		74			72	3	0,245
ALT		74			74	1	0,99

Çalışmamızda hasta grubunu mutant ve normal gen diye ayırdığımızda her iki grupta da B12 seviyesi 3. ayda anlamlı bir şekilde azalırken, B12 seviyesi 6. ayda ise artmakta idi ( $p:<0.05$ ). Ancak gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup arasında B12 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 12).

**Tablo 12. Hasta grupta B12 seviyeleri**

Hasta Grupta	Parametre	N	SD	Ortalama	MİNİMUM	MAXİMUM
MTHFR 677 C>T polimorfizmi olmayan	B 12 0.ay	39	59,3	315,7179	208,00	453,00
	B 12 3.ay	38	60,5	301,2895	194,00	444,00
	B12 6.ay	24	62,3	300,4167	185,00	426,00
MTHFR 677 C>T polimorfizmi olan	B 12 0.ay	36	69	303,7778	214,00	458,00
	B 12 3.ay	31	68	290,0323	202,00	438,00
	B12 6.ay	20	72,8	309,2000	208,00	442,00

Folik asit için değerlere baktığımızda 0-3-6. aylar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulundu. Folik asit 3. ayda anlamlı olarak artmış ve 6. ayda anlamlı olarak azalmıştı. Yine mutant ve normal gen diye baktığımızda 0,3,6. aylar arasında fark yoktu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. Hasta grupta folik asit seviyeleri**

Hasta Grupta	Parametre	N	SD	Ortalama	MİNIMUM	MAXİMUM
MTHFR 677 C>T polimorfizmi olmayan	Folat 0.ay	39	3,2	8,6136	1,24	16,48
	Folat 3.ay	38	3,5	10,4324	1,36	20,14
	Folat 6.ay	24	3	10,0046	1,29	19,91
MTHFR 677 C>T polimorfizmi olan	Folat 0. ay	36	3,6	8,9083	214,00	458,00
	Folat 3.ay	31	3	10,3019	3,89	18,17
	Folat 6.ay	20	3,1	10,0060	3,82	17,15

Hasta grup ile kontrol grubu arasında B12 başlangıç değerleri açısından fark yoktu. Folik asit başlangıç seviyelerini hasta ve kontrol grubunda kıyasladığımızda ise hasta grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek folik asit düzeyi dikkat çekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunda folik asit düzeyleri**

Hasta ( n:75)	SD	Med.	Min.	Max.
	3,4	8,78	1,24	19,61
Kontrol ( n:75)	3,3	6,66	1,02	16,30

## 5. TARTIŞMA

AV pilosebace ünitenin, multifaktöriyel, kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, göğüs ve sırtta inflamatuvar ve noninflamatuvar deri lezyonları şeklinde görülmektedir. Hafif komedonal akneden, fulminan sistemik hastalığa kadar büyük farklılıklar gösterebilir. Her ne kadar tüm yaş grupları AV'nin farklı türünden etkilenirse de, primer olarak akne bir adölesan hastalıdır (4, 21, 24). Adölesanların %83-95'inde görülmektedir. Çalışma grubumuzda hastaların % 93,3'ü adölesandı.

Akne gelişiminde genetik predispozisyonun rolü belli değildir; ancak akne seyrinin genetik olarak saptanabileceği görüşü vardır. Sebace bezlerin sayısı, boyutu, ve aktivitelerinin kalıtımla iletildiği bilinmektedir. 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin genetik olarak yapısal ve işlevsel farklılığı da akne oluşumunda etkilidir. Buna ek olarak tek yumurta ikizleri arasında akne prevalansı ve şiddeti konkordans oranı oldukça yüksektir. Öte yandan akne prevalansının çok yüksek olması nedeniyle patogenezi sadece genetik faktörlere bağlamak zordur (21, 34). Literatür taramasında akne ile MTHF 677 C>T polimorfizm arasındaki ilişkiyi açıklayacak yayınlanmış herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda AV 'si olan hasta grubunda MTHFR gen polimorfizmi heterozigot olanlar %37, homozigot olanlar % 9,6 idi. AV'si olmayan kontrol grubunda heterozigot mutasyon % 52, homozigot olanlar ise %10,7 olarak bulunmuştur. Ancak MTHFR C677T ile AV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Aknenin klinik şiddetini belirlemek amacıyla günümüze kadar meydana getirilen birçok farklı AV klinik derecelendirme sistemi bulunmaktadır.

Kabul edilen universal bir klasifikasyon yoktur (53). Farklı ülkelerde farklı derecelendirme sistemleri tercih edilmektedir. Türkiye’de sıklıkla Global Akne Skoru kullanılmaktadır (54). Çalışmamızda hastaların klinik şiddetleri GAS’a göre hesaplandı. Sonuçta %17,4 şiddetli akne, % 80,4 orta şiddetli akne, % 2,2 hafif şiddetli akne sınıflamasında yer almaktaydı.

Başlangıç akne şiddeti ile MTHFR C677T gen polimorfizmi karşılaştırıldığında polimorfizm olan hastalarda şiddetli akne sayısı polimorfizm olmayanlara göre fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,384).

Ayrıca MTHFR gen mutasyonu olanların klinik cevapları ile olmayanların klinik cevapları arasında GAS’a göre 0. 3. ve 6. ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,066).

Yapılan çoğu çalışmada akne şiddeti ile alınan toplam kalori miktarı ve yiyecek çeşitleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Ancak son dönemde süt ürünlerinin, glisemik indeksi yüksek rafine yiyeceklerinin, omega-3 yağ asitlerinden fakir diyetlerin tüketilmesinin akne oluşumuna katkı sağladığı bildirilmektedir. Ancak bu konuyu açıklığa kavuşturabilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır (24, 44). Bazı vitaminler özellikle vitamin B12 varolan akneyi alevlendirebilmektedir (45).

Ayrıca çalışmamızda hasta grubunun tedaviye başlamadan önce bakılan B12 düzeyleri ile akne şiddeti arasındaki ilişkiye bakıldığında; sadece 1 hastada B12 seviyesi düşük, diğerlerinin normal olduğu, B12 seviyesi yüksek hasta olmadığı saptanmıştır. Folik asit başlangıç seviyelerini hasta ve kontrol grubunda kıyasladığımızda hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek folik asit düzeyi dikkat çekmiştir (p <0.05).

Literatürde postadölesan hastalarda akne ile nutrisyonel anemi arasında herhangi bir ilişki saptanmamakla birlikte bu kişilerde serum folat düzeyi düşük olarak tespit edilmiştir (72). Çalışmamızda 24 yaş üzeri 5 kişi bulunmaktadır.

Tüm hastaların başlangıç folik asit düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Fakat hastalarda aknenin 24 yaş sonrası başlayıp başlamadığı bilinmediği için postadölesan akne folat seviyesi konusunda yorum yapılamamaktadır.

Sistemik Iso orta ve şiddetli aknede, topikal tedavilere cevapsız dirençli vakalarda kullanılabilen tedavi yöntemleridir (21). Şiddetli nodülokistik aknede ilk tedavi seçeneğidir.

Aknenin diğer tedavilere cevap vermeyen durumlarında en etkili tedavi yöntemidir (73, 74). İlacın etkisi yaklaşık 2-3 hafta sonra başlar ve etkisi tedavi bittikten sonra da sürer. Genellikle günde 2 kez olacak şekilde, 0.5-1 mg/kg/gün dozda uygulanmaktadır. Tam etkinlik sağlanması ve nüksün önüne geçmek için toplam dozda en az 120 mg/kg 'a ulaşılması hedeflenmektedir. Aknede en etkili tedavi şeklidir, ancak %25 hastada ikinci kez Iso tedavisi gerekebilir (28, 62, 66). Çalışmamızda hastaların Iso tedavisine klinik cevapları GAS kullanılarak hesaplanmıştır. Başlangıçta 16 şiddetli aknesi olan hastanın 3. ay sonunda 6'sında orta şiddette akne görülmekteyken, 9 kişide ise hafif şiddette akne görülmüştür, 1 hasta ise takibe gelmemiştir. takipte 6. ayın sonunda bu 16 şiddetli aknesi olan hastanın 8 'i takibe devam etmiştir ve 5 hastanın aknesi yok olurken 3 hastanın aknesi de hafif akne kategorisine inmiştir. Orta şiddetli aknesi olan hasta sayısı başlangıçta 58 idi, 3. ay takibinde bu hastaların 1'inde akne yok olurken, 50 hasta hafif akne kategorisine indi. Altıncı ay sonunda ise takibe devam eden 36 orta şiddetli aknesi olan hastadan 24 hasta aknesiz iken 12 hastada hafif akne tespit edildi.

Dermatologların pek çoğu Iso tedavisi sırasında tedavi öncesi ve tedavinin devam ettiği süre boyunca serum hepatik enzim ve lipid seviyelerinin ölçümünü rutin bir prosedür olarak kabul etmektedir (58). Ancak, son 20 yıl içerisinde laboratuvar takibindeki sıklık giderek azalmaktadır. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar Iso tedavisi sırasında laboratuvar takibine gerek olmadığını savunmaktadır (140, 141).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Iso tedavisi sırasında rutin laboratuvar tetkiklerinin gerekli olmadığını ve literatürdeki Iso tedavisine sekonder olarak ortaya çıkan bazı bozulmuş laboratuvar değerlerinin tedaviyi kesme endikasyonu oluşturmadığını belirtmiştir (140).



Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz Iso tedavisi verdiğimiz hastalarda 0., 3., 6. aylarda hemogram, AST, ALT, kreatinin, Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, B12 ve folik asit seviyelerine baktık. Kontrol grubunun ise sadece başlangıç labaratuvar değerlerini inceledik. İki grup arasında istitistik olarak fark gözlenen tek parametre platelet değeri idi. Başlangıç platelet değeri kontrole göre yüksek bulundu (p:0,020). Bu durum akne ve platelet yüksekliğinin ilişkili olup olmayacağını akla getirmektedir.

Iso, sistemik kullanıldığında, dislipidemiye, artmış karaciğer enzimlerine sebep olmakta, ayrıca homosistein seviyesinde artma, holotranskobolamin, B12 vitamini ve folik asit seviyesinde azalmaya sebep olmaktadır (8, 9, 55, 75). Önceki bazı çalışmalar sistemik Iso kullanan hastalarda serum folik asit ve B12 düzeylerinin düştüğünü ve homosistein (Hcy) düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (8). Bazı çalışmalarda ise sistemik Iso kullanan hastalarda serum folik asit ve B12'nin değişmediği gözlenmiştir (9, 76). Çalışmamızda B12 seviyesi 3. ayda anlamlı bir şekilde azalırken, 6. ayda ise artmakta idi. Folik asit 3. ayda anlamlı olarak artmış ve 6. ayda anlamlı olarak azalmıştı. (p:<0.05).

Iso tedavisinin hastaların yaklaşık %15-20'sinde karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olabileceği bilinmektedir. Ancak bu durum tedavi kesildikten sonra birkaç hafta içinde düzelmektedir ve genellikle önemsizdir (9, 56, 142, 143). Türkiye'de yapılan iki çalışma AST değerlerinde anlamlı bir artış saptarken, ALT değerlerinde anlamlı olmayan minimal yükselmeler saptamıştır (59, 144). Buna karşın 91 hasta ile yapılan başka bir çalışmada Iso tedavisi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmamıştır (145). İlk 2 ay içerisinde karaciğer enzimlerinde değişiklik olmaz ise daha sonra karaciğer fonksiyon değişikliği çok nadirdir (58). Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri normal ise karaciğer hastalığı oluşma riski düşüktür (56).

Iso tedavisi hepatit ile ilişkili olabilir ancak çalışmalarda Iso ile kronik karaciğer toksisitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (143). Bizim çalışmamızda da karaciğer enzimlerinde anlamlı değişikliğe rastlamadık.

Iso tedavisinin diğer retinoidler gibi serum lipid seviyelerini etkilediği bilinmektedir (9). Literatürde hipertrigliseridemi insidansı %25-44 arasında değişmektedir (56). Iso kullanan hastalardaki trigliserit artışının plazmada bulunan lipidlerin uzaklaştırılmasındaki azalmadan kaynaklanmış olabileceğini düşünülmektedir (146). Bu durumun Apo E gen ekspresyonundaki artışa bağlı da olabileceği bildirilmiştir (147). Yapılan çalışmalarda kullanılan Iso dozu ile trigliserit artışı arasında bir korelasyon saptanmamıştır (143).

Buna ek olarak uzun süreli kronik kullanım ve total kümülatif doz ile trigliserit yüksekliği arasında da bir korelasyon bulunamamıştır (144, 148).

Obez hastalar ve tedaviye başlamadan önce zaten trigliserit seviyesi yüksek olan hastalar tedavi sırasında trigliserit yüksekliği riski ile daha fazla karşılaşmaktadır. Ancak, bu durum tedavi öncesinde trigliserit değerleri normal olan hastaların tedavi süresince trigliserit yükselmesi riski taşımadığı anlamına gelmemektedir (146). Tedaviye sekonder ortaya çıkan trigliserit yüksekliği genelde tedavinin ilk 2 ayında görülmektedir ve trigliserit seviyeleri nadiren tedavinin daha sonraki aylarında artış gösterir (141). Trigliserit seviyeleri genelde tedavi kesildikten sonra 1 ay içinde normal düzeylerine gelmektedir (143). Ayrıca, diyet ve düzenli fiziksel aktivitenin trigliserit seviyelerindeki düşüşe olumlu katkısı da bulunmaktadır (56). Bizim çalışmamızda hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında trigliserit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Iso tedavisi total kolesterol ve LDL seviyelerini de etkileyebilmektedir. Bu durum hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir (56). Artan total kolesterol ve trigliseritin yanında hastaların %20-25'inde HDL düşüklüğü de görülebilmektedir (144, 149). Buna karşın, genç ve sağlıklı kişilerde akne tedavisinde kullanılan Iso'nun kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir (148).

Ancak, kan lipid seviyeleri yükselen hastalarda ileride metabolik sendrom riski artabilmektedir (147). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası arasında total kolesterol, LDL, HDL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Iso tedavisi sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde üre ve kreatinin değerlerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır (59, 144, 145). Sadece bir tane literatürde Iso tedavisi sırasında gelişen bir akut böbrek hasarı olgusu bildirilmiştir (150). Bizim çalışmamızda da böbrek fonksiyonları açısından laboratuvar değerlerinde bir patolojiye rastlanmadı.

Literatür verileri gözden geçirildiğinde Iso'nun trombosit sayı ve hacmi üzerinde oldukça farklı etkilere neden olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan 70 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada hematolojik parametrelerden sadece trombosit sayısının orta derecede arttığı görülmüş,

Iso kullanımına bağlı diğer hematolojik parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (151). Başka bir çalışmada daha düşük dozlarda Iso ile trombosit sayısında artma bildirilmiştir (152). Yapılan bir çalışmada Iso kullanımına bağlı gelişen trombositozda rol alan patomekanizmanın net olmamakla birlikte IL-6 aracılığı ile kemik iliğinden trombosit üretiminin stimüle edilmiş olabileceği bildirmiştir (153). Diğer yandan 94 hastanın dahil olduğu başka bir çalışmada Iso kullanan hastalarda herhangi bir laboratuvar değişikliği saptanmadığı belirtilmektedir (154). Literatürde sistemik Iso kullanımına bağlı trombositopeni gelişen olgular ise daha çok olgu sunumu raporlarından oluşmaktadır (155, 156). Bu olgu sunumlarında öne sürülen nedenler immün aracılı yanıt, immün aracılı olmayan yanıt ve kemik iliği baskılanması olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır (157). Türkiyede yapılan ve Iso kullanan 110 akne vulgarisli çalışmada hem trombosit sayısında hem de ortalama platelet hacminde anlamlı düşüş saptanmıştır. Yazarlar bunun kemik iliği baskılanması ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (158). Başka bir çalışmada yine Iso ile tedavi sonrası tedavi öncesi döneme göre trombositoz bulunurken; lökosit, hematokrit, hemoglobin değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (159).

Erdem ve arkadaşları rektal kanama gelişen bir hastada trombositlerin önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler, fakat eritrosit ve lökositlerde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (160). Bizim çalışmamızda trombosit, lökosit, hemoglobin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Yalnız hastalarda başlangıç trombosit sayısının kontrole göre anlamlı olarak yüksek olması AV ile trombosit yüksekliği birlikteliğinin sorgulanmasını akla getirmektedir.

Iso'nun primer etki mekanizması sebace bezlerin çapında ve sebum yapımında azalmadır. Bu nedenle en sık görülen yan etkisi deri ve mukozalarda kuruluştur. Doza bağımlıdır, genellikle tedavi edilebilir ve geriye dönüşlüdür (161). Yapılan iki çalışmada tüm hastalarda çalışmada en sık rastlanan yan etki keilit olarak kaydedilmiştir (5, 75). Başka bir çalışmada yine en sık yan etki olarak mukukutanöz bulgulara rastlanılmıştır (162). Karaman ve arkadaşlarının AV'li 23 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %43'ünde kuru göz ile ilgili yakınmalara rastlanmış ve ilaç kullanımı öncesine göre anlamlı bir fark saptanmıştır (163).

Erkin ve arkadaşları Iso tedavisi sonrasında hafif derecede kuru göz sendromu gelişebildiğini ve bu tedaviyi uygulayan dermatologların göz hekimi ile işbirliğinde olması gerekliliğini bildirmişlerdir (164). Çalışmamıza katılan hastaların %98,6 'sında keilit gözlendi. İkinci en sık yan etki ise göz kuruluğu idi. Ayrıca MTHFR C677T gen polimorfizmi ile Iso yan etkileri karşılaştırıldığında mutasyonu olan grup ile mutasyon olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Deri frajilitesinde ve vasküler proliferasyonda artış nedeni ile tedavi esnasında piyojenik granüloma benzeri lezyonlar görülebilmektedir. Türel ve arkadaşları 17 yaşlarında erkek hastada tedavinin ikinci ayında yüzde gelişen piyojenik granüloma olgusu bildirmişlerdir (165). Bizim çalışmamızda Iso tedavisi alan hastaların sadece ikisinde piyojenik granüloma rastlanmıştır.

Lee Iso ve tetrasiklin kullanımı ile 14 yaşındaki bir erkek hastada üç hafta sonra, Roytman ve arkadaşları ise 16 yaşındaki kız çocuğunda iki ay sonra psödötümör serebri meydana gelmiştir (166, 167). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada hiçbir hastada psödötümör serebri gelişmemiş.

Ayrıca başağrısı gelişen hastalarına ise doz azaltılması ve önerilen parasetamol ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ile şikayetlerinde düzelme izlenmiş (75). Bizim çalışmamızda Iso tedavisi alan hastaların %22.5'inde başağrısı semptomu gözlenmiştir. Fakat sadece 2 kişiden nöroloji konsültasyonu istenmiştir. Konsültasyon sonrası hastaların hiçbirinde psödötümör serebriye rastlanılmamıştır. Sadece tanı netleşene kadar tedaviye ara verilmiştir.

Iso yüksek doz ve uzun süreli kullanımı hiperosteozeis, spinal ligamentlerde kalsifikasyon ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur (168). Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 19 olan 21 akne hastasına altı ay süresince 120 mg/kg kümülatif doz Iso uygulanmış ve kemik mineral yoğunluğunda azalma bildirilmemiştir (169). Iso'nun belli bir dozdan sonra bazı iskelet sistemi yan etkilerine neden olabileceği iddia edildiğinden, Yazıcı ve arkadaşları ikinci kür tedavilerde dikkatli olunması gerektiğini bildirmektedir (170, 171). Iso'nun laboratuvar hayvanlarında epifizlerde erken kapanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar büyüme döneminde Iso önermemektedirler (172). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada kemik dansitometre ölçümü yapılmamış; fakat kas enzim düzeyleri normal gelmiş ve hastaların halsizlik ve miyalji şikayetleri semptomatik tedavi ile gerilemiştir (75). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sistemik Iso'nun kas gücünü etkilemediği ortaya konulmuştur. Çalışmamızda % 40,8 hastada kemik ağrıları yan etkisi tespit edilmiştir.

Iso tedavisi sırasında saç dökülmesi görülebilmektedir. Tedavi sonlandığında bu yan etkilerin kaybolduğu bildirilmektedir (173). Çalışmamızda 23 (%32,4) hastada saç dökülmesi yakınması kaydedildi.

Bazı hastalarda tırnaklarda incelmeye, yumuşaklık, kırılma, paronişi benzeri değişiklikler ve unguis inkarnatus gibi değişiklikler meydana gelebilmektedir. Nadiren çok sayıda tırnak etkilenebilir ve tedavinin sonlandırılması gerekebilir. Ayrıca tedaviyle tırnaklardaki iyileşme yavaş seyirlidir (5, 151). Yapılan çalışmalarda tırnak bozukluklarının görülme sıklığı azdır (% 4,25) (75). Biz tırnak bulgusuna 13 (% 18) hastamızda rastladık.

MTHFR C677T gen polimorfizmi ile Iso yan etkileri karşılaştırıldığında mutasyonu olan grup ile mutasyon olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

MTHFR C677T polimorfizminin sıklığı etnik ve bölgesel farklılıklar gösterir. Türk popülasyonunda da bu anlamda yapılmış çalışmalar mevcuttur. 1684 hasta üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışma MTHFR C677T polimorfizm sıklığı % 54, 222 hastada yapılan başka bir çalışmada ise % 46, 164 hastanın alındığı başka bir çalışmada ise % 54.3 olarak bulunmuştur (112, 115, 116). Ayrıca ilimizde prostat kanserli ve sağlıklı bireylerin karşılaştırıldıkları başka bir araştırmada C677T tek nükleotit polimorfizmini temsil eden genotip yüzdeleri hasta grupta % 40'ında CT (heterozigot mutant); sağlıklı bireylerde ise %35'inde CT olarak bulunmuştur (139). Yaptığımız çalışmada AV 'si olan hasta grubunda MTHFR gen polimorfizmi heterozigot olanlar %37, homozigot olanlar % 9,6 idi. AV'si olmayan kontrol grubunda heterozigot mutasyon % 52, homozigot olanlar ise %10,7 olarak bulunmuştur.

Birçok çalışmada MTHFR C677T mutasyonun serum folat seviyesini düşürdüğü belirtilmektedir (17, 18). Ayrıca bazı çalışmalarda MTHFR C677T mutasyonu ile B12 eksikliği arasında ilişki bulunmaktadır (18-20). Çalışmamızda hasta grubunu mutant ve normal gen diye ayırdığımızda her iki grupta da B12 seviyesi 3. ayda anlamlı bir şekilde azalırken. B12 seviyesi 6. ayda ise artmakta idi ( $p:<0.05$ ). Ancak gen mutasyonu olan grup ile olmayan grup arasında B12 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AV pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Adolesanların %83-95'inde görülmektedir. Orta ve şiddetli akne sistemik Iso sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok yan etkisinin yanı sıra hastalarda folik asit ve B12 düzeylerinde düşüklüğe sebep olabildiği bilinmektedir. MTHFR C677T polimorfizmi toplumda sıktır. B12 ve folik asit düşüklüğüne yol açabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda hasta grubunu mutant ve normal gen diye ayırdığımızda her iki grupta da B12 seviyesi 3.ayda anlamlı bir şekilde azalırken, B12 seviyesi 6. ayda ise artmakta idi. Folik asit 3. ayda anlamlı olarak artmış ancak 6. ayda anlamlı olarak azalmıştı. MTHFR C677T polimorfizminin de folik asit ve B12 seviyelerini düşürmediği ortaya konulmuştur. MTHFR C677T polimorfizminin AV klinik şiddetini etkilemediği ve Iso tedavisine yanıtta değişikliğe yol açmadığı ortaya konmuştur. Bu konuda daha geniş hasta serileriyle yapılmış B12 ve folik asit yanı sıra homosistein düzeylerinin de araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Hatay'ın Dört Yol ilçesi Karakese Beldesi'nde doğdum. İlkokulu 1991-1995 yılları arasında Karakese İlköğretim Okulu'nda okudum. Orta okul ve lise eğitimimi Dört Yol'da Süleyman Demirel Anadolu Lisesi'nde 1996-2002 yılları arasında aldım. 2002 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. Bir yıl İngilizce hazırlık ve 6 yıl Tıp eğitimi alarak 2009 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası Hatay Hassa Merkez Sağlık Ocağı'na mecburi hizmet göreviyle atandım. 2009 Eylül ayında göreve başladım. Mecburi hizmet süremi doldurarak 2011'in Şubat ayında istifa ettim. 2011 Eylül TUS Sınavı'yla Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji asistanlığını kazandım. 2015'te Dr. İsmail Dikey'le evlendim. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaktayım.



## 8. KAYNAKLAR

1. Javanbakht A, Pour H, Tarrahic M. Effects of oral isotretinoin on serum folic acid levels. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2012;11(9):e23-4.
2. Jasim ZF, McKenna KE. Vitamin B12 and folate deficiency anaemia associated with isotretinoin treatment for acne. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:599.
3. AM Acar, Günaştı S, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. *Dermatoloji*. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 1189-1216.
4. Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Pediatric Drugs*. 2003;5(5):301-13.
5. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 150-7.
6. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2000;4(3):66-70.
7. Lee JW, Yoo K, Park K, Han T, Li K, Seo S, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(6):1369-75.
8. Karadag Ayse Serap, Tural Emre, Ertugrul Derun Taner, Okhan AK. Effect of isotretinoin treatment on plasma holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels: non-controlled study. *International journal of dermatology*. 2011;50(12):1564-9.
9. Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S, Michas T, Tsakiris S. Elevated plasma homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne. *International journal of dermatology*. 2001;40(1):33-6.
10. Kapulu N, Öztürkcan S, Uyanık Bs, Ermertcan At, Şahin MT. İzotretinoin Kullanan Akne Vulgarisli Hastalarda Plazma Homosistein, Vitamin B-12 ve Folik Asit Düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2004;14(3):132-5.
11. Kapulu N, Öztürkcan S, Uyanık BS, Ermertcan AT, Şahin MT. İzotretinoin Kullanan Akne Vulgarisli Hastalarda Plazma Homosistein, Vitamin B-12 ve Folik Asit Düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2004;14(3):132-5.
12. Polat M, Lenk N, Bİngöl S, Öztaş P, İlhan MN, Artüz F, et al. Plasma homocysteine level is elevated in patients on isotretinoin therapy for cystic acne: A prospective controlled study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2008;19(4):229-32.

13. Kamal M, Polat M. Effect of different doses of isotretinoin treatment on the levels of serum homocysteine, vitamin B 12 and folic acid in patients with acne vulgaris: A prospective controlled study. *vascular diseases*. 2015;9:12.
14. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *ASH Education Program Book*. 2003;2003(1):62-81.
15. Bagley PJ, Selhub J. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(22):13217-20.
16. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Molecular genetics and metabolism*. 1998;64(3):169-72.
17. Li W-X, Dai S-X, Zheng J-J, Liu J-Q, Huang J-F. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. *Nutrients*. 2015;7(8):6670-87.
18. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C→T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60(6):618-26.
19. Shiran A, Remer E, Asmer I, Karkabi B, Zittan E, Cassel A, et al. Association of Vitamin B12 Deficiency with Homozygosity of the TT MTHFR C677T Genotype, Hyperhomocysteinemia, and Endothelial Cell Dysfunction. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2015;17(5):288-92.
20. Cunha AL, Hirata MH, Kim CA, Guerra-Shinohara EM, Nonoyama K, Hirata RD. Metabolic effects of C677T and A1298C mutations at the MTHFR gene in Brazilian children with neural tube defects. *Clinica chimica acta*. 2002;318(1):139-43.
21. Zangllein AL, Thioboutat DM. Akne Vulgaris. In: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. New York;Elsivier; 2008. p. 495-516.
22. Goulden V, Stables G, Cunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(4):577-80.
23. Wolff K GL, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Seventh Edition. Two volumes. Year 2008. ISBN 978-0-07-146690-5.
24. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004;35:207-11.
25. Zangllein AL GE, Thioboutat DM, Strauss JS. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest B, Paller A, Leffell D.

Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York;Mc Graw-Hill; 2008; 690-703.

26. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Experimental dermatology*. 2009;18(10):821-32.

27. Downing DT SM, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:221-5.

28. Auffret N, editor [What's new concerning the pathophysiology of acne?]. *Annales de dermatologie et de venereologie*; 2003.

29. Bläuer M, Vaalasti A, Pauli S-L, Ylikomi T, Joensuu T, Tuohimaa P. Location of androgen receptor in human skin. *Journal of investigative dermatology*. 1991;97(2):264-8.

30. Choudhry R, Hodgins M, Van der Kwast T, Brinkmann A, Boersma W. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *Journal of Endocrinology*. 1992;133(3):467-NP.

31. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptors. *Journal of investigative dermatology*. 1993;100(5):663-6.

32. Randall VA, Ebling F. Is the metabolism of testosterone to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone required for androgen action in the skin? *British Journal of Dermatology*. 1982;107(s23):47-53.

33. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):360-6.

34. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):419-28.

35. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology*. 1975;65(4):382-4.

36. Till A, Goulden V, Cunliffe W, Holland K. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *British journal of dermatology*. 2000;142(5):885-92.

37. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5(4):316-23.

38. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;121(1):20-7.
39. Tan H-H. Antibacterial therapy for acne. *American journal of clinical dermatology*. 2003;4(5):307-14.
40. Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *Journal of investigative dermatology*. 1998;110(4):410-5.
41. Holland K, Holland D, Cunliffe W, Cutcliffe A. Detection of *Propionibacterium acnes* polypeptides which have stimulated an immune response in acne patients but not in normal individuals. *Experimental dermatology*. 1993;2(1):12-6.
42. Ashbee H, Muir S, Cunliffe W, Ingham E. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 1997;136(5):730-3.
43. Jappe U, Ingham E, Henwood J, Holland K. *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne; *P. acnes* has T-cell mitogenic activity. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(2):202-9.
44. Danby FW. Nutrition and acne. *Clinics in dermatology*. 2010;28(6):598-604.
45. Gökalp H, Bulur I, Gürer M. Decreased vitamin B12 and folic Acid concentrations in acne patients after isotretinoin therapy: a controlled study. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(6):630.
46. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(10):7148-53.
47. Cotterill J, Cunliffe W. Suicide in dermatological patients. *British Journal of Dermatology*. 1997;137(2):246-50.
48. Gupta M, Gupta A. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1998;139:846-50.
49. Lasek RJ, Chren M-M. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Archives of Dermatology*. 1998;134(4):454-8.
50. Strauss J, Thiboutot D. Diseases of the sebaceous glands. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* New York: Mc Graw-Hill. 1999:769-84.
51. Cunliffe WJ, Holland D, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):367-74.

52. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W. *Dermatology*. 2. baskı. Berlin, Springer; 2000.
53. Group W, Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016.
54. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin research and technology*. 2012;18(1):1-14.
55. Roodsari M, Akbari M, Sarrafi-rad N, Saeedi M, Gheisari M, Kavand S. The effect of isotretinoin treatment on plasma homocysteine levels in acne vulgaris. *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35(6):624-6.
56. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Archives of dermatology*. 2006;142(8):1016-22.
57. Hanson N, Leachman S, editors. *Safety issues in isotretinoin therapy. Seminars in cutaneous medicine and surgery*; 2001: WB Saunders.
58. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology*. 2002;204(3):232-5.
59. Ataseven A, Öztürk P, Dilek N. Akne Vulgaris Tedavisi İçin İso­tretinoin Alan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Dermatology*. 2013;7(3).
60. Korkmaz S, Fıçıcıoğlu S, Pişkin S. Aknede Laboratuvar Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatology Special Topics*. 2015;8(3):65-9.
61. Webster GF. Acne vulgaris. *Br Med J* 2002; 325: 475-478.
62. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(5):S31-S41.
63. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(3):S200-S10.
64. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clinics in dermatology*. 2004;22(5):398-407.
65. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Archives of Family Medicine*. 2000;9(2):179.
66. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose*. 2004;3(4):220-9.

67. Charnock C, Brudeli B, Klaveness J. Evaluation of the antibacterial efficacy of diesters of azelaic acid. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2004;21(5):589-96.
68. Bernstein J, Shalita A. Effects of topical erythromycin on aerobic and anaerobic surface flora. *Acta dermato-venereologica*. 1979;60(6):537-9.
69. Swanson JK. Antibiotic resistance of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *Dermatology Nursing*. 2003;15(4):359.
70. Mills O, Vowels B, Leyden J, Berger R, Cardin C, Berge C, et al. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical 2% erythromycin (Em) therapy versus its vehicle gel. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996;4(106):949.
71. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2006;4(4):293-300.
72. Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Sen BB, Balta S, Cakar M, et al. Nutritional anemia in reproductive age women with postadolescent acne. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2013;32(3):200-3.
73. Ebling FJG, CWDotsgICR, Burton JL, Burns DA, Breatnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998: 1927-84. .
74. Atakan N, Karaduman A. Retinoidler. *Ilaç ve Tedavi Dergisi* 1992; 4: 7-12
75. Çıkım AÇ, Seyhan M. Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoinin Etkinliği ve Yan Etkileri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2008;42(2).
76. Kapulu N, Eemertcan AT, Şahin MT, İnanır I, Öztürkcan S. Postadolesan aknenin akne spektrumu içindeki yeri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;4(1):5-8.
77. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney International Supplement*. 1996(57).
78. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(10):2181-9.
79. Goyette P, Summer J, Milos R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation. *Nat Genet*. 1994;7(2):195-200.
80. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. 2002.

81. Candito M, Magnaldo S, Bayle J, Dor J-F, Gillet Y, Bongain A, et al. Clinical B12 deficiency in one case of recurrent spontaneous pregnancy loss. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2003;41(8):1026-7.
82. Hübner U, Alwan A, Jouma M, Tabbaa M, Schorr H, Herrmann W. Low serum vitamin B12 is associated with recurrent pregnancy loss in Syrian women. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(9):1265-9.
83. Şen S, Durat G, Atasoy I. Vitamin B 12 ve Folik Asit Eksikliğinin Psikiyatrik ve Nörolojik Bozukluklarla İlişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009;7(1):31-6.
84. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;55(1):131-8.
85. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and Neurologic Disease. *Arch Neurol*, 2000; 57:1422-1428.
86. Girelli D, Friso S, Trabetti E, Olivieri O, Russo C, Pessotto R, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic-environmental interaction. *Blood*. 1998;91(11):4158-63.
87. Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *British Journal of Nutrition*. 2001;85(2):S109.
88. Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R, Sachdeva MP, Trivedi SS, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among north Indian women. *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(5):549-54.
89. Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2000;22(3):133-43.
90. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst (e) inemia. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(1):24.
91. Güzelcan Y, van Loon P. Vitamin B12 status in patients of Turkish and Dutch descent with depression: a comparative cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8(1):18-22.
92. Gospe SM, Gietzen DW, Summers PJ, Lunetta JM, Miller JW, Selhub J, et al. Behavioral and neurochemical changes in folate-deficient mice. *Physiology & behavior*. 1995;58(5):935-41.

93. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. The Cochrane Library. 2008.
94. Benoist B. Impact of folate deficiency on health. World Health Organization (Facsimile). 1998.
95. Homberger A, Linnebank M, Winter C, Willenbring H, Marquardt T, Harms E, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European Journal of Human Genetics*. 2000;8(9):725-9.
96. Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Journal of nephrology*. 1999;13(1):20-33.
97. Goyette P, Rozen R. The thermolabile variant 677C [arrow right] T can further reduce activity when expressed in CIS with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase. *Human mutation*. 2000;16(2):132.
98. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*. 1998;9(8):652-6.
99. Botto LD, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *American journal of epidemiology*. 2000;151(9):862-77.
100. Tonetti C, Burtscher A, Bories D, Tulliez M, Zittoun J. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in four siblings: A clinical, biochemical, and molecular study of the family. *American journal of medical genetics*. 2000;91(5):363-7.
101. Martínez-Frías M. The biochemical structure and function of methylenetetrahydrofolate reductase provide the rationale to interpret the epidemiological results on the risk for infants with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008;146(11):1477-82.
102. Stenson PD BE, Howells K, Phillips AD, Mort M, Cooper DN. The human gene mutation database: providing a comprehensive central mutation database for molecular diagnostics and personalized genomics. *Hum Genomics* 2009;4:69–72.
103. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *American journal of human genetics*. 1995;56(5):1052.
104. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, et al. Thermolabile variant of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *The Lancet*. 1997;349(9065):1591-3.



105. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction a case-control study. *Circulation*. 1996;94(8):1812-4.
106. Shpichinetsky V, Raz I, Friedlander Y, Goldschmidt N, Wexler ID, Ben-Yehuda A, et al. The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *The Journal of nutrition*. 2000;130(10):2493-7.
107. Rady PL, Tying SK, Hudnall SD, Vargas T, Kellner LH, Nitowsky H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): the incidence of mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish population. *American journal of medical genetics*. 1999;86(4):380-4.
108. Schneider JA, Rees DC, Liu Y-T, Clegg JB. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *American journal of human genetics*. 1998;62(5):1258.
109. Sell SM, Lugemwa PR. Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Genetic testing*. 1999;3(3):287-9.
110. Demuth K, Moatti N, Hanon O, Benoit MO, Safar M, Girerd X. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(12):1838-43.
111. Daly SF, Molloy AM, Mills JL, Conley M, Kirke PN, Weir DG, et al. The influence of 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999;106(11):1214-8.
112. Sacchi E, Tagliabue L, Duca F, Mannucci P. High frequency of the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in Northern Italy. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(2):963-4.
113. Kluijtmans L, Van den Heuvel L, Boers G, Frosst P, Stevens E, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *American journal of human genetics*. 1996;58(1):35.
114. İzmirli M, Ecevit H, Göğebakan B, İnci M, Alptekin D. Hatay ili'nde MTHFR C677T tek nükleotit polimorfizmi ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2014;5(19).

115. Uğuz N, Erden G, Güngör O, Bal C, Yıldırımkaya M. MTHFR geninde C677T ve/veya A1298C polimorfizmi tespit edilen bireylerde bu polimorfizm sıklıklarının incelenmesi. *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi*. 2012;3(4).
116. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell biochemistry and function*. 2005;23(1):51-4.
117. Lievers KJ, Boers GH, Verhoef P, Heijer M, Kluijtmans LA, Put NM, et al. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. *Journal of molecular medicine*. 2001;79(9):522-8.
118. Wada Y, Narisawa K, Arakawa T. Infantile type of homocystinuria with 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. 1978;9:140-6.
119. Prasad AN, Rupa CA, Prasad C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy. *Brain and Development*. 2011;33(9):758-69.
120. Özer I, Özçetin M, Karaer H, Kurt SG, Şahin Ş. Retrospective approach to methylenetetrahydrofolate reductase mutations in children. *Pediatric neurology*. 2011;45(1):34-8.
121. van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(5):1044-51.
122. Dean JC, Moore SJ, Osborne A, Howe J, Turnpenny PD. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clinical genetics*. 1999;56(3):216-20.
123. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *American journal of medical genetics*. 2000;96(6):762-4.
124. Morita H, Kurihara H, Tsubaki S-i, Sugiyama T, Hamada C, Kurihara Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(9):1465-9.
125. Donnelly JG, Rock GA. Genetic determinants of heritable venous thrombosis: genotyping methods for factor V LEIDEN A1691G, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, prothrombin G20210A mutation, and algorithms for venous thrombosis investigations. *Clinical biochemistry*. 1999;32(3):223-8.

126. Liew S-C, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European journal of medical genetics*. 2015;58(1):1-10.
127. Kang S-S, Wong P, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *American journal of human genetics*. 1991;48(3):536.
128. Crott JW, Mashiyama ST, Ames BN, Fenech M. The effect of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on chromosome damage in human lymphocytes in vitro. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001;10(10):1089-96.
129. Güneş HV(Editor). *Moleküler Hücre Biyolojisi*. 1nci Baskı EKK, 2003:223-224.
130. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(22):12810-5.
131. Piyathilake C, Macaluso M, Johannig G, Whiteside M, Heimbürger D, Giuliano A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Anticancer research*. 1999;20(3A):1751-7.
132. Stanton KG, McCann VJ, Vasikaran SD, Burke V, Taylor RR, Van Bockxmeer FM. Homocysteine, folate, methylene tetrahydrofolate reductase genotype and vascular morbidity in diabetic subjects. *Clinical Science*. 2002;102(6):631-7.
133. Sibani S CB, O'ferrall E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat*, 2000;15: 280-287.
134. Szezeklik A, Sanak M, Jankowski M, Dropinski J, Czachor R, Musiał J, et al. Mutation A1298C of methylenetetrahydrofolate reductase: Risk for early coronary disease not associated with hyperhomocysteinemia. *American journal of medical genetics*. 2001;101(1):36-9.
135. Dekou V, Whincup P, Papacosta O, Ebrahim S, Lennon L, Ueland P, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis*. 2001;154(3):659-66.
136. Peng F, Labelle LA, Rainey B-J, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *International journal of molecular medicine*. 2001;8(5):509-11.

137. Kim Y-I. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutrition reviews*. 2000;58(7):205-9.
138. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 1988;16(3):1215.
139. Izmirli M, Inandiklioglu N, Abat D, Alptekin D, Demirhan O, Tansug Z, et al. MTHFR gene polymorphisms in bladder cancer in the Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(7):1833-5.
140. Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *Journal of dermatological treatment*. 2001;12(1):9-12.
141. Tallab T, Joharji H, Jazei M, Bahamdan K, Ibrahim K, Karkashan E. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West African journal of medicine*. 2005;23(4):273-5.
142. Barth J, Macdonald-Hull S, Mark J, Jones R, Cunliffe W. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *British Journal of Dermatology*. 1993;129(6):704-7.
143. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australasian Journal of Dermatology*. 2010;51(4):248-53.
144. Uçak H, Akkurt ZM, Uçmak D, Sula B, Arıca M. Akneli hastalarda sistemik isotretinoin tedavisinin laboratuvar değişkenleri üzerine etkisi ve literatürün gözden geçirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(3).
145. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *Journal of dermatological treatment*. 2006;17(4):214-6.
146. De Marchi MÂ, Maranhão RC, Brandizzi LIV, Souza DR. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Archives of dermatological research*. 2006;297(9):403-8.
147. 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. *Annals of internal medicine*. 2002;136(8):582-9.
148. Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-chol(1)esterol. *International journal of dermatology*. 1997;36(11):859-62.

149. Bickers DR, Saurat J-H. Isotretinoin: A state-of-the-art conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(5):S125-S8.
150. Armaly Z, Haj S, Bowirrat A, Alhaj M, Jabbour A, Fahoum Y, et al. Acute kidney injury following isotretinoin treatment. *The American journal of case reports*. 2013;14:554.
151. Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *Journal of Dermatological Treatment*. 2013;24(2):139-40.
152. Schmutz J, Barbaud A, Trechot P, editors. Thrombocytosis induced by low-dose isotretinoin (Roaccutane (R)). *Annales de dermatologie et de vénéréologie*; 2002.
153. Jansen T, Altmeyer P. Thrombocytosis induced by low-dose isotretinoin. *International journal of dermatology*. 2000;39(12):956-7.
154. Bruno N, Beacham B, Burnett J. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis*. 1984;33(5):484-6, 9.
155. Johnson TM, Rapini RP. Isotretinoin-induced thrombocytopenia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987;17(5):838-9.
156. Aourousseau M, Levacher S, Beneton C, Blaise M, Pourriat J. [Transient dysfibrinogenemia and thrombocytopenia associated with recurrent acute pancreatitis in the course of isotretinoin therapy]. *La Revue de medecine interne/fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 1994;16(8):622-5.
157. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(11):1622-4.
158. Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
159. Yeşilova Y, Turan E, Şavik E, Sezen H. Sistemik isotretinoin tedavisi alan orta ve şiddetli form akne vulgarisli hastalarda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2014;11(2).
160. Erdem T KA, Özdemir fi, Akdeniz N, fihan F, Atasoy M: Nodüler ve nodülökistik aknede izotretinoin. *T Klin Dermatol* 1999;9:75-8.
161. Odom RB JW, Berger TG: *Andrews' diseases of the skin: Clinical Dermatology* 9'uncu baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 284-306.
162. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Archives of dermatological research*. 2007;299(10):467-73.

163. Erkin K, Dayanir V, Özkan SB, Şendur N, Şavk E. Oral İzotretinoin Sağaltımının Oküler Yüzey Üzerindeki Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2001;11(4):201-6.
164. Erkin E GK, Kayıkçıoğlu Ö, Öztürkcan S, Güler C: Akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik izotretinoinin oküler yan etkileri. *Türkderm* 1999;33:149-52. .
165. Türel A, Öztürkcan S, Şahin M, Türkdogan P. A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(5):609-11.
166. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis*. 1995;55(3):165-8.
167. Roytman M, Frumkin A, Bohn T. Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis*. 1988;42(5):399-400.
168. Sinclair W, Jordaan HF: Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J* 2005;95:881-92.
169. Anli Erdoğan BŞ, Yüksel D, Aktan Ş, Ergin Ş, Kirac F. The effects of isotretinoin treatment on bone mineral density in patients with nodulocystic acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20(8):1006-7.
170. Milstone LM, Insogna KL, Leachman SA. Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(1):181.
171. Yazıcı AC IN, Üstünsoy D, İkizoğlu G, Taflıdelen B: İzotretinoin tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin kısa ve uzun dönem sonuçları. *Türkderm* 2006;40:101-4. .
172. Goodman G. Managing acne vulgaris effectively. *Australian family physician*. 2006;35(9):705.
173. Karadag AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin Kullanan 150 Akne Vulgaris Hastasında Yan Etkilerin Değerlendirilmesi/Evaluation of Side Effects of Isotretinoin in 150 Patients with Acne Vulgaris. *Turkderm*. 2011;45(1):37.
174. Yıldızgören M, Rifaioğlu E, Demirkapı M, Ekiz T, Micooğulları A, Şen T, et al. Isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris: does it impact muscle strength, fatigue, and endurance? *Cutis*. 2015;96(1):33.