

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI DOZLARDA İZOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN
SERUM HOMOSİSTEİN, B12 VİTAMİNİ, VE FOLİK
ASİT DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MUHAMMAD KAMAL**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUHTEREM POLAT**

**ANKARA
EYLÜL 2014**

İÇİNDEKİLER

İçindekiler

.....
i

Tablolar Dizini

.....
iv

Şekiller Dizini

.....
v

Kısaltmalar ve Simgeler

.....
vi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

.....
1

2.GENEL BİLGİLER

.....
3

2.1. Epidemiyoloji

.....
3

2.2. Etyoloji ve Patogenez

.....
3

2.2.1. Aşırı sebum üretimi	
.....	
4	
2.2.2. Folliküler hiperkeratinizasyon	
.....	
7	
2.2.3. Bakteriyel proliferasyon	
.....	
8	
2.2.4. İnflamasyon ve immün yanıt	
.....	
9	
2.2.5. Akne de rol oynayan diğer faktörler	
.....	
10	
2.3. Klinik Özellikler	
.....	
12	
2.4. Derecelendirme	
.....	
15	
2.5. Diğer Akne Tipleri	
.....	
15	
2.5.1. Akne konglobata	
.....	
15	
2.5.2. Akne fulminans	
.....	
15	

2.5.3. Neonatal akne	
.....	
16	
2.5.4. İnfantil akne	
.....	
16	
2.5.5. SAPHO sendromu	
.....	
17	
2.5.6. PAPA sendromu	
.....	
17	
2.5.7. Apert sendromu	
.....	
17	
2.5.8. Akne mekanika	
.....	
18	
2.5.9. Akne ekskoriye	
.....	
18	
2.5.10. Mesleki akne	
.....	
18	
2.5.11. Tropikal akne	
.....	
18	
2.6. Laboratuvar Bulguları	
.....	
19	

2.7. Ayırıcı Tanı

.....
19

2.8. Histopatoloji

.....
20

2.9. Komplikasyonlar

.....
21

2.10. Tedavi

.....
21

2.10.1. Topikal tedavi

.....
22

2.10.2. Sistemik tedavi

.....
27

2.11. Homosistein (Hcy)

.....
34

2.11.1. Hcy metabolizması

.....
34

2.11.2. Hiperhomosisteinemi nedenleri

.....
36

2.11.3. Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki fizyopatolojik mekanizmaları

.....
38

2.11.4. Hiperhomosisteinemi tedavisine ilişkin yaklaşımlar

.....
39

2.12. Vitamin B12

.....
39

2.12.1. Tedavi

.....
41

2.13.Folik Asit

.....
41

2.13.1. Tedavi

.....
42

3. GEREÇ VE YÖNTEM

.....
43

3.1. Denek seçimi

.....
43

3.2. Kullanılan yöntemler

.....
43

3.2.1 Serum örneklerinin değerlendirilmesi

.....
45

3.3. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

.....
45

4.BULGULAR

.....
47

5. TARTIŞMA

.....
62

6. SONUÇLAR

.....
70

7. KAYNAKLAR

.....
72

8. ÖZET

.....
84

9. SUMMARY

.....
85

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kontrol ve Çalışma Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

47

Tablo 2. Kontrol Grubu ile Çalışma Grubunun Tedavi Verilmeden Önceki Laboratuvar Ölçümleri

48

Tablo 3. Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Olguların Demografik Özellikleri

49

Tablo 4. Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

50

Tablo 5. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubunun Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

52

Tablo 6. İso Dozları ve Tüm Çalışma Grubu İçerisinde Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümlerindeki Değişim ile Yaş Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

53

Tablo 7. İso Dozları ve Tüm Çalışma Grubu İçerisinde Tedavi Öncesine Göre

Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümlerindeki Değişimlerin Cinsiyet Yönünden
İncelenmesi

.....
55

Tablo 8.Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi

Öncesi ve Sonrası Karaciğer Fonksiyon Testleri

.....
58

Tablo 9.Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi

ve Sonrası Lipid Profili

.....
60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Akne lezyonlarının gelişimi ve akne patogenezi

.....
4

Şekil 2.A) Kapalı komedon B) Açık komedon

.....
13

Şekil 3. Hcy transsülfürasyon ve remetilasyon metabolizasyon yolları

.....
35

Şekil 4. İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Hcy

Düzeyleri

.....
51

Şekil 5. 0.5 mg İso Alan Olgularda Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi ve

Sonrası

Hcy

Düzeyleri

.....
56

KISALTMALAR VE SİMGELER

AV	: Akne Vulgaris
İso	: İ isotretinoin
Hcy	: Homosistein
BHMT	: Betain homosistein metil transferaz
FHMT	: 5- metiltetrahidrofolat homosistein metil transferaz
P. acnes	: Propionibacterium acnes
DHEAS	:Dihidroepiandrosteron sülfat
S. epidermidis	: Staphylococcus epidermidis
M. furfur	: Malassezia furfur
LT-B4	: Lökotrien-B4

SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHT	: Dihidrotestesteron
IL-1 α	: İnterlökin-1 α
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
INF	: İnterferon
AB	: Antibiyotik
BPO	: Benzoil peroksit
SYA	: Serbest yağ asitleri
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
LH	: Lüteinizan hormon
FSH	: Follikül stimülan hormon
MTHFR	: N5–N10 metilentetrahidrofolat redüktaz
NO	: Nitrik oksit
İF	: İntrensek faktör
TC	: Transkobalaminler
HDL	: High density lipoprotein
LDL	: Low density lipoprotein
VLDL	: Very low density lipoprotein
TG	: Trigliserit
ALT	: Alanin aminotransferaz

AST	: Aspartat aminotransferaz
GGT	: Gama glutamil transferaz
ALP	: Alkalın fosfataz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris (AV) pilosebase ünıteyi etkileyen multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir deri hastalıdır. Akne hastaları dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %15-20'sini oluşturur (1). Sık görülmesi ve genellikle yüzde yerleşmesi nedeniyle aknenin tedavisi oldukça önem arz etmektedir.

AV etyopatogeneğinde rol alan dört ana unsur; sebum üretiminde artış, anormal folliküler keratinizasyon, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonunda artma ile inflamasyon ve immünedir (2,3). Patogeneğinde bu kadar çok faktör rol oynadığı için, tedavisinde de birçok topikal ve sistemik ilaç kullanılmaktadır (4). AV'te uygulanacak tedavi tutulan bölgeye, hastalığın şiddetine, tipine ve hastanın psikolojik durumuna göre değişmektedir. Hafif ve orta dereceli AV'te ilk tercih topikal tedavidir. Şiddetli formlarda ise sistemik tedavi ön plana çıkmaktadır (5).

İsotretinoin (iso) (13-cis retinoik asit) AV başta olmak üzere birçok dermatolojik hastalık tedavisinde kullanılan birinci jenerasyon sentetik vitamin A analogudur.İso topikal kullanılan ilaçlar ve oral antibiyotiklere (Ab) dirençli, sıkatris bırakma riski yüksek AV ve nodülökistik akneli hastalarda oldukça etkin bir tedavi seçeneğidir (6). Oral iso oldukça etkili bir ilaç olmasına rağmen birçok mukokutanöz ve sistemik yan etkilere sahiptir. İso kullanımına bağlı en sık mukokutanöz yan etkiler görülmesine rağmen göz, kulak, kardiyovasküler, solumun, gastrointestinal, sinir, kas-iskelet sistemi, hematolojik sistem üzerine de yan etkiler görülebilmektedir. Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür. İso'in klinik yan etkilerinin yanı sıra kan lipid profili üzerine de olumsuz yan etkileri olabilmektedir. İlaç kolesterol ve Trigliserit (TGS) yüksekliğine yol açabilir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar sistemik iso tedavisinin serum B12 vitamini, folik asit seviyesinde azalma, hcy düzeyinde artışa neden olabileceğini göstermektedir (7,8,9).

Bu çalışmada orta ve ağır AV'li hastalarda farklı dozlarda sistemik iso tedavisinin hcy, B12 vitamini ve folik asitin serum seviyeleri üzerine etkisi araştırılmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER :

AV, komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skatris şeklinde polimorfik lezyonlar gösteren, pilosebace ünitenin kronik, iltihabi bir hastalığıdır. Daha çok kozmetik şikâyetlere neden olduğu düşünülmesine rağmen, etkilenen kişilerde ciddi psikolojik ve sosyal sıkıntılara neden olabilmektedir. Bu nedenle AV, birçok otör tarafından tedavi edilmesi gereken önemli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Günümüzde birçok sistemik ve topikal ilaca rağmen, AV tedavisinde hâlâ birçok zorluklar yaşanmaktadır. Mevcut sistemik ve topikal ilaçlar ciddi yan etkilere neden olmaktadır (2,10).

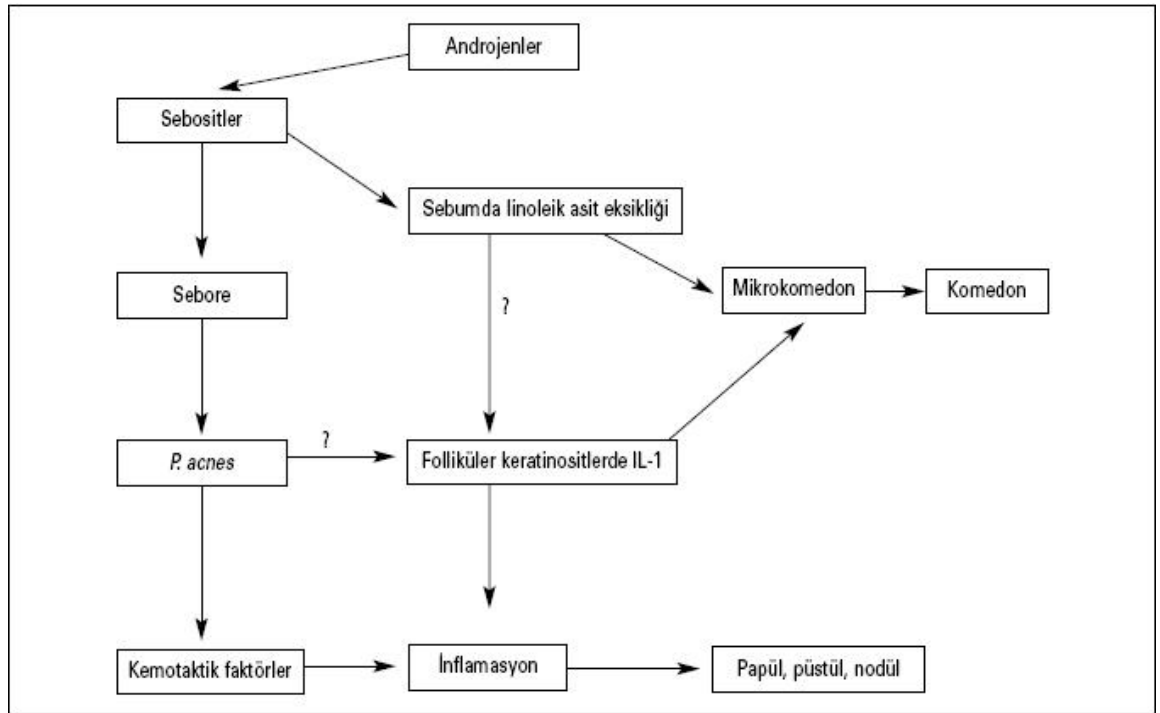
2.1.Epidemiyoloji:

ABD’de her yıl yaklaşık 40-50 milyon kişi AV tanısı almaktadır. Sıklığı 12-24 yaşları arasındaki, genç popülasyonda yaklaşık %85, tüm yaş grupları için ise yaklaşık %15 kadardır (1). En sık ergenlik döneminde görülür, ancak kadınların %12’sinde, erkeklerin ise %3’ünde 4. dekada kadar devam ettiği düşünülmektedir. Her iki cinste de eşit oranda görülmesine rağmen ciddi seyirli formları erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Ayrıca beyaz ırkta, siyah ırka göre daha şiddetli seyreder (11).

2.2.Etyoloji ve Patogenezi:

AV'nin nedeni günümüzde tam bilinmemekle beraber multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır. AV lezyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülen faktörler dört grupta toplanabilir:

1. Sebum salınımında artış,
2. Duktal hiperkornifikasyon,
3. Folliküldeki *P. acnes* kolonizasyonu,
4. İnflamasyon ve immün yanıt (2,12) (şekil 1).



Şekil 1. Akne lezyonlarının gelişimi ve akne patogenezi (12)

2.2.1. Sebace Bezlerin Hiperplazisive Sebum Üretiminde Artış

AV patogeneğinde en önemli bölge pilosebace ünitedir. Pilosebace ünite, bir kıl follikülü ve ona açılan sebace bezden oluşur. Sebace bezler, yüzün orta bölgesi, göğüs ve sırtta daha yoğun olmak üzere, ayak tabanı ve avuç içi dışında tüm vücutta bulunur (2,13). Sebace glandlardaki sebositlerden salgılanan sebum, skualen, sterol esterleri, kolesterol, polar lipid ve TG'lerden oluşmuştur. Akneli hastalarda skualen, sterol esterleri ve bazı yağ asitleri yüksek düzeyde, yine bir yağ asidi olan linoleik asit ise düşük düzeyde bulunmuştur (2). Sebumdaki linoleik asit eksikliği, epitelde bariyer bozukluğuna, dolayısıyla aşırı sebum sekresyonuna ve keratin tıkaçta yapışkan görünümün ortaya çıkmasına neden olur (2,14). Aşırı sebum üretimi çoğu zaman, aknenin şiddetiyle orantılıdır. Akneli hastada sebace follikülün genişliği ve sebace bezlerdeki lobüllerin sayısı artmıştır (2,15).

Gonadal ve adrenal kaynaklı seks hormonlarına bağımlı olan sebace aktivite, üç temel mekanizma ile sebum üretimine yol açar:

- a) Artmış androjen üretimi,
- b) Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yetersizliği sonucu oluşan serbest androjen artışı,
- c) Hedef dokudaki 5- α redüktaz aktivitesinde veya intrasellüler reseptörlerin hormona bağlanma kapasitesinde artış (2,8,15).

Gonadal ve adrenal kaynaklı androjenlerin, sebosit farklılaşmasında geç dönemde etkili olduğu düşünülmektedir (16,17). Androjenler, sekonder seks karakterlerini stimüle eden steroid yapıda olan bir grup hormondur; her iki cinsten sebum sekresyonunun başlaması ve devamından sorumludurlar. Androjen

reseptörleri, sebase bezin bazal membranı ve kıl kökü dış kılıf keratinositlerinde intrasellüler alanda bulunur. Sebase bezler dihidroepiandrosteronu (DHEA), en potent androjen olan dihidrotestesteron (DHT)’a çevirmek için gerekli olan 3- β hidroksisteroid dehidrogenaz, 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5- α redüktazenzimlerinin hepsine sahiptir. Akneli kişilerin derilerinde testesteronun DHT’a dönüşmesi,normal deriye göre 30 kat daha fazladır (9,10,13).

AV’li erkeklerin plazma testesteron düzeylerinde artış olmadığına dair genel bir kanı vardır. Fakat şiddetli akne formları olan erkeklerde yapılan çalışmalarda, serum östradiol, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17-hidroksi progesteron düzeylerinde yükseklik ve SHBG seviyesinde azalma tespit edilmiştir (10). AV’li kadınlarda durum daha karışıktır; östrojen, androjenlerin aksine sebase glandların hem boyutlarını hem sekresyonlarını azaltır (8,10). Androjenlerin artışı kadınlarda akne, androjenetik alopesi ve hirsutismus oluşumunda ya da hastalıkların şiddetinin artışında etyolojik faktör olarak rol oynar. Progesteron ise androjenik etkiyle aknede alevlenmeye neden olur. Postadolesan dönemde ortaya çıkan veya tedaviye dirençli aknesi olan kadın hastalarda serumda testesteron ve prolaktin gibi hormonların arttığı gösterilmiştir (16).

Tüm bu bulgulara rağmen AV’de, lezyonların asimetrik dağılımı ve tüm sebase folliküllerin etkilenmemesi, durumun androjen seviyesinden çok hedef organın aşırı cevabından kaynaklandığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda akne yerleşim bölgelerindeki sebase bezlerde 5- α redüktaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (2,18).

Puberte sırasında gelişen akne ise serum androjenlerinin arttığına dair objektif bulgular mevcut olmadığından pubertal akneli hastalarda rutin endokrinolojik araştırma gerekli görülmemektedir (9,16).

2.2.2.Foliküler Hiperkeratinizasyon

Pilosebaze ünite çok katlı yassı epitel ile döşeli infundibulum adı verilen bölge ile deri yüzeyine açılır. Aynı epidermiste olduğu gibi follikülü oluşturan hücreler de yenilenip sebum ile birlikte atılır. Akne oluşumunda ilk olay, follikül kanalının akroinfundubulumundaki keratinositlerde proliferasyon ve adezyon artışıdır (2,3). Normal bir follikülde keratinositler lümene tek tek hücreler halinde dökülür ve sonra atılır. Akne, monoklonal antikor Ki67'nin follikül kanalındaki keratinositlerin hücre nükleuslarına bağlanmasıyla, komedonal folliküllerdeki keratinositlerin çok daha hızlı çoğaldıkları gösterilmiştir (8,19). Aknesi olan kişilerdeki keratinositler, daha yüksek miktarda keratin 6 ve 16 içerir (1).

Akne hastalarında duktusta hiperkornifikasyon ve follikül hücrelerinde hiperproliferasyon ve bu hücrelerin anormal yapışıklığı nedeniyle hipodeskuamasyon mevcuttur (2,12). Follikül kanalının üst kısmındaki tıkanma sonucunda sebum alt kısımda birikir ve aknenin öncü lezyonları olan mikrokomedonlar meydana gelir. Komodojenezis, korneositlerin anormal deskuamasyonla sebase follikülde birikmesiyle oluşur. Zamanla follikül, yağ, bakteri ve hücre artıkları ile dolar, açık ve kapalı komedonlar belirginleşir. Bozulmuş keratinizasyon follikül kanalının geçirgenliğini artırır, bu da *P. acnes* ve inflamatuvar mediyatörlerin geçişini

kolaylaştırır. *P. acnes* kolonizasyonu da olursa inflamatuvar lezyon belirir (2,19).

Şekil 1’de AV gelişimi gösterilmiştir.

2.2.3 Bakteriyel Proliferasyon

Akne etyopatogenezinde, deri florasında bulunan *P. acnes*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) ve *M.furfur*(*M. furfur*) gibi komensalmikroorganizmalar suçlansa da, akne infeksiyöz bir hastalık değildir. Akneli hastaların deri yüzeyinden ve follikül kanallarında bu üç major mikroorganizma dışında *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium avidum* ve *Pityrosporum orbicular* ’ye de rastlanmıştır (2,8).

S. epidermidis ve *M. furfur* follikülün daha çok yüzeye yakın bölümünde bulunurlar ve patolojik önem taşımazlar. Follikülde en çok, anaerobik ve hareketsiz bir mikroorganizma olan *P. acnes* bulunur. *P. acnes* infeksiyöz olmamakla birlikte hastalığın inflamatuvar sürecini başlatan en önemli etkendir (19,20). Derideki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti genelde korele değildir. Floradaki *P. acnes* miktarı ergenlikten önce yok denecek kadar azdır. Artmış korneosit proliferasyonu ve infundibuler kanalda aşırı sebum birikimi *P. acnes* üremesi için ideal ortam oluşturur.

Pilosebace kanalda kolonizasyon ile komedon oluşumu ilişkilidir. *P. acnes* bir dizi kemotaktik faktör, proinflamatuvar madde ve enzimatik faktörler üreterek aknenin inflamatuvar fazını başlatır (4).

P. acnes’in ürettiği lipaz ile sebumdaki TG’ler, serbest yağ asitleri’ne (SYA) parçalanır. SYA komedojeniktir, keratinizasyon bozukluğuna neden olurlar ve

nötrofiller için kemotaktiktirler. *P. acnes* ayrıca düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler, fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz ve lesitinaz gibi proteolitik enzimler, histamin, porfirin, İnterlökin -1 α (IL-1 α) ve Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörler salgılar (3,8,19).

Bozulmuş keratinizasyon ve aşırı sebum üretimi ile artan follikül içi basıncı, nötrofillerden salınan lizozomal hidrolazlar ve *P. acnes*'ten salınan enzimler ile follikül duvarı parçalanır. Ayrıca *P. acnes*'in ürettiği ısı şok proteinleri hipoksi yaparak lokal inflamasyona ve komedon oluşumuna katkıda bulunur. Sonuç olarak *P. acnes*, hem doğrudan hem de dolaylı yolla akne oluşumunda önemli rol oynar (3,19).

2.2.4 İnflamasyon ve İmmün Yanıt

Aknede immünolojik mekanizma, patolojik olayı başlatan bir faktör olmayıp, genellikle diğer faktörlere ikincil olarak oluşur. *P. acnes*'in ürettiği lipazın etkisiyle oluşan SYA keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofil kemotaksisine neden olur.

Nötrofillerden ve *P. acnes*'ten salınan enzimler ile komedonal follikül duvarında masif rüptür gelişir. Komedonal içerik dermise yayıldığında *P. acnes*'in hücre zarındaki karbonhidratlara karşı antikor oluşarak, kompleman aracılı inflamasyon başlar (21). Komplemanın litik etkisi ve elastaz ile pilosebace follikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanır. Sonuçta papül, püstül veya abseler oluşur. Nötrofillerin başlattığı inflamasyon serbest radikaller ve follikül kanalındaki keratinositlerden salınan IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α , Lökotrien-b4(LT-B4) gibi sitokinlerle devam eder. AV'de en önemli sitokin IL-1 α 'dir (14). Ancak aknede temel

olarak kompleman aracılı hücrel immüitenin rol oynadığı düşünölmektedir (12,19,22).

2.2.5. Aknede rol oynayan diğör faktörler

2.2.5.1. Diyet:

Genel kanının aksine diyetin patogeneizde rölünün olmadığídüşünölmektedir. Ancak bazı yazarlar çikolata, kuruyemiş, kola, kızartma, iyot, B1 ve B6 vitaminlerini suçlamaktadırlar (23).

2.2.5.2. Stres:

Aknesi olan hastalar genellikle psikolojik strese sahiptir. İnvitro ortamda stres sırasında üretilen substans-P'nin sebase bezlerin sitoplazmik organellerinde değışikliğe neden olarak germinatif hücreleri uyardığı ve sebum vakuollerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Substans-P sebase bezlerin hem çoğalmasını, hem de farklılaşmasını artırır (1). Ayrıca stres, glukokortikoid düzeylerinde artış sonucu anabolizan etkiyle de akneye neden olur (2).

2.2.5.3. Genetik yapı:

Akne “multifaktoriyel (polijenik)” kalıtmılı bir hastalıktır (11,24). Akneye yatkın ailelerde akne sıklığı ve şiddetinin yüksek olduğı bilinmektedir. Çoğı akneli hastada serum androjen seviyesi normal olduğı için, genetik olarak androjen

reseptörü veya 5 α -redüktaz enziminin miktar veya aktivitesindeki değişikliğin akneye neden olduğu düşünölmektedir (1).

Günümüzdeki moleküler biyolojik çalışmalar X kromozomunun q11-q12parçalarının androjen reseptoru genini taşıdığını ve bu genin aktivasyonunun yaşa, cinse ve genetik özelliklere bağlı olarak değiştğini göstermiştir.

2.2.5.4. Sigara

Klinik deneyimler sigara içme ile akne arasında bir ilişkinin varlığınıdüşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada aknenin sigara içenlerde beklenenden daha az olduğu bulunmuş ve bu etki nikotinin antiinflamatuvar etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Sigara içeriğinde yüksek oranda araşidonik asit ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar bulunmaktadır. Bu maddeler araşidonik asit sentezini stimüle eden fosfolipaz A2 inflamatuvar yolunu indükler (25). Diğer taraftan toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir araştırmada akne sıklığı ve şiddeti ile günlük sigara sayısı arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır (26).

2.2.5.5. Premenstruel Alevlenme

Akneli kadın hastaların %70'inde premenstruel dönemde, sebase follikül epitelindeki hidrasyon değişiklikleri sonucunda follikülün tıkandığı ve bu sebeple akneiform lezyonlarda artış olduğu bildirilmektedir (2).

2.2.5.6. Ultraviyole Radyasyon

Hastalar ve hekimler, doğal güneş ışığının çoğu kez akneye iyi geldiğini iddia etseler de bunun bilimsel bir dayanağı yoktur. Hatta ultraviyole radyasyon sebumun komedojenik etkisini arttırmaktadır (2).

2.2.5.7. Terleme

Terleme ile akne lezyonlarının arttığı görülür. Bu olaydan folliküler kanalın su içeriğinin artması sonucu oluşan tıkanma sorumlu tutulmaktadır (2).

2.2.5.8. Meslek

Meslekleri gereği, aromatik hidrokarbonlar, mineral yağlar, petrol ürünleri, katran, bitkisel yağlar gibi akne oluşumuna yol açan şimik maddelerle temas halinde olanlarda, akne lezyonları artmaktadır (2).

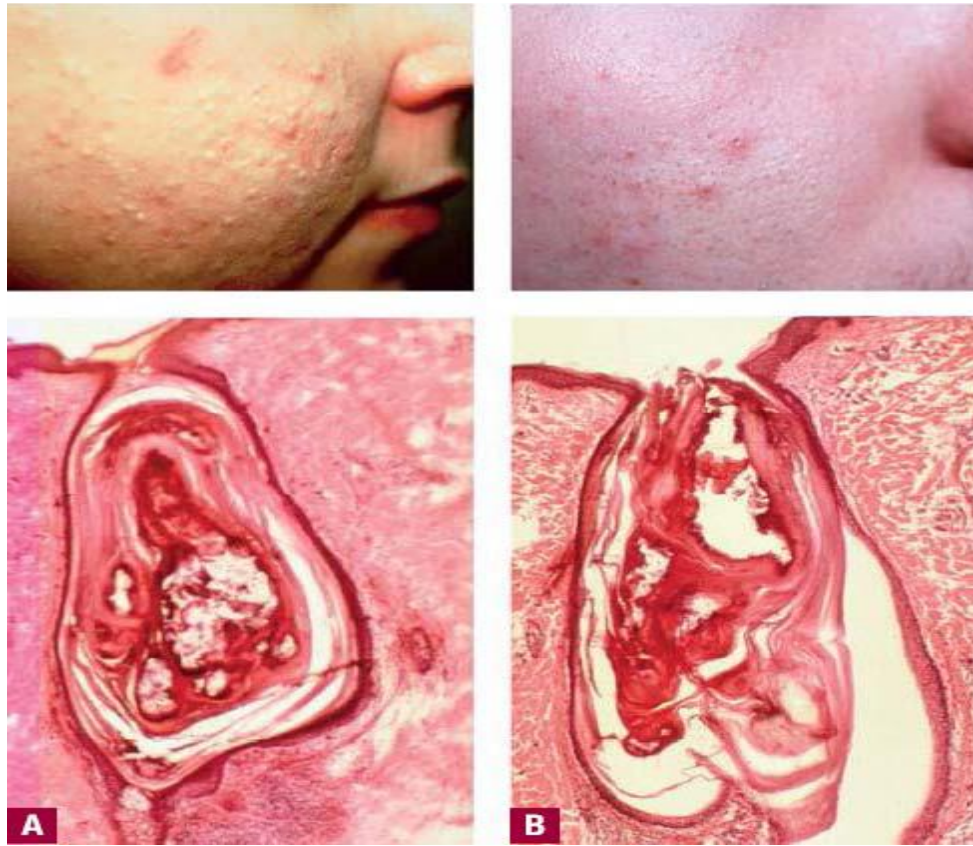
2.2.5.9. İlaçlar ve kozmetikler

Komedojenik kozmetik ürünler, klor, katran, petrol, siklik hidrokarbon yapılı halojenler, kortikosteroid, potasyum iyodür ve izoniazid gibi ilaçlar follikül reaktivitesinde artmaya neden olurlar. Komedon gözlenmeden, aniden inflamatuvar lezyonlar gelişir ve bunlar monomorf olup genellikle püstül şeklindedir (2,3,13).

2.3. Klinik Özellikler

AV, en çok yüze, daha az oranda da sırtta ve göğüse yerleşen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Gövdeye yerleşen lezyonlar orta hatta yakın

olma eğilimindedir. AV lezyonları polimorfizm gösterir. Görünüme hâkim olan lezyonun tipine göre komedonlu-komedonsuz, inflamatuvar-noninflamatuvar (inflamasyonlu inflamasyonsuz) diye adlandırılabilirdi gibi lezyonların sayı ve şiddetine göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli AV gibi tanımlamalar kullanılabilmektedir. Hatta tedaviye verdiği yanıtla göre, tedaviye iyi yanıt veren veya tedaviye dirençli gibi ayrımlar da yapılabilmektedir (2,4,27). AV'in noninflamatuvar lezyonları, mikrokomedonlardan gelişen açık ve kapalı komedonlardır (Şekil 2).



Şekil 2. A) Kapalı komedon B) Açık komedon (2)

Mikrokomedonlar, pilosebase duktal hiperkornifikasyonun klinik prezentasyonudur ve AV'in erken gelişen öncü lezyonları olarak kabul edilir. Mikrokomedon gelişimi engellendiğinde AV'in oluşumunun engellendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (22). Kapalı komedonlar, 1-2 mm çapında, soluk, sert papüllerdir, orifisleri yoktur, inflamasyonlu lezyonların potansiyel öncülleri kabul edilirler (19). Açık komedonlar ise daha çok burun ve çene üzerinde yerleşmişlerdir, follikül orifisleri dilatedir ve melanin pigmenti nedeniyle siyah renkte görünürler (13,22). İnflamatuvar lezyonlar, komedonun dermise açılmasıyla oluşurlar. Dermiste şiddetli inflamatuvar reaksiyon, klinik olarak eritemli küçük bir papülden, püstüllere ve büyük nodüllere kadar değişik şekillerin oluşmasıyla sonuçlanır (13).

AV'de gerçek kist nadirdir. Geçmişte büyük nodüllerle seyreden akne “nodülökistik akne” diye adlandırılmıştır; bugün bunun yerine “nodüler akne” tabiri daha çok tercih edilmektedir. Nodüller derin dermiste yerleşir, palpasyonla ağrılıdır ve dışarıdan bakıldığında sınırları çok net seçilemeyen eritemli kabarıklık olarak izlenir (27). AV'de atrofik ve hipertrofik skar oluşumu görülebilir. Karakteristik akne skarının dış yüzeydeki açıklığı dardır ancak incelerek derine uzanır. Bu tür skarlar “buz sarkıtı” şeklinde diye tanımlanır. Daha seyrek olarak sırt ve omuzlarda hipertrofik skarlar da görülebilmektedir (28). AV'in tanısı genellikle kolaydır. Hastanın yaşı, komedonların varlığı, lezyonların yerleşim yeri kolaylıkla tanıya götürür (2,8).

2.4. Derecelendirme

Akne hastasında uygulanması gereken en uygun tedavi biçimini belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek için hastanın akne lezyonlarının objektif ve doğru bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Esas olarak akneyi lezyonların sayısına ve şiddetine göre değerlendiren iki farklı yaklaşım vardır. AV'i en basit derecelendirme yöntemi, Amerikan Dermatoloji Akademisi tarafından önerilen, inflamatuvar lezyonları hafif, orta ve ağır olarak sınıflayan yöntemdir. Bu yöntemde göre komedonal akne, sayısı ne kadar çok olursa olsun, hafif şiddettedir (12,29).

2.5. Diğer Akne Tipleri

2.5.1. Akne konglobata:

Coğunlukla erkeklerde, derin nodüller, birbiriyle bağlantılı sinuslar ve gruplaşmış komedonlar ve skarlarla karakterize çok şiddetli bir akne formudur. Genellikle gövde tutulumu görülür, fasiyal lezyonlar daha azdır. Bazen foliküler oklüzyon tetradın bir parçası olarak hidradenitis suppurativa, saçlı derinin disekan selülit ve pilonoidal sinüsle beraber görülebilir. Sistemik bulgular yoktur. Seyri kroniktir ve şiddetli skarlara, hatta bunlar üzerinden gelişecek deri malignansilerine neden olabilir. Tedavi zordur, oral iso birinci seçenektir, beraberinde sistemik ab ile akut alevlenmeyi önlemek için oral steroidler kullanılabilir (30,31).

2.5.2. Akne Fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da isimlendirilir. Sırt ve gövdede ani başlayan, inflamatuvar, yaygın, hassas lezyonlar hızlıca ülserleşir. Yüz genelde korunmuştur. Erkeklerde daha sık görülür. Ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, poliartralji, lökositoz gibi sistemik bulgular eşlik eder (3,18).

2.5.3. Neonatal akne:

Sağlıklı yenidoğanların %20'den fazlasında görülür. Erkek bebeklerde beş kat daha siktir. Genellikle iki haftalıkken ortaya çıkar ve çoğunlukla ucuncu ayda geriler. Burun, yanaklar ve alında minik beyazımsı sarı papüller, püstüller olabilir. Patogenezi halen tartışmalıdır, bazı otörler *Malassezia* türlerine karşı inflamatuvar bir yanıt olduğunu öne sürmüşler ve bu durumu “neonatal sefalik pustulozis” olarak yeniden adlandırmışlardır. Maternal androjenlerin de rolü üzerinde durulmaktadır.

Bu yaş grubunda papül ve püstüle neden olan diğer durumlarlaayrıca tanı yapılmalıdır. Hafif durumlarda tedaviye gerek olmadığı bebeğin ailesine anlatılmalıdır. Tedaviye gereksinim duyulduğunda topikal imidazoller kullanılabilir (30,32).

2.5.4. İnfantil Akne:

Erkeklerde daha siktir. Akne 3-12 aylıkken hatta 18-24aylıkken ortaya çıkabilir. Neonatal akneden farklı olarak komedonlar veskar gelişimi, nadiren nodül oluşumu söz konusudur. Patogenezinde androjen üretimi suçlanmaktadır. Hiperandrojenizmin diğer bulguları yoksa endokrinolojik incelemeye gerek yoktur.

Akneyle karışabilecek durumlar akılda tutulmalı ve ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tedavisinde benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler önerilir. Daha şiddetli olgularda oral eritromisin ve çok şiddetli durumlarda oral iso kullanılabilir (30,32).

2.5.5. SAPHO sendromu:

Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozeis ve osteitis bulgularını içeren bir sendromdur. Kronik rekürren multifokal osteomyelit, akut veya kronik steril artrit veya steril osteitis lezyonlarına bazen deri hastalıkları (akne/hidradenitis suppurativa/saçlı derinin disekan seluliti/ püstüler psoriazis/ palmoplantar püstülozis) eşlik eder. Nadiren aknefulminans tablosuyla kendini gösterir (30,33).

2.5.6. PAPA sendromu:

Otozomal geçişli otoinflamatuvar bir durumdur. Steril pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne konglobata ile karakterizedir. CD2 bağlayıcı protein 1 geninde mutasyon vardır (30,33).

2.5.7. Apert sendromu:

Diğer adıyla akrocefalosindaktili tip I, otozomaldominant geçişli, epifizleri ve sebase bezleri etkileyen bir durumdur.

Erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boy, kısa ve perdeli parmaklar ile akrocefali gelişir. Akne şiddetli, yaygın ve tedaviye dirençlidir. Sendromdan FGFR2

geninde mutasyonlar sorumludur. Tedavisinde genellikle oral iso kullanılması gerekir (30,33).

2.5.8. Akne mekanika:

Pilosebaze kanalın tekrarlayan mekanik ve friksiyonel tıkanmasına bağılı olarak gelişir. Kasklar, çene bantları, keman kullanımı örnek olarak sayılabilir (30,31).

2.5.9. Akne ekskoriye:

Genellikle genç kadınlarda görülür, komedonlar ve inflamatuvar papüllerin koparılması ekskoriyasyon ve skar oluşmasına neden olur. Anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozuklukları eşlik edebilir. Bu hastalarda psikiyatrik konsultasyon ve bazen sistemik akne tedavisi kullanmak gerekebilir (30,31).

2.5.10. Mesleki akne:

Çalışma koşullarında petrol ürünleri, yağlar, aromatic hidrokarbon ve katran gibi folikülleri tıkayan maddelere maruz kalanlarda görülür. Kozmetik ve pomad aknede olduğu gibi komedonlar ön plandadır (30).

2.5.11. Tropikal Akne

Sıcak ve nemli iklimlerde görülen sırt, kalça ve bacaklarda nodül, kist ve püstüler lezyonlarla seyreden akne tipidir (3,18).

2.6. Laboratuvar Bulguları

AV'de laboratuvar bulguları, hiperandrojenizmi olan olgular ve şiddetli akne formları dışında, önemli değildir. Şiddetli akne formlarında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, proteinüri, lökositoz, lösemik reaksiyon ve anemi görülür (2,13). Etkili tedavilere rağmen tekrarlayan AV'i olan bir kadın hastada, adet düzensizliği, hirsutismus, erkek tipi alopesi, akantozis nigrikans, trunkal obesite ve libido artışı da mevcutsa mutlaka over veya adrenal tümörleri, polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi ve inkomplet enzim eksikliği araştırılmalıdır. Ayrıca hastanın ekzojen androjen, gonodotropin, glukokortikoid ve adrenokortikotropik hormon alıp almadığı sorgulanmalıdır (3,34).

2.7. Ayırıcı Tanı:

A. Pilosebace üniteyi etkilemeyen papülopüstüler lezyonlar:

1. İnfeksiyöz hastalıklar: Akneiform sifiliz, deri tüberkülozu vederin mikozlar
2. İnflamatuvar hastalıklar: Sarkoidoz, lupus eritematozus, pilotrofik lenfoma ve tuberoskleroz

B. Pilosebace üniteyi etkileyen ancak akne ile direkt ilişkili olmayan hastalıklar

1. İzole komedonal lezyonlar: Milia, nevus komedenikus, FavreRacoucht hastalığı, familial akantolitik diskeratozis komedenikus, seconder sifiliz ve sistemik lupus miliaris.

2. Papüler lezyonlar: Sarkoidoz, tuberkuloid rozosea, dermodijitozis, milier tuberkulid, anjiofibroma, milier osteoma, benin piler tümör, erken başlangıçlı sebace hiperplazi, eruptif vellus kıl kisti ve FACE sendromu.

3. Papülopüstüler lezyonlar:

İnfeksiyöz Folikülitler: Pitriosisporium foliküliti, çok sayıda mikroorganizmanın neden olduğu basit folikülit ve Gram (-) bakterilerin neden olduğu folikülit. Bunlar pilosebace foliküllerin komedonsuz inflamasyonudur.

İnfeksiyöz olmayan folikülitler: Fibrotik folikülit (aknekeloidalis), lenfositik nekrotik folikülit (akne nekrotika), dissemine verekürrent infundibulo-folikülit, eozinofilik folikülit (Ofuji foliküliti) venotrofik folikülit, pseudofolikülit, rozosea, dermodijitozis, perioral dermatit, pilotropik lenfoma, notrofik dermatozlar, sırtta infundibulofolikülit ve yüzde dissemine milier lupus (akne agminata)

4. Nodüler lezyonlar: Sebositomatozis, rozosea fulminans (fasyal piyoderma) ve akne inversa (hidradenitis suppurativa).

5. Diğerleri: Nekrotik akne miliaris, nekrotik akne varioliformis ve akne skrofulozorum (2).

2.8. Histopatoloji

Aknenin elemanter lezyonu komedondur. Komedon, ince bir duvara ve az sayıda sebace hücreye sahiptir. Komedon içinde, keratinöz materyal, lamellar ve konsantrik bir şekilde bulunur. Lipid boyaları ile keratinin lipid içeriği gösterilebilir. Enine kesitlerde, keratinöz materyalin kıl gibi yapıların çevresinde lamellar halkalar

şeklinde bulunduğu görülür. Açık komedonlarda folliküler orifisler genişken, kapalı komedonlarda dardır (2,27).

2.9. Komplikasyonlar

Orta ve daha sık olarak şiddetli akne olgularında skarlaşma olabilir. Aknede en sık görülen skar tipi atrofik skardır. Hipertrofik skarlaşma daha seyrek ve zamanla iyileşme eğilimindedir. Skarlar çoğunlukla sırt ve omuzlarda görülür. Ayrıca kapalı komedon izlemine veren küçük, yumuşak papüler skarlarda oluşabilmektedir. Yüzün solid ödemi, pyojenik granülom, nöroma oluşumu ve osteoma kutis gibi lokalize kalsifikasyonlar oldukça nadir görülen akne komplikasyonlarıdır. AV özellikle şiddetli olgularda depresyona kadar gidebilen psikososyal etkilere neden olabilmektedir (35,36,37,38).

2.10. Tedavi

AV’de tedavinin amacı hastalığın şiddetini ve süresini azaltarak, bu süreci en az fiziksel ve psikolojik hasarla atlatmaktır (2). Tedavi akne lezyonlarının tipine, şiddetine, tutulum yerine ve hastanın yanıtına göre seçilmeli, uzun süreli tedavi uygulanmalı ve iyileştikten sonra da idame tedavi ile devam edilmelidir. Bu nedenle her hastaya göre farklı tedavi yöntemleri tercih edilir. AV tedavisinde yaklaşım, etyopatogeneze rol alan dört ana unsurun azaltılmasına yönelik olmalıdır. Bunlar arasında keratolitik, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve sebum salgısını azaltan çok sayıda sistemik ve topikal ajan bulunmaktadır (4,27).

2.10.1. Topikal tedavi

Komedonal, orta ve hafif şiddetteki inflamatuvar akne de kullanılırlar. Hem etkileri, hem de yan etkileri sistemik tedavilerden azdır (39).

2.10.1.1 Lokal retinoidler:

Foliküldeki keratinositlerin farklılaşma ve çoğalma hızını düzenleyerek yeni mikrokomedonların oluşmasını önlerler ve komedoliz yaparlar (4,39). Ayrıca prostaglandin, LT, interferon (INF)- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve notrofil kemotaksisini önleyerek inflamasyonu baskırlar (4). Sonuçta hem inflamatuvar, hem de komedonal lezyonlara etkilidirler. Ayrıca antibiyotikler (AB) ile birlikte kullanıldıklarında penetrasyonlarını ve etkilerini arttırlar (1,39).

Genellikle etkin yanıt 6. haftada oluşur; en fazla 3-4 ay kullanılmalıdır. Klinik yeterli cevap elde edildikten sonra, yeni atakları önlemek için doz aralıkları uzatılarak bir süre daha devam edilir (4,39).

Tretinoin (all trans retinoik asit):

%0,025 konsantrasyon ile başlanır ve doz %0,05 veya %0,1'e yükseltilebilir. En fazla irritasyona neden olan topikal retinoiddir (1,39). Antiinflamatuvar etkisi yok veya çok azdır. Bu nedenle inflamatuvar lezyonlardan çok komedonal lezyonlara etkilidir (40).

Adapalen (sentetik naftoik asit):

Retinoik asit derivativesidir. (4) %0,1'lik formu vardır. 12 haftalık kullanımda etkinliği %0.025 tretinoine eşdeğerken, güvenilirliği ve tolerabilitesi çok daha yüksek bulunmuştur (1,40). Çünkü kısmi antiinflamatuvar etkinliği vardır steroidal ve Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında antiinflamatuvar etkisi artar (40). Ayrıca koyu derili kişilerde oluşan hiperpigmentasyonu azaltır (1).

İso (13-cis retinoik asit):

%0,05'lik formu vardır. Sebum üretimini azaltmaz. Etkileri tretinoine benzerdir, ancak daha az irritasyon yapar (4).

Tazaroten (asetil retinoik asit):

Deriden hızla emilerek aktif metabolite olan tazarotenik asite dönüşür (4). %0,05 ve 0,1'lik formları vardır. 0,1'lik tazaroten %0,1'lik tretinoine göre çok daha fazla etkilidir. Lokal irritasyon bulguları ise diğer formlardan daha azdır (40).

Retinaldehit:

A vitamini metabolizmasının ara metabolitidir. All transretinoik asite dönüşerek etki eder (41). İrritasyon etkisi azdır. Ayrıca invitro olarak P. acnes üremesini engellediği de gösterilmiştir (4).

Lokal retinoidlerin yan etkileri, eritem, irritasyon, kuruluk, kaşıntı ve fotosensitizasyondur. Ayrıca tedavinin başlangıç döneminde püstüler alevlenmeye neden olabilirler. Bu etkiler düşük dozda başlayıp, yavaşça dozun artırılması ve yanına bir nemlendirici veya güneş koruyucu eklenmesi ile önlenabilir. Ayrıca deri katlantılarına ve periorifisyel alanlara uygulanmaktan kaçınılmalıdır ve sistemik emilimi olabileceğinden gebelikte kullanılmamalıdır (1,39,40).

2.10.1.2. Benzoil peroksit (BPO):

%2.5, 5 ve 10'luk formları vardır. Hafif ve orta şiddetli akne de genellikle ilk tercihtir. Oksidasyon yaparak güçlü antimikrobiyal ve SYA oranını azaltarak zayıf antiinflamatuvar etki gösterir, ayrıca antikomedojenik dir (1,4,39,41). Antimikrobiyal etkisine karşı bugüne kadar direnç gösterilmemiştir. Ab'ler ile birlikte kullanımı hem direnci önler, hem de etkinliği ve toleransı arttırır (4,39). Ayrıca hiçbir topikal ab, BPO'ten daha etkili bulunmamıştır (4). Ab'den başka topikal retinoik asitlerle birlikte kullanıldığında oluşan etki, iki ilacın ayrı ayrı etkilerinden daha fazladır (39).

Yan etkileri, yanma hissi, eritem, hafif deskuamasyondur ve nadiren allerjik kontakt dermatite neden olur. Ayrıca kıyafetlerde renksolmasına da neden olabilir (39).

2.10.1.3. Azelaik asit:

Bir dikarboksilik asittir. Aerobik ve anaerobik bakterilere karşı bakteriyostatik etki gösterir, keratinizasyonu inhibe eder, antiinflamatuvar etkisi vardır. Aknenin hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlarına etkilidir. %15-20'lik krem formunda bulunur. Ülkemizde %20 krem ve %15 jel formu vardır. Yapılan çalışmalar komedonal ve inflamatuvar akne de azelaik asitin diğer topikal tedaviler kadar etkili olduğunu göstermektedir. Azelaik asite karşı bakteri direnci bildirilmemiştir (4,24).

2.10.1.4 Lokal ab :

Direkt *P. acnes* üzerine etki dışında, nötrofil kemotaksisini uyaran sebumdaki SYA oranını azaltarak, antiinflamatuvar etki de gösterirler (1,39,40). Komedolitik ve mikrokomedon oluşumunu önleme gibi etkileri ise yoktur. Hem invitro etkinlik hem de invivo direnç açısından çoktan aza doğru eritromisin, klindamisin, tetrasiklin şeklinde sıralanabilir . Etkinlik için en az 6-8 hafta, direnç gelişmesini önlemek için en fazla 12-18 hafta süreyle kullanılmalıdır. Tedaviye ara verilmesinden bir süre sonra tekrar ab tedavisi başlanacaksa, daha önce etkili olandan başlanmalıdır (4,39).

Eritromisin:

%1, 2 ve 4'luk formları vardır. Ribozomun 50S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller. Bakteriostatik, bazen de bakterisidal etki gösterir. Yüksek oranda ve geri dönüşümü olmayan direnç gelişimi gözlenebilir. (39)

Klindamisin:

%1'lik formları vardır. Etki şekli ve gücü benzerdir (42). Etkinliği 500mg/gun dozdaki oral tetrasikline eşdeğerdir (39). Nadir de olsapsödomembranoz enterokolit bildirilmiştir (4). Topikal retinoik asit veya %5 lik BPO ile birlikte verildiğinde etkinliğinde artış, irritasyonda ise azalma görülmüştür (1,39).

Tetrasiklin:

%3'luk formları vardır. Ribozomun 30S subünitine bağlanarak protein sentezini engeller. Bakteriostatik etkilidir (42). Fotosensivite etkisi belirgindir. Bu nedenle gündüz kullanılmamalıdır. Ayrıca sistemik Emilimi olabileceği için gebelikte tercih edilmemektedir. Yan etkileri, hepsi de lokal irritasyona neden olabilir ve sistemik ab'ler kadar ciddi olmasa da en az onlar kadar deri florasında değişiklik ve

direnceden olurlar. Bu nedenle BPO ve topikal retinoik asit ile kombinasyontedavileri önerilmektedir (1,4,39,40). Sekonder infeksiyoz dermatite deneden olabilirler. Ayrıca uzun süre topikal ab tedavisi sonrası dirençli S. epidermis suşları ile immunsuprese kişilerde merkezi sinir sistemi infeksiyonu veya endokardit geliştiği bildirilmiştir (43).

2.10.1.5. Sodyum sulfasetamid:

%10'luk formları vardır. Paraaminobenzoik asit ile kompetitif inhibisyon yaparak bakteristatik etki gösterir (40,42). Genellikle sulfur ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Diğer topikal ab'ler kadar etkili, ancak onlardan daha az irritasyona neden olduğu düşünülmektedir (40). Fotosensitizasyon özelliği yoktur, gündüz kullanılabilir. Literatürde sodyum sulfosetamide karşı direnç bildirilmemiştir (42). Yan etkilerinden en önemlisi hipersensitivitedir. Stevens-Johnsonsendromu, eksfoliyatif dermatit gibi ciddi reaksiyonlara neden olabilir (40).

2.10.1.6. Diğer lokal tedaviler

α hidroksi asit:

Korneositler arasındaki adezyonu azaltarak deskumasyona ve hücre döngüsünde artmaya neden olur. %6-15 konsantrasyonda kullanılır. Eritromisin ve BPO'nun etkinliğini artırır. Retinoidlerden daha iyi tolere edilir (40).

Salisilik asit:

Komedolitik, deskuamatif etkilidir. İnflamatuvar lezyonların iyileşmesini hızlandırır. %2, 5 ve 10'luk konsantrasyonlarda kullanılır. Tretinoinden daha az etkilidir, ancak retinoidlerden daha iyi tolere edilir (4,39).

Yan etkilerinden, en sık görüleni lokal irritasyondur. Ayrıca yüksek konsantrasyonda uzun süre kullanıldığında salisilat toksisitesi yapabilir (4).

2.10.2. Sistemik Tedaviler:

Aknenin papülopüstüler ve nodüler akne gibi orta ve şiddetli formlarında ise, oral ab ve hormonal ajanlar gibi sistemik ilaçlar tercih edilir.

2.10.2.1. Oral ab:

Sistemik ab kullanımının temel endikasyonu orta ve şiddetli inflamatuvar aknedir (4,22). Ab, inflamatuvar mediyatörleri sentezleyen *P. acnes*'in çoğalmasını süprese ederler; komedojenezisi tetikleyen perifoliküler lenfosit infiltrasyonunu önleyerek komedon oluşumunu azaltırlar. Tetrasiklin ve eritromisinin aynı zamanda antiinflamatuvar etkileri de vardır (22,44).

P. acnes, makrolidler, tetrasiklin, penisilin, klindamisin, aminoglikozidler, sefalosporinler, trimetoprim ve sülfonamidler gibi farklı sınıftan pek çok antibiyotiğe karşı duyarlıdır. Akne tedavisinde tercih edilen ab, tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, trimetoprim ve azitromisindir. Antibiyotiğin akne tedavisinde etkili olabilmesi için *P. acnes*'in proliferde olduğu pilosebase follikülün yağdan zengin

ortamına ulaşması gerekir (45). Penisilinler ve sefalosporinler hidrofilik olduklarından etkili değildir.

Klindamisin ve trimetoprim-sülfometaksazol toksik epidermal nekroliz ve psödomembranöz enterokolit gibi yan etkilerinden dolayı pek tercih edilmezler (3,4,22).

2.10.2.2. Hormonal tedavi:

Androjen hormonlar, akne patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (46). Hormonal tedavide amaç, kadın hastalarda androjenlerin sebace bezler üzerindeki etkilerini engelleyerek sebum üretimini baskılamaktır (22). Androjenlerin etkisini bloke etmenin birkaç yolu vardır. Birincisi, gonadlardaki ya da adrenal bezdeki testesteron üretimini azaltmak; ikincisi potent androjenlere çevrimi gerçekleştiren enzimlerin inhibisyonu; üçüncüsü androjen reseptörlerinin blokajı ve sonuncusu ise serbest ve dolaşan biyolojik olarak aktif androjenleri azaltmaktır. Bu amaçla, östrojenler, antiandrojenler (Siproteron asetat, spironolakton, flutamid), oral kontraseptifler, glukokortikoidler ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri kullanılır (2,3,5,13,17).

Östrojenler, gonadotropin salınımını azaltarak ve karaciğerde SHBG sentezini uyarak androjen seviyesini azaltır (2,4,5). Oral kontraseptifler, Lüteinizan hormon (LH) ve Follikül stimulan hormon (FSH)'yı inhibe ederek ovaryan androjen sentezini azaltır; SHBG sentezini de arttırarak serbest testesteron düzeyini düşürür (2,5).

Spironolakton, hem androjen reseptör blokeri hem de 5- α redüktaz inhibitörüdür (2,17). Siproteron asetat, progestasyonel bir antiandrojen olup androjen reseptör blokeridir (2,5). Glikokortikoidler, kortikosteroidler adrenal ve ovaryan androjenlerin supresyonunu sağlarlar (22). Flutamid, androjen reseptör blokeridir. Nafarelin, löprolid, buserelin gibi GnRH agonistleri ise hipofizden siklik LH ve FSH salınımını bloke ederek ovaryan androjen sentezini inhibe ederler (2,4).

2.10.2.3. İso (13-cis-retinoik asit)

İso, A vitamini türevi retinoidlerden biri olup orta ve şiddetli AV olgularında 20 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır ve akne patogenezindeki major etyolojik faktörlerin tümüne karşı etki gösterebilen tek tedavi ajanıdır. İso, sebum salınımını, komedon oluşumunu, deride p. Acnes kolonizasyonunu azaltması yanında özellikle antiinflamatuvar etkinlik de gösterdiği bilinmesine rağmen bu etkilerini hangi mekanizma veya mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiği net olarak bilinmemektedir (47,48,49).

İso(13-cis retinoik asit)'in, 1979'da Peck ve ark. tarafından özellikle şiddetli kistik aknede etkili olduğu gösterilmiştir. 1982'de FDA tarafından şiddetli nodüler akne için onay almıştır (50). O tarihten bu yana özellikle AV olmak üzere pek çok dermatolojik hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. İnflamatuvar akne tedavisinde de en etkin seçenektir. İso; topikal kullanılan ilaçlar ve oral ab'e dirençli, sikatris bırakma riski yüksek olan AV ve nodülökistik akneli hastalarda oldukça etkili bir sağaltım seçeneği olarak görülmektedir.(47,50)

2.10.2.3. 1. Farmakoloji

İso, oral alındıktan sonra yaklaşık % 25'i gastrointestinal kanaldan emilip karaciğere ulaşır ve burada retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturur. Bu kompleks kanda prealbumine, sebositlerde ise bağlayıcı proteinlere bağlanır ve hücre içinde hızlı bir şekilde all-trans retinoik asite dönüşür. Bu aktif metabolit, etkisini nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanıp sebositin gen ekspresyonunu etkileyerek gerçekleştirir (51,52). İso oral alımı takiben 2-4 saat içerisinde serum maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Serumdaki etkili esik konsantrasyona ise yaklaşık bir hafta içinde erismektedir. İlacın yarılanma ömrü 10-20 saat olup, metabolitlerinin ise 11-50 saattir. İso'inkandaki ana metabolitleri 4-hidroksi ve 4-oxo-İsodir. Metabolitler karaciğerde glikolizasyon sonucu metabolize edilerek safra ve idrarla atılır (53).

2.10.2.3.2. Etki Mekanizması

İso, şiddetli nodüler aknenin yanısıra topikal tedaviye yanıt vermeyen, fiziksel ve psikolojik skara neden olan orta ve şiddetli akne, geleneksel tedavilere dirençli inflamatuvar akne, tekrarlamaya yatkın kronik akne, şiddetli sebore, gram (-) follikülit tedavisinde de kullanılmaktadır (5,47,51). İso, sebosit çoğalmasını ve farklılaşmasını engelleyerek sebace bezin boyutunu azaltır, sebum üretiminde % 90 veya üzerinde azalma gerçekleştirir. Bundan dolayı da p. acnes çoğalmasını engeller. Folliküler keratinizasyonu normalleştirir ve yeni komedon oluşumunu engeller. Ayrıca

antiinflamatuvar etki de gösterir. Akne patogenezindeki tüm faktörler üzerine etkisi olan tek tedavi ajanıdır (47,51,52) .

2.10.2.3.3. Doz ve Kullanım

İso tedavisinin aknedeki dozu 0.1-2.0 mg/kg/gün arasında değişmesine rağmen yan etkilerin görülme sıklığı arttığı için 1.0 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda pek kullanılmamaktadır. İso tedavisine, ilk akne lezyonlarında görülebilecek alevlenmeyi engellemek için 0.5 mg/kg/gün dozuyla başlanması ve sonrasında dozun 1 mg/kg/güne çıkılması önerilmektedir. Biyoyararlanımı artırmak için günlük doz ikiye bölünerek ve yemekle birlikte alınmalıdır. Tedavi sonrası nüksleri önlemek için kümülatif dozun 120-150 mg/kg/güne ulaşması önemlidir (5,47,50,51). İso tedavisi ile inflamatuvar akne lezyonları komedonlara kıyasla daha hızlı düzelme gösterir. Püstüler lezyonlar en erken düzelen inflamatuvar lezyonlardır. Yüz ve kollardaki lezyonlar gövdeye kıyasla daha hızlı iyileşme göstermektedir. Tedavinin ilk ayında akne kliniğinde alevlenme görülebilmekte ve belirgin klinik düzelme tedavinin ikinci ayında olmaktadır (5).

Şiddetli alevlenme durumunda 4-6 hafta süreyle 0.5-1.0 mg/kg/gün dozunda oral prednizolon önerilmektedir (5,47,51). Son zamanlarda, standart iso tedavisi sonrası hızlı nüks gösteren aknede idameolarak ve hafif veya orta şiddette aknesi olanlarda düşük doz (mikrodoz) iso tedavisi gündeme gelmiştir. Bu tedavi protokolünde iso, 0.1-0.5 mg/kg/gün doz aralığında ayda 1 hafta, toplam 6 ay verilmektedir. Bu tedavi rejiminde başta mukokutanöz yan etkiler olmak üzere,

TGyüksekliği ve diğer yan etkiler daha düşük oranda izlenmektedir. Fakat en önemli dezavantajı ise tedavi sonrasında yüksek nüks oranlarının görülmesidir (51). İso tedavisi sonrası nüks ilk yılda sık görülürken, üç yıl sonrasında bu oran oldukça azalmaktadır (51). Geç başlangıçlı aknesi olan kadın hastalarda, polikistik over sendromu gibi endokrin bozukluğu olan bayan hastalarda ve gövdesinde akne lezyonu olanlarda nükse daha sık rastlanmaktadır (51,47). İso tedavisi sonrasında idame tedavi olarak topikal retinoidlerin kullanılmasının mikrokomedon oluşumunu engelleyerek nüksü azaltabileceği düşünülmektedir (51).

2.10.2.3.4. Yan Etkiler

İso'in yan etkileri A vitamini fazlalığında görülenlerle benzerdir. İso teratojeniktir ve tedavi sırasında başta deri ve mukozalarda olmak üzere, göz, kulak, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, sinir, kas ve iskelet sistemi, hematolojik sistem üzerine yan etkiler görülmektedir. Kan lipid profili üzerinde olumsuz etki göstermektedir (54,55). Ayrıca ilaca bağlı serum hcy düzeyinde yükselme de olabilmektedir (7-9).

Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Yan etkilerinin çoğu ilacın kesilmesini gerektirmez. Hastalarda doz ayarlaması ve/veya ek semptomatik tedavilerle yan etkiler tolere edilebilmektedir. Akut toksisitelerde esas olarak deri ve mukoz membranlar etkilenirken, kronik toksisitelerde özellikle iskelet sistemi etkilenir (47,51).

Keilit en sık görülen bulgu olup hastaların hemen hepsinde görülür. Yapılan çalışmalarda keilit görülme sıklığı yaklaşık %100 olarak bulunmuştur. Burun mukozasında kuruma burun kanamasına neden olabilir ve tedavi gören hastaların üçte ikisinde ortaya çıkar (56). İso ağız kuruluğu ve susuzluğa da neden olabilir (57). Yapılan bir çalışmada bu oran %6 olarak bulunmuştur (56). İso kullanan hastaların yarısından azında belirgin kserozis ve buna bağlı kaşıntı olabilir. Bu yan etki genellikle atopi öyküsü olan hastalarda görülür (58). İso kullanan hastaların yaklaşık üçte birinde konjunktivalarda belirgin kuruluk olabilir. İlaç diğer sebasöz bezlerde olduğu gibi meibomian bez sekresyonunda da azalmaya neden olabilir ve kuru gözle sonuçlanır. Kseroftalmi belirgin konjunktivit, keratit ve bazı vakalarda da korneal ülserasyona yol açabilir (59). İso kullanan hastaların %5'inin güneş ışığına artmış hassasiyet gösterebileceği saptanmıştır. Işığa hassasiyet maküler eriteme neden olup genellikle fasiyal dermatit şeklindedir (60). İso kullanan hastaların avuç içi ve ayak tabanlarında nadiren soyulma olabilir(61). İso tedavisi ile sık olmamakla birlikte baş ağrısı, yorgunluk ve letarji görülebilir. Baş ağrısı persistan hal alırsa ve bulantı, kusma, görmede bulanıklık gibi şikayetler de eşlik ediyorsa papil ödem ve psödotümör serebri yönünden uyarıcı olmalı ve tedavi hemen kesilmelidir (62). İso ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde myalji ve eklem ağrısı görülür. Kas ağrısı genellikle spor yapan ve fiziksel olarak aktif çalışan kişilerde ortaya çıkar (57,61,62). İso'ine bağlı psikiyatrik bozukluklar (depresyon, irritabilite, psikoz, intihar düşüncesi), nonspesifik gastrointestinal sistem bozuklukları, kardiyak bozukluklar, kulak ve labirente ait bozukluklar, enfeksiyonlar gibi nadir görülen yan

etkiler de bildirilmiştir (57,58,62). İso'ine bağlı doz ve tedavi süresiyle ilişkili olarak kemik toksisitesi ve hiperosteoze da bildirilmiş yan etkilerdendir. İso kullanan bazı hastalarda, hemorajik destrüktif deri lezyonları ve eşlik eden ateş, lökositoz, poliartralji ile karakterize bir tablo olan akne fulminans ortaya çıkabilir (63,64).

2.10.2.4. Diğer Tedaviler:

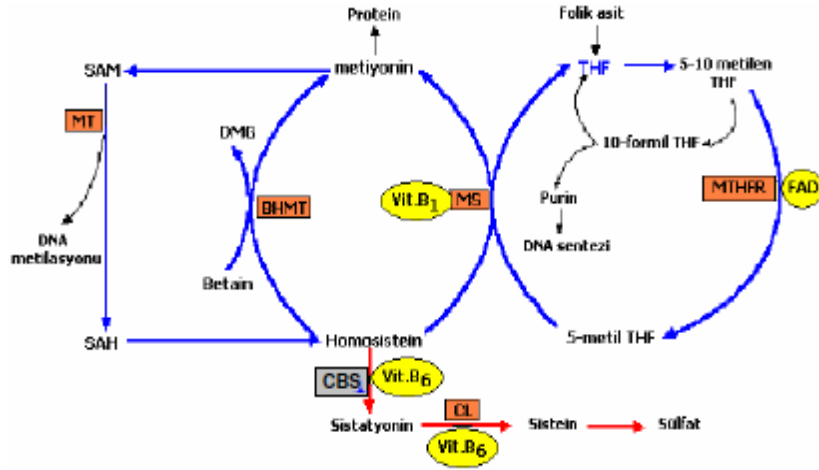
Akne tedavisinde yukarıdakilere ek olarak komedon ekstraksiyonu, kimyasal peeling, fototerapi gibi yöntemler; ibuprofen, oral glukokortikoidler ve çinko gibi antiinflatuvar ajanlar denenmiştir (4,8,48,49). Akne skarlarının tedavisinde ise intralezyonel kortikosteroid, lazer, dermabrazyon, skar eksizyonu, zimba greftler ve kollajen enjeksiyonu kullanılabilir (2,28).

2.11. Hcy

2.11.1. Hcy Metabolizması

Hcy; diyet proteini içinde bulunan metiyonin aminoasitinin derivasyonu ile oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Plazmada total hcy'in %70'i proteine bağlıdır. Dörtte biri birbiri ile bağ yapıp disülfid hcy olarak, geri kalanı da sistein-hcy veya hcy tiyolakton olarak bulunur (65,66,67).

Hcy remetilasyon ve transsülfirasyon yollarından biri ile metabolize olur. Protein alımının düştüğü durumlarda,remetilasyonun iki yolundan biriyle, hcy metiyonine metabolize olur (65). (Şekil 3)



Şekil 3. Hcy transsülfürasyon ve remetilasyon metabolizasyonyolları (65)

Karaciğerde hcy'in büyük kısmı, metil kaynağı olarak betaini kullanıp betain hcy metil transferaz (BHMT) enzimi aracılığıyla metiyonine metabolize edilir (68).

Diğer dokuların çoğu ise N5 metiltetrahidrofolatı metil kaynağı olarak kullanıp, 5- metiltetrahidrofolat hcy metil transferaz (FHMT) enzimi aracılığıyla hcy'i metiyonine metabolize eder (68,69). Bu metil kaynağının oluşumu da besinlerle alınan N5-N10 metilentetrahidrofolata bağlıdır. Ayrıca vitamin B12, fhmt enziminin temel kofaktörüdür (68). Metiyonin fazla olduğu durumlarda veya sistein sentezi gerektiği hallerde, hcy bu kez transsülfürasyon yoluna girer. Burada hcy serin ile birleşerek, vitamin B6'ya bağlı sistatyonin beta sentaz enzimi aracılığıyla sistatyonine dönüşür. Sistatyonin daha sonra sisteine hidrolize edilir. Sistein de ileri aşamada sülfata metabolize edilerek idrarla atılır. Plazma hcy düzeyindeki yükselmeler ya hcy metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik defektine ya da beslenme bozukluğuna bağlı olabilir. (68,69).

2.11.2. Hiperhomosisteinemi nedenleri:

2.11.2.1. Hcy metabolizmasındaki genetik bozukluklar:

-Sistatyonin beta-sentaz eksikliği: Bu enzim eksikliğinin homozigot formu konjenital homosistinüri olarak adlandırılan ağır hiperhomosisteineminin en sık karşılaşılan genetik nedenidir(70). Konjenital homosistinüri; otozomal resesif geçişli bir hastalık olup 1 / 200000 doğumda görülür. Bu hastalığın homozigot formunda hcy düzeyi 400 µmol/L'ye kadar çıkabilir. Klinik bulguları ektopik lens, iskelet bozukluğu, mental retardasyon, tromboembolizm ve ağır premature aterosklerozdur. Aterotrombotik komplikasyonlar sıklıkla genç yaşta ortaya çıkar ve ölümcüldür. Heterozigotlar da ise klinik bulgular daha az belirgindir (70).

-N5–N10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği : Ağır bir homosisteinemiye neden olur (71).

-FHMT defekti(71).

2.11.2.2. Beslenme Bozuklukları :

Vitamin B12, B6 ve folat eksikliği hiperhcyemili hastaların 2/3'ünde ilgili vitaminlerden bir veya daha fazlasının eksik olduğunu öne sürmüşlerdir (72).

2.11.2.3. Diğer Nedenler :

Kronik hastalıklar:

-Kronik böbrek yetersizliği;kreatinin artışının plazma hcy seviyelerini dört kat yükseltebildiği belirtilmektedir (73,74).

-Hipotiroidi: Birkaç çalışmada hipotiroidisi olan hastalarda hcy konsantrasyonunun arttığı ve bunun vasküler hastalık sıklığı ile ilişkili olduğu savunulmuştur (75,76).

-Kronik gastrit: Helikobakter pilori infeksiyonunda folat eksikliğine bağlı olarak hcy seviyelerinde yükselme bildirilmiştir (75).

-Pernisiyöz anemi: 404 hastanın katıldığı bir kobalamin eksikliği çalışmasında hastaların %96'sında serum hcy seviyeleri ortalamanın üç standart sapma üstünde bulunmuştur (76).

Bazı kanserler : Meme, over ve pankreas kanserlerinde, akut lenfoblastik lösemi de hcy seviyeleri yüksek bulunmuştur (77).

Bazı ilaçlar ve toksinler:

-İso, hcy düzeyinde artışa neden olabilir (7,8,9).

-Metotreksat, fenitoin, kolestipol ve niasin foat metabolizmasını etkileyerek hcy seviyelerini arttırır. Blankenhorn ve arkadaşları niasin ve kolestipol alan koroner hastalarına göre hcy sevilerini daha yüksek bulmuşlardır (78,79).

-Teofilin ve sigara: Piridoksal metabolizmasını antagonize ederek hcy yüksekliğine neden olur (78,80).

-Nitröz oksit: Vitamin B12 metabolizmasını bozarak hcy seviyesini arttırır.

-Bu ilaçların aksine tamoksifen ve penisilaminin hcy seviyelerini belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir (81).

Diğer hastalıklar (82)

- Ağır psoriasis
- Sistemik lupus eritematozus
- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek yetersizliği

2.11.3. Hiperhomosisteineminin aterosklerozdaki fizyopatolojik mekanizmaları

Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin endotel disfonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu olayın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hcy'in etkilerini oksidatif hasar oluşturarak yaptığı yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Hcy plazmaya katılınca hızla miks disülfid hcy ve hcy tiolaktone okside olur (47,83). Süperoksit ve hidrojen peroksitin içinde yer aldığı güçlü reaktif oksijen radikalleri bu oksidasyon sırasında üretilir ve bilhassa hidrojen peroksit hiperhomosisteineminin damar toksisitesinde rol oynar. Hcy'in faktör XII ve V'in aktivitelerini hızlandırıp protein C' nin aktivasyonunu baskılayarak endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirdiği bildirilmektedir(64,84). Aynı zamanda endotelde trombomodulin ve heparan sülfat yapımını baskılayarak, doku faktörünün salınımını da uyarabilmektedir. Tüm bu etkilerin trombin oluşumunu hızlandıran protrombotik bir ortam yarattığı malumdur. Endotel kökenli nitrik oksit (NO) üretimi de hcy'den ters yönde etkilenir. Normal endotel hücrelerinin hcy'in toksik etkilerini ortadan kaldırmak için hcy'i bağlayan NO saldıgı gösterilmiştir (49). NO'ın bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz

kalması sonucunda yeterli NO üretiminin sınırlandırılmasına kadar sürer. Çünkü hcy, endotelyal NO sentaz salınımını azaltan lipid peroksidasyonunu arttırarak ve doğrudan NO'ı parçalayarak, NO düzeyini azaltmaktadır. Sonuçta NO'ın endotelyal üretimindeki bozulma, endoteli hcy kökenli oksidatif hasara maruz bırakır(50). Hcy'in damar düz kası hücrelerinin proliferasyonu yoluyla da aterogenezi hızlandırdığı ileri sürülmüştür (51).

2.11.4. Hiperhomosisteinemi Tedavisine ilişkin Yaklaşımlar:

Artmış hcy konsantrasyonun normal seviyelere çekilmesine yönelik uygulamalar, altta yatan nedenlere göre değişmektedir. Bununla birlikte bu yönde etkili madde folik asittir. Folik asidin, vitamin B6 ve vitamin B12 ile birlikte veya tek başına kullanımı plazma hcy seviyesini düşürebilir (85,86,87).

2.12. Vitamin B12 (siyanokobalamin)

DNA sentezini ilgilendiren kimyasal reaksiyonlarda önemli bir koenzim rolü üstlenen B12 vitamini özellikle normal hematopoezin idamesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için çok gereklidir (88). B12 vitamini bütün vücut hücreleri için esaslı bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak ağır bir şekilde deprese olur. Bunun nedeni B12 vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasıdır. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar (89). B12 vitamini emilimi birkaç aşamalı bir süreçtir. Kobalamin önce gıdadan ayrılır. Bu işlem için midede proteazlar

ve aside ihtiyaç vardır ve eksiklikleri (yaşlılık ve gastrit) gıda ile gelen B12 vitamini emilimini olumsuz etkiler. Kobalamin gıdadan ayrıldıktan sonra tükruk salgısı ile gelen kobalofilinlerle (R proteinler) midede birleşir. Pankreas enzimleri kobalofilinleri sindirir ve kobalamin serbest kalarak intrensek faktörle (İF) birleşir. İF midenin fundus ve korpusundaki parietal hücrelerinden salgılanır. Bu salgı midede gıdanın varlığı ile uyarılır ve vagusun kontrolündedir. Ayrıca histaminle uyarılmakta ve H2 reseptör blokerleri ile de engellenmektedir. İF-B12 kompleksi ileumdaki reseptörlerine bağlanır ve endositoz ile hücre içine alınır. B12 vitamini burada transkobalamin II'ye bağlanır, İF ise serbest kalır. B12 vitaminin suprafizyolojik dozlarda oral alınması ile pasif difüzyon şeklinde çok düşük miktarda emilimi de olasıdır. B12 vitamininin ayrıca enterohepatik dolaşımı da söz konusudur (88). Plazmadaki B12 vitamini daha çok metilkobalamin seklindedir ve transkobalaminler (TC) ile bağlıdır. TCII ile bağlı şekli plazma kobalaminlerinin %10-30'unu oluşturur ve fizyolojik olarak çok önemlidir. Eksikliği ciddi bir megaloblastik anemi nedenidir. Diğer TC'den TCI daha ziyade depo fonksiyonu içermekte ve B12 vitamininin %90'ını bağlayabilmektedir. TCIII ise TCI'e benzemekte ancak çok düşük bir miktarda B12 bağlamaktadır. TCII karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken TCI ve TCIII granülositler tarafından sentez edilirler (88). Bu vitaminin eksikliğinde kemik iliğindeki eritroblastik hücreler hızlı proliferasyon göstermedikleri gibi, normalden daha büyük megaloblastik hücrelere dönüşürler. Makrositadı verilen olgun eritrositler geniştir ve ince, düzensiz bir membrana sahip olup, normal disk şekilleri yerine oval biçimde görülürler. Anormal şekilli hücrelerin

nedeni şöyle açıklanmaktadır: DNA sentezindeki yetersizlik hücrelerin bölünme hızını yavaşlatırken, RNA yapımını engellemez. Böylece, normalden daha fazla RNA oluşarak, öteki bütün sitoplazmik içeriğin, hemoglobin dahil, aşırı miktarda gelişmesine neden olur, bunlar da hücreyi büyütür (89). B12 vitamininden zengin gıdalar özellikle karaciğer, böbrek, kas, yumurta, peynir, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal besinlerdir. Bitkiler B12 vitamin kaynağı değildirler. Günlük ihtiyaç eriskeinde 2µg, ilk yaşta 0,3-0,5µg, 1-10 yşs arasında ise giderek artan miktarda 0,7-1,5µg kadardır. Gebelik süresince ikinci trimesterde

0,5µg/gün, üçüncü trimesterde ise 1µg/gün ilave ihtiyaç söz konusudur. Laktasyonda da günlük ihtiyaç 2,5-3µg kadardır (88).

2.12.1. Tedavi

B12 vitamini 0.2 µg/kg/gün, sc, 5-7 gün, idame:200-1000 µg/hafta, emilim ve transport bozukluğu olanlarda 1000 µg B12 im. 1-2 kez /hafta ömür boyu verilir (88,89).

2.13.Folik Asit (Pteroilglutamik Asit)

Folik asit de B12 gibi, fakat farklı yoldan DNA yapımı için gereklidir. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotidlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırır (89,90). Bitkiler ve bazı mikroorganizmalar tarafından üretilirler. Folat değeri yüksek besinler yeşil yapraklı sebzeler, karaciğer ve böbrek gibi parankimöz organlar ve mayalardır. Keçi sütü folik

asitten fakir bir besindir. İnsan sütü veya hazır bebek mamalarında ise folik asit mevcuttur. Kaynatma ve ısıtma sırasında %50-90'ı kaybolmaktadır. Normal gereksinim yaşamın ilk 10 yılında 3,6 mg/kg/gün, daha sonra ise 3 mg/kg/gün düzeyindedir. Gebelerde ihtiyaç 500mg/gün kadardır. Laktasyonda ise günlük gereksinim normalden 100mg/gün daha fazladır (88). Folat emilim yeri esas olarak jejunumdur. Emilim için poliglutamatlar önce mukozanın fırçamsı sınırında bulunan folat hidrolaz adlı enzim ile monoglutamat haline d  n  st  r  l  r. Emilen folatlar dolaşıma katılmadan önce hücre içi hidrolaz tarafından hidrolize edilirler.   o  unlu  u metiltetrahidrofolat'a d  n  st  r  l  r. Folat için ayrıca enterohepatik dolaşımda söz konusudur ve alkol bu dolaşıma engeller(88).

2.13.1. Tedavi

Öncelikle diyet düzenlenmelidir. Barsak hastalıklarında 100   g/kg/g  yeterlidir. Megaloblastik anemi 200-500   g/ gibi düşük dozlara yanıt verir. Ancak piyasada 5 mg'lık tabletleri olduğundan genelde daha yüksek dozlar kullanılır ve birlikte kobalamin eksikliği yoksa herhangi bir zararı yoktur (91). Gebelik planlayan her kadının 0,4mg/gün folat alması önerilir (prekonsepsiyonel nöral tüp defekti ve diğer fetal anemilerin profilaksisi için) (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Kasım 2012-Mart 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran; 16 ve üstü yaş grubunda ağır ve orta şiddetli AV tanısı almış ve tedavi için sistemik iso endikasyonu konmuş 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise AV’i veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan, hasta grubu ile ortalama yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 62 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Gebelik, laktasyon, hiperlipidemi, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar; diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, guatr, anemi,metabolik hastalık gibi sistemik hastalık öyküsü bulunanlar; a hipervitaminozu,psikiyatrik hastalık, kas hastalığı ve ilaca aşırı duyarlılık öyküsü gibi iso kullanmaya engel durumu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. A vitamin, tetrasiklin, asitretin, karbamazepin, etretinat, dekzametazon, balık yağı ürünleri gibi iso ile etkileşen ilac kullananlar da çalışmaya alınmamıştır. Tedavi süresince mevcut tedaviye bağlı aşırı yan etki görülen hastalar ile tedaviyi tolere edemeyen ve düzenli kullanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. Çalışmaya alınacak hastalarda ilaca başlamadan önce tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler,

B12 vitamini, folik asit ve hcy düzeyi bakılmıştır. Sonuçları normal sınırlarda olan hastalara sistemik iso tedavisi başlanmıştır. İso dozu AV'in klinik şiddetine göre belirlenmiştir. Orta şiddetli akne kliniği olan olgulara 0.5 mg/kg/gün, şiddetli akne kliniği olan olgulara 1 mg/kg/gün olacak şekilde başlanmıştır. Hastalar kümülatif doz 130-150 mg/kg olacak şekilde tedaviyi tamamlamışlardır.

Çalışmamızda; hastalardan tedavinin 0. ve 45. gününde olmak üzere alınmış kanların hali hazırda dondurulmuş plazmaları kullanılmıştır. Bu dondurulmuş plazma örneklerinden biyokimyasal olarak karaciğer fonksiyon testleri, kolesterol, TG,B12 vitamini, folik asit ve hcy düzeyleri; tedavinin 0. ve 45. gününde değerlendirilmiştir. Ayrıca dondurulmuş plazma örnekleri olan sağlıklı gönüllülerde de B12 vitamini, folik asit ve hcy düzeyleri biyokimyasal olarak değerlendirilmiş ve bu veriler de tedavi gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Tedavi süresince yan etkiler yönünden her ay olguların karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profil kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca olgular her ay klinik olarak değerlendirilmiştir. Kadın olgular tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az iki ay devam etmek üzere etkili bir doğum kontrol yönteminin kullanılması açısından bilgilendirilmiştir.

Tedavi döneminde karaciğer fonksiyon bozukluğu veya hiperlipidemi gelişen olgular yakın takibe alınmıştır. Fotosensitivite riski nedeniyle tedavi süresince olguların güneş gören bölgelerine güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerilmiştir. Tedavi bitiminde tedavi etkinliği şu şekilde değerlendirilmiştir:

Tam düzelme: hiç lezyon yok veya evre 1 akne lezyonları.

Kısmi düzelme: evre 2 şiddetindeki akne lezyonları.

Düzelme olmaması: lezyonlarda belirgin düzelme kaydedilmemesi.

Tedavi sırasında ilacı tolere edemeyen veya ciddi yan etkilerin geliştiği olgularda, hastaların düzenli takibe gelmediği veya tedaviye devam etmek istemediği tüm durumlar ile ilacın kesilmesinin belirtildiği tüm tıbbi durumlarda tedavi kesilmiştir.

3.2.1 Serum örneklerinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda, EDTA'lı tüp ve düz rutin test tüpüne alınıp -80 derecede muhafaza edilen kan plazmaları ayrılmış olan ve 3000 g'de 5 dakika santrifüj edilerek hazırlanmış örnekler kullanılmıştır. Örnekler kitlerin içindeki çıkan kitapçıklara uygun olarak çalışılmıştır. B12 vitamin testi, Roch firmasının kitleri ile Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) ile cobas e 600 yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar pg/mL olarak verilmiştir. Folik asit testi, Roch firmasının kitleri ile Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) ile cobas e 600 yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir. Hcy testi , axis-shield firmasının kitleri ile axis homocysteine enzyme immunoassay (EIA) yöntemine göre çalışılmıştır. Sonuçlar Mmol/L olarak verilmiştir .

3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$

standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Gruplar içerisinde laboratuvar ölçümleri yönünden tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırılmıştır.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 16 ile 24 arasında değişen 47 bayan (%75,8), 15 erkek (%24,2) toplam 62 AV hastası alınmıştır. Kontrol grubu 45 kadın (%72,6), 17 erkek (%27,4) toplam 62 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 18 ile 25 arasında değişmektedir. Kontrol ve çalışma grupları arasında yaş ortalamaları ($p=0,305$) ve kadın ve erkeklerin dağılımı ($p=0,681$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve Çalışma Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p-değeri
Yaş	21,6±3,0	21,0±2,7	0,305†
Cinsiyet			0,681‡
Kadın	45 (%72,6)	47 (%75,8)	
Erkek	17 (%27,4)	15 (%24,2)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi öncesi medyan vitamin B12 düzeyleri ($p=0,239$), medyan folik asit düzeyleri ($p=0,583$), medyan hcy düzeyleri ($p=0,062$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,239$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol Grubu ile Çalışma Grubuna Tedavi Verilmeden Önceki Laboratuar Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p-değeri †
Vitamin B12	276 (114-500)	226,5 (129-816)	0,239
Folik Asit	7 (4-11)	7 (3-14)	0,583
Hcy	8 (3-16)	7 (3-12)	0,062

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubu içerisinde iso doz düzeylerine göre gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden ($p=0,891$), ve kadın ve erkeklerin dağılımı yönünden ($p=0,374$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,374$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	0.5 mg	1.0 mg	p-değeri
Yaş	21,1±3,1	21,0±2,3	0,891†
Cinsiyet			0,374‡
Kadın	22 (%71,0)	25 (%80,6)	
Erkek	9 (%29,0)	6 (%19,4)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

0.5 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası Vitamin B12 düzeyleri arasında ($p=0,203$), ve 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası vitamin B12 düzeyleri arasında ($p=0,883$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası vitamin B12 düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.263$).

0.5 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası folik asit düzeyleri arasında ($p=0,416$), ve 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası folik asit düzeyleri arasında ($p=0,876$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası folik asit düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.537$).

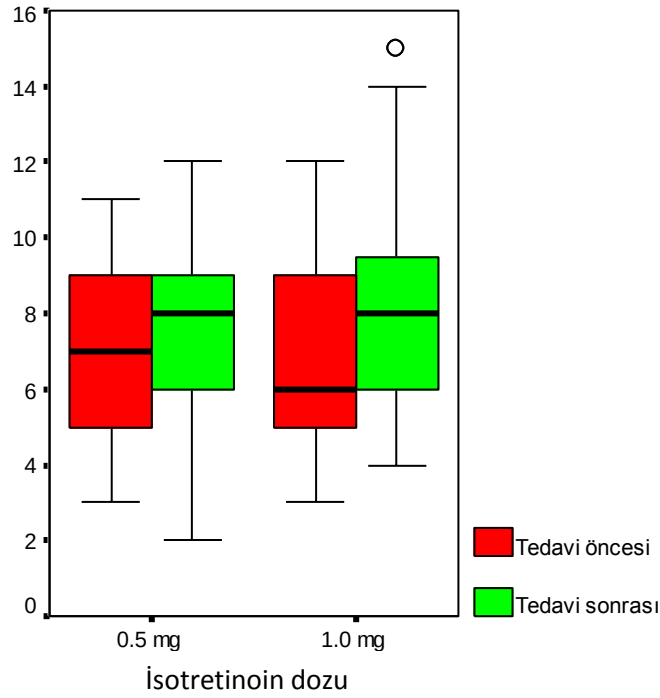
Hem 0.5 mg grubu içerisinde (p=0,018), hem de 1.0 mg grubu içerisinde (p=0,003) tedavi öncesine göre tedavi sonrası hcy düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (p=0,003). 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası hcy düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0.195) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri	Değişim	p-değeri
			†		‡
Vitamin B12					0,263
0.5 mg	236 (147-556)	231 (142-602)	0,203	9 (-66 – 183)	
1.0 mg	225 (129-816)	237 (122-480)	0,883	-3 (-358 – 63)	
Folik Asit					0,537
0.5 mg	7 (3-14)	7 (5-13)	0,416	0 (-6 – 3)	
1.0 mg	7 (3-11)	7 (4-13)	0,876	0 (-3 – 2)	
Hcy					0,195
0.5 mg	7 (3-11)	8 (2-12)	0,018	1 (-5 – 8)	
1.0 mg	6 (3-12)	8 (4-15)	0,003	2 (-4 – 6)	

† Gruplar içerisinde laboratuvar ölçümleri yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Tedavi öncesine göre tedavi sonrası laboratuvar ölçümlerinde meydana gelen değişimler yönünden

gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 4. İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Hcy Düzeyleri

Not: Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir. Daire sembolü, uzak değerlere sahip denekleri göstermektedir.

Kontrol grubu ile çalışma grubunun tedavi sonrası medyan vitamin B12 düzeyleri ($p=0,340$), medyan folik asit düzeyleri ($p=0,943$), medyan hcy düzeyleri ($p=0,538$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol Grubu ve Çalışma Grubunun Tedavi Sonrası Laboratuar Ölçümleri

Değişkenler	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p-değeri †
Vitamin B12	276 (114-500)	233,5 (122-602)	0,340
Folik Asit	7 (4-11)	7 (4-13)	0,943
Hcy	8 (3-16)	8 (2-15)	0,538

† Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hem 0.5 mg grubu içerisinde ($p>0.025$), hem de 1.0 mg grubu içerisinde ($p>0.025$) tedavi öncesine göre tedavi sonrası B12 vitaminindeki, folik asitteki ve hcy'deki değişim ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tüm çalışma grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası B12 vitaminindeki, folik asitteki ve hcy'deki değişim ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. İso Dozları ve Tüm Çalışma Grubu İçerisinde Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümlerindeki Değişim ile Yaş Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

	0.5 mg		1.0 mg		Toplam	
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> [†]	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> [†]	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> [‡]
Vitamin B12	-0,366	0,043	0,258	0,162	-0,120	0,353
Folik Asit	0,060	0,748	0,279	0,128	0,154	0,232
Hcy	0,387	0,032	-0,148	0,426	0,147	0,254

[†] Spearman'ın Korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, [‡] Spearman'ın Korelasyon testi, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hem 0.5 mg grubu içerisinde ($p=0.273$), hem de 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0.174$), ayrıca tüm çalışma grubu içerisinde ($p=0.850$) kadın ve erkekler arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası B12 vitamini düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

0.5 mg grubu içerisinde ($p=0.983$), ve 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0.035$), ayrıca tüm çalışma grubu içerisinde ($p=0.228$) kadın ve erkekler arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası folik asit düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

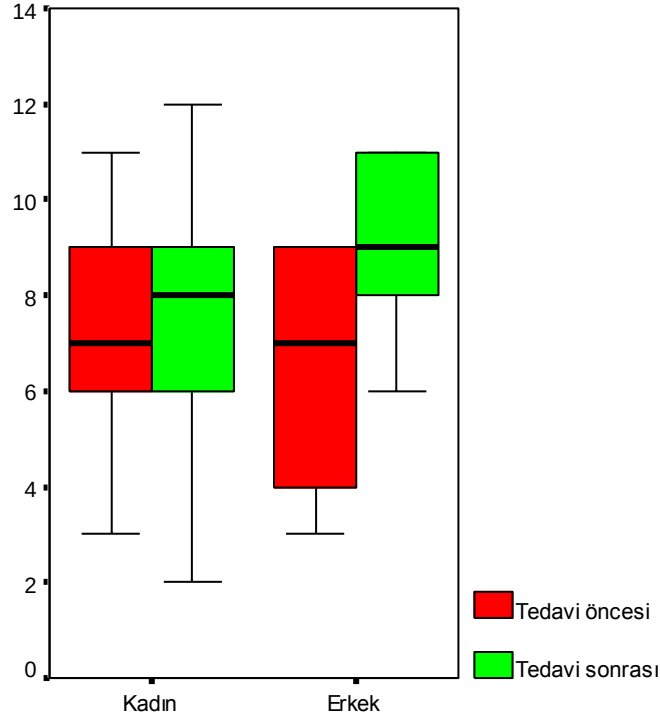
0.5 mg grubu içerisinde kadınlara göre erkeklerde hcy düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla artmıştır ($p=0.004$). 1.0 mg grubu içerisinde kadın ve

erkekler arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası hcy düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.865$). Tüm çalışma grubu içerisinde kadın ve erkekler arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası hcy düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.112$) (Tablo 7).

Tablo 7. İso Dozları ve Tüm Çalışma Grubu İçerisinde Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümlerindeki Değişimlerin Cinsiyet Yönünden İncelenmesi

Değişkenler	Kadın	Erkek	p-değeri †
Vitamin B12			
0.5 mg	24,5 (-66 – 183)	4 (-41 – 29)	0,273‡
1.0 mg	-6 (-358 – 63)	18,5 (-27 – 54)	0,174‡
Toplam	-2 (-358 – 183)	9 (-41 – 54)	0,850¶
Folik Asit			
0.5 mg	0 (-6 – 2)	-1 (-2 – 3)	0,983‡
1.0 mg	0 (-3 – 2)	2 (-1 – 2)	0,035‡
Toplam	0 (-6 – 2)	0 (-2 – 3)	0,228¶
Hcy			
0.5 mg	0,5 (-5 – 6)	2 (0 – 8)	0,004‡
1.0 mg	2 (-4 – 6)	2,5 (-2 – 3)	0,865‡
Toplam	1 (-5 – 6)	2 (-2 – 8)	0,112¶

† Mann Whitney U testi, ‡ Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 5. 0.5 mg İso Alan Olgularda Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası hcy Düzeyleri

Not: Her bir kutunun ortasındaki yatay çizgi ortanca değeri (50.yüzdelik) gösterirken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; 25. ve 75.yüzdelik değerleri ifade etmektedir. Kutuların alt ve üst kısımlarında uzayarak giden çubuklarla sırasıyla; minimum ve maksimum değerler gösterilmiştir.

Hem 0.5 mg grubu içerisinde ($p=0,164$), hem de 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0,223$) tedavi öncesi ile tedavi sonrası AST (Aspartat aminotransferaz) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,164$). 0.5 mg ve 1.0

mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası AST düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.510$).

0.5 mg grubu içerisinde ($p=0,931$) ve 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0,901$). tedavi öncesi ile tedavi sonrası ALT (Alanin aminotransferaz) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası ALT düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.936$).

0.5 mg grubu içerisinde ($p=0,154$) ve 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0,330$) tedavi öncesi ile tedavi sonrası ALP (Alkalin fosfataz) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,154$). 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası ALP düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.096$).

0.5 mg grubu içerisinde ($p=0,248$) ve 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0,920$). tedavi öncesi ile tedavi sonrası GGT (Gama glutamil transferaz) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası GGT düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.389$) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Karaciğer Fonksiyon Testleri

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri †	Değişim	p-değeri ‡
AST					0,510Δ
0.5 mg	21,1±8,2	20,5±7,6	0,164#	-0,6±2,1	
1.0 mg	20,6±6,3	20,3±6,4	0,223#	-0,3±1,1	
ALT					0,936§
0.5 mg	21,0 (11,0-36,0)	21,0 (12,0-37,0)	0,931¶	1,0 (-3,0 – 3,0)	
1.0 mg	20,0 (14,0-35,0)	20,0 (14,0-36,0)	0,901¶	0,0 (-3,0 – 5,0)	
ALP					0,096§
0.5 mg	70,0 (35,0-105,0)	62,0 (39,0-107,0)	0,154¶	-1,0(-28,0–15,0)	
1.0 mg	65,0 (40,0-96,0)	60,0 (44,0-103,0)	0,330¶	0,0 (-15,0–10,0)	
GGT					0,389§
0.5 mg	20,0 (8,0-35,0)	19,0 (8,0-35,0)	0,248¶	-1,0 (-3,0 – 2,0)	
1.0 mg	15,0 (7,0-30,0)	15,0 (6,0-32,0)	0,920¶	0,0 (-4,0 – 3,0)	

† Gruplar içerisinde laboratuvar ölçümleri yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar, # Bağımlı t testi, ¶ Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Tedavi öncesine göre tedavi sonrası laboratuvar ölçümlerinde meydana gelen değişimler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Δ Student's t test, § Mann Whitney U testi, $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

0.5 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken ($p=0,923$), 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak artış göstermiştir ($p=0,002$). 0.5 mg grubuna göre 1.0 mg grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla artmıştır ($p=0.002$).

0.5 mg ve 1.0 mg grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) düzeylerinde meydana gelen değişiklikler Tablo 9'da gösterilmiştir. 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası HDL düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p=0,003$). VLDL ve LDL'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

0.5 mg grubu içerisinde ($p<0,001$) ve 1.0 mg grubu içerisinde ($p=0,002$) tedavi öncesine göre tedavi sonrası TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası TG düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p=0.280$).

Tablo 9. Çalışma Grubu İçerisinde İso Doz Düzeylerine Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipid Profili

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri †	Değişim	p-değeri ‡
Total					0,002Δ
Kolesterol					
0.5 mg	151,3±28,2	151,1±28,7	0,923#	-0,2±9,2	
1.0 mg	148,1±23,2	164,4±30,7	0,002#	16,3±26,3	
HDL					0,041§
0.5 mg	55,0 (30,0-80,0)	58,0 (25,0-79,0)	0,154¶	1,0 (-11,0 – 28,0)	
1.0 mg	50,0 (30,0-80,0)	60,0 (30,0-82,0)	0,003¶	10,0(-21,0– 30,0)	
LDL					0,328§
0.5 mg	75,0(44,0-130,0)	77,0 (50,0-125,0)	0,306¶	1,0 (-9,0 – 10,0)	
1.0 mg	76,0(40,0-110,0)	78,0 (41,0-111,0)	0,043¶	1,0 (-5,0 – 11,0)	
VLDL					0,410§
0.5 mg	20,0 (10,0-40,0)	19,0 (10,0-41,0)	0,719¶	0,0 (-2,0 – 2,0)	
1.0 mg	20,0 (10,0-35,0)	22,0 (8,0-35,0)	0,252¶	1,0 (-7,0 – 3,0)	
TG					0,280§
0.5 mg	75,0(20,0-140,0)	77,0 (29,0-154,0)	<0,001¶	5,0 (-3,0 – 20,0)	
1.0 mg	90,0(60,0-140,0)	98,0 (61,0-180,0)	0,002¶	9,0 (-17,0 – 51,0)	

† Gruplar içerisinde laboratuvar ölçümleri yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar, # Bağımlı t testi, ¶ Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Tedavi öncesine göre tedavi sonrası laboratuvar ölçümlerinde meydana gelen

değişimler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Δ Student's t test, § Mann Whitney U testi, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

AV pilosebace üniteyi tutan, multifaktöryel etyolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Akne patofizyolojisinde dört ana faktörrol alır. Bunlar; sebum sekresyonunda artma, anormal foliküler deskuamasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur. Tedavi akne lezyonlarının tipine, şiddetine, tutulum yerine ve hastanın yanıtına göre seçilmeli, uzun süreli tedavi uygulanmalı ve iyileştikten sonra da idame tedavi ile devam edilmelidir. Bu nedenle her hastaya göre farklı tedavi yöntemleri tercih edilir. AV tedavisinde yaklaşım, etyopatogeneizde rol alan dört ana unsurun azaltılmasına yönelik olmalıdır. Tedavi amaçlı keratolitik, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve sebum salgısını azaltan çok sayıda sistemik ve topikal ajan bulunmaktadır (4,27). Tedavide topikal retinoidler, topikal antimikrobiyaller, sistemik ab, hormonal tedavi ve oral iso kullanılır.

İso (13-cis retinoik asit)'in, 1979'da Peck ve ark. tarafından özellikle şiddetli kistik akne de etkili olduğu gösterilmiştir. 1982'de FDA tarafından şiddetli nodüler akne için onay almıştır (50). O tarihten bu yana özellikle AV olmak üzere pek çok dermatolojik hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Oral iso aknenin dört ana patofizyolojik faktörüne etki eder. Topikal kullanılan ilaçlar ve oral ab'e dirençli, sikatriz bırakma riski yüksek AV ve nodülökistik akneli hastalarda oldukça etkin bir tedavi seçeneğidir (30,51).

İso tedavisinin aknedeki dozu 0.1-2.0 mg/kg/gün arasında değişmesine rağmen yan etkilerin görülme sıklığı arttığı için 1.0 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda pek kullanılmamaktadır. İso tedavisine, ilk akne lezyonlarında görülebilecek

alevlenmeyi engellemek için 0.5 mg/kg/gün dozuyla başlanması ve sonrasında dozun 1 mg/kg/güne çıkılması önerilmektedir. Biyoyararlanımı artırmak için günlük doz ikiye bölünerek ve yemekle birlikte alınmalıdır. Tedavi sonrası nüksleri önlemek için kümülatif dozun 120-150 mg/kg/güne ulaşması önemlidir (5,47,50,51).

Son zamanlarda, standart iso tedavisi sonrası hızlı nüks gösteren aknede idame olarak ve hafif veya orta şiddette aknesi olanlarda düşük doz (mikrodoz) iso tedavisi gündeme gelmiştir. Bu tedavi protokolünde iso, 0.1-0.5 mg/kg/gün doz aralığında ayda 1 hafta, toplam 6 ay verilmektedir. Bu tedavi rejiminde başta mukokutanöz yan etkiler olmak üzere, TG yüksekliği ve diğer yan etkiler daha düşük oranda izlenmektedir. Fakat en önemli dezavantajı ise tedavi sonrasında yüksek nüks oranlarının görülmesidir (51).

Birinci jenerasyon sentetik vitamin A analogu olan iso'in yan etkileri A vitamini fazlalığında görülenlerle benzerdir. Teratojenik bir ilaç olan iso ile tedavi sırasında başta deri ve mukozalarda olmak üzere, göz, kulak, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, sinir, kas ve iskelet sistemi, hematolojik sistem üzerine yan etkiler görülmektedir. İlaç ayrıca kan lipid profili üzerine de olumsuz etki göstermektedir (54,55). Karaciğer ve lipid metabolizması açısından özellikle dislipidemi, karaciğer enzimlerinin artması, biotinidaz aktivitesinin azalması gibi yan etkileri bildirilmiştir (7).% 25'e varan oranlarda kan lipid düzeylerinde yükselme görülebilmektedir (93).

Teratojenite dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Yan etkilerinin çoğu ilacın kesilmesini

gerektirmez. Hastalarda doz ayarlaması ve/veya ek semptomatik tedavilerle yan etkiler tolere edilebilmektedir. Akut toksisitelerde esas olarak deri ve mukoz membranlar etkilenirken, kronik toksisitelerde özellikle iskelet sistemi etkilenir (47,51). İso kullanan hastalarda hcy yanı sıra serum TG, kolesterol, LDL, VLDL, AST, ALT, GGTDüzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (7,8,9).

İso tedavisinde karaciğer disfonksiyonuna bağlı sistatyonin beta sentetaz inhibisyonu gelişmekte, böylece plazma hcy seviyesi artmaktadır. Hcy, metiyonin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Hcy metabolizması için sistatyonin beta sentetaz gibi enzim aktiviteleri, B12 vitamini ve folat gerekmektedir (7,85). Hiperhomosisteinemi genetik bozukluklar sonucu oluşabileceği gibi, diyetle bağlı eksiklikler, çeşitli hastalıklar ve ilaçlara bağlı da hiperhomosisteinemi görülebilmektedir (85). Hcy metabolizmasında rol oynayan sistatyonin beta sentetaz, MTHFR, ve metionin sentetaz enzimlerini kodlayan genlerdeki defekt hcy düzeyinde artışa neden olan genetik bozukluklardır (68). Folik asit, B12 vitamini ve B6 vitamini eksiklikleri de hiperhomosisteinemiye yol açan nedenlerdendir (7). Hcy karaciğerde metabolize olup transmetilasyon reaksiyonu ile metiyonine dönüşür. Bu dönüşüm için sırasıyla metil grubu vericisi olarak folik asit, kofaktör olarak ta B12 vitaminini kullanır (68). Bu nedenle hepatik bozukluklar ve/veya B vitaminlerindeki eksiklik hcy'in azalmış metabolizması ve hiperhomosisteinemiyle sonuçlanabilir (93).

Hcy yüksekliği, premature ateroskleroz ve tıkalı arter hastalıklarına yol açabilmektedir. Hiperhomosisteineminin aterojenik özelliğinin endotel disfonksiyon

bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu olayın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hcy'in etkilerini oksidatif hasar oluşturarak yaptığı yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (47). Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Bunlara; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonu, hcy oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir (94). Pancharunity ve ark.(95); koroner arter hastalığı olan 101 erkek hasta ile 108 bayan hastada,artmış hcy seviyesinin koroner arter hastalığı başlangıcı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Clarke ve ark. da (85) benzer bir çalışmada, serebrovasküler hastalıkların %42'sinde, periferik arter hastalıklarının %28'inde, koroner kalp hastalığı olanların ise %30'unda hiperhomosisteinemi olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada koroner kalp hastalığı riski normale göre 24 kat daha fazla bulunmuştur.

Ciddi hiperhomosisteinemi(100 μ mol/L'den daha yüksek düzeyler), inme oluşumuna neden olan tromboembolik ve aterosklerotik olayların erken ortaya çıkmasına neden olur (96,97). İnme hastalarında plazma hcy konsantrasyonu ile yaş, kreatinin ve folat konsantrasyonları arasında bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda plazma hcy değeri, total anterior sirkülasyon infarktlı hasta grubunda, diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (98). Bir çalışmada artan hcy konsantrasyonunun

psikoz, ataksi, nöropati ve demanslı hastalarda güç farkedilen vitamin B12 eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (99)

Normal hcy değerlerinin 5-10 $\mu\text{mol/L}$ seviyelerinde olduğu, genel popülasyonda 12 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki değerlerin %20 oranında görülebileceği belirtilmektedir. Serebrovasküler hastalıklarda hcy artışı %45' lere ulaşmaktadır. Hcy'in 10-15 $\mu\text{mol/L}$ değerleri vasküler risk faktörünü 2 kat arttırmakta, hcy'in 20 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olması durumunda vasküler risk 10 kat artmaktadır (100,101).

İso tedavisine bağlı gelişebilen hiperhomosisteinemiye ilaveten, TG, kolesterol, LDL yüksekliğine de neden olması premature ateroskleroz ve tıkalı arter hastalıkları riskini artırabilir (7). Karaciğerde sistatyonin beta sentetaz yetmezliği yanısıra, bazı hastalıklar, çeşitli ilaç ve toksinler de plazma hcy düzeylerini artırabilmektedir (85). Çalışmamıza alınan hastalarıniso dışında hcy yüksekliğine neden olabilecek başka bir ilaç öyküsü veya sistemik hastalıkları bulunmamaktaydı .

AV'li hastalarda sistemik iso tedavisine bağlı plazma hcy seviyelerinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (7,8,9). Schulpis ve ark. (7) tarafından yapılan ilk çalışmada; 28 akneli hastada iso ile tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 45. gününde karaciğer enzimleri,lipidler ve hcy düzeylerine bakılmış; tedavinin 45. gününde tedavi başlandığındaki değerlere kıyasla karaciğer enzimleri, lipidler ve hcy düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışma ile uyumlu olarak biz de hem 0.5 mg/kg/gün hem de 1 mgkg/gün iso tedavisi kullanan hastalarda tedavinin 45. gününde hcy düzeyinde anlamlı bir artış saptadık. Bunun yanı sıra; 0.5 mg ve 1

mg grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer enzimlerinde meydana gelen yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 0.5 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken, 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdi. 0.5 mg grubuna göre 1.0 mg grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla artmıştı. Bu sonuç yüksek dozlarda kullanılan iso'nin kolesterol düzeyini düşük dozda kullanılan iso'ye kıyasla daha fazla arttırdığını göstermektedir.

Çalışmamızda 0.5 mg grubu içerisinde ve 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası TG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. 0.5 mg ve 1.0 mg grupları arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası TG düzeylerinde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. 0.5 mg/kg/gün kullanılan iso kolesterol düzeyinde anlamlı artışa neden olmazken serum TGde anlamlı yükselmeye neden olmaktadır.

Literatürde sistemik iso kullanımına bağlı serum B12 vitamini, folik asit düzeylerinde azalma (102), ya da değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar (8,9) vardır. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve tedavi sonrası folat ve vitamin B12 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Polat ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada; 74 nodülokistik akneli hastada iso tedavisinin 45.gününde hcy düzeylerinde anlamlı artış görülmüş, vitamin B 12 ve folik asit değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Kapulu ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada; 37 akneli hastada, iso tedavisinin 45. gününde hcy düzeylerinde anlamlı artış olurken, vitamin B 12 ve folik asit değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Karadağ ve ark.'ın (102) yaptığı çalışmada iso tedavisi verilen 66 AV'li hastada tedavi öncesi bakılan hcy, SGOT, SGPT, kolesterol, TG, LDL, VLDL düzeylerinde tedavinin 4. ayının sonundaki değerlere kıyasla anlamlı artış saptanırken, B12 vitamini, ve folik asit düzeyinde ise anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda folat ve vitamin B12'nin hcy metabolizmasında gerekli olup, subklinik eksikliklerinin hiperhomosisteinemili hastaların çoğunluğunda görüldüğü ve bu durumun düşük doz vitamin desteği ile düzeltilebileceği bildirilmektedir (7,85). Daha önce sistemik iso kullanan hastalarda hcy, B12 vitamini ve folik asit düzeylerini araştırmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmış olsa da (7,8,9,102), biz bu çalışmada farklı dozlarda kullanılan iso'nin (0.5 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün) serum hcy, B12 vitamini ve folik asit düzeylerini arttırıp arttırmadığını araştırdık. Çalışmamızın sonucunda gerek düşük dozda (0.5 mg/kg/gün) gerekse standart dozda (1 mg/kg/gün) kullanılan sistemik iso'nin serum hcy düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklığe neden olduğunu saptadık. Bunun yanı sıra iso'nin kolesterol ve TG düzeyinde artışa da neden olduğunu gösterdik.

Biz çalışmamızda B12 vitamini ve folik asit düzeyinde tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla anlamlı bir değişiklik saptamamış olsak ta, daha önce yapılan bazı çalışmalar ve bu vitaminlerin hcy metabolizmasında rol oynadığı bilgisinden yola çıkarak, iso tedavisine başlamadan önce B12 vitamini ve folik asit

düzeylelerine bakarak eksiklik olan hastalarda iso tedavisi ile birlikte kullanılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Özellikle, prematüre ateroskleroz ve tıkalıcı arter hastalık riski olup iso kullanan hastalarda, tedavi sırasında lipidler ve karaciğer enzimlerinin yanısıra; hcy, B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin de takip edilmesi ve hiperhomosisteinemi durumunda vitamin B12 ve folat desteği yapılması hasta açısından yararlı olacaktır.

6.SONUÇLAR

1. 0.5 mg veya 1.0 mg iso kullanan hasta grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası bakılan B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemesi, iso'in her zaman B12 vitamini ve folat'a etkisinin olmadığını desteklemektedir.

2. 0.5 mg veya 1.0 mg iso kullanan hasta grubu arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası B12 vitamini ve folik asit düzeylerinde meydana gelen değişimlerin istatistiksel olarak benzer bulunması, bunun iso dozu ile ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

3. 0.5 mg veya 1.0 mg iso kullanan hasta grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası hcy düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış olması, bunun iso tedavisinin serum hcy düzeyinde artışa neden olduğunu göstermektedir.

4. 0.5 mg veya 1.0 mg iso kullanan hasta grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası hcy düzeylerinde meydana gelen artışların istatistiksel olarak benzer bulunması, hcy düzeyindeki artışın doz ile ilişkisi olmadığını düşündürmektedir.

5. 1.0 mg iso kullanan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olarak artış göstermesi;0.5 mg grubu içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemesi iso dozunun serum kolesterol artışı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

6. 0.5 mg grubu içerisinde ve 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası TG düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı artış göstermesi, gerek 0.5 mg gerekse 1.0 mg iso'in serum TG düzeyinde artışa neden olduğunu göstermektedir.

7. 0.5 mg veya 1.0 mg iso kullanan hasta grubu içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan AST, ALT,ALP, GGT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemesi, iso'in her zaman karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe neden olmadığını göstermektedir.

8. İso tedavisine bağlı gelişebilen hiperhomosisteinemiye ilaveten, TG ve kolesterol yüksekliğine de neden olması prematüre ateroskleroz ve tıkalıcıarter hastalıkları riskini artırabilir; dolayısıyla prematüre ateroskleroz ve tıkalıcı arter hastalık riski olup ta iso kullanan hastalarda tedavi sırasında lipidler ve karaciğer enzimlerinin yanısıra; hcy düzeylerinin de takip edilmesi önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Auffret N. What's new concerning the pathophysiology of acne? *Ann Dermatol Venerol*. 2003;130:5-10.
2. Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Co. 2008; 687-712.
3. James WD, Berger TG. Acne. *Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc. 2006; 231-51.
4. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose*. 2004; 3:220-9.
5. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004; 22:439-44.
6. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004; 22: 412-8.
7. Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 33–36.
8. Polat M, Lenk N, Bingöl S, Öztaş P, Mustafa N, et al. Plasma homocysteine level is elevated in patients on isotretinoin therapy for cystic acne: A prospective controlled study. *J Dermatol Treat*. 2008; 19: 229–2.
9. Kapulu N, Öztürkcan S, Uyanık B, Ermertcan AT, Şahin MT. Plasma levels of homocysteine, vitamin b-12 and folic acid in patients on isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2004; 14:132-5.

10. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. J Invest Dermatol. 2004; 123:1-12.
11. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini P Rapini. Dermatology. 2'inci baskı. Edinburgh. Mosby. 2003; 531-5.
12. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. Cutis. 2002; 70:101-5.
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WH. Dermatology. 2nd ed. Berlin. Springer Verlag. 2000:1057-81.
14. Burkhart CN. Clinical assessment of acne pathogenesis with treatment implications. Int Pediatr 2003;1:14-9.
15. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol. 2004; 22:360-6.
16. Kapulu N, Ermertcan AT, Şahin MT, İnanır I, Öztürkcan S. Postadolesan aknenin akne spektrumu içindeki yeri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2003; 4:5-8.
17. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005; 19:163-6.
18. Savaşkan H, Acar MA, Memişoğlu HR. Yağ bezi hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (Editörler). Dermatoloji'de. 2nci baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri; 1994; 483-9.
19. Farrar MD, Ingham E. Acne inflammation. Clin Dermatol. 2004; 22:380-4.

20. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006; 8: 2195-5.
21. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol.* 2003; 42:366-9.
22. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet.* 1998; 351:1871-6.
23. Odom Rb, James WD, Berger TG: *Andrews' diseases of the skin.* 9. Philadelphia, Saunders. 2000; 284-7.
24. Leyden JJ. Acne vulgaris is a multifactorial disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:199.
25. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:326-33.
26. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WJ et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol.* 2005;14:143-52.
27. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol.* 2004; 22:367-74.
28. Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg.* 2000; 26:857-71.
29. Usatine RP, Quan MA. Pearls in the management of acne: an advanced approach. *Prim Care.* 2000; 27: 289-8.

30. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Dermatology. 3rd ed. Available at: <http://expertconsultbook.com>.

31. İltter N. Akne vulgarisin klinik ozellikleri. Klinik Aktuel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı. 2007;12:15-7.

32. Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF, et al. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. Sem Cutan Med Surg. 2011;30:2-5.

33. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:637-46.

34. Saral Y. Coşkun B. Köse A. Premenarşiyal kızlarda akne vulgaris ile serum seks steroidleri ve pubertal gelişme arasındaki ilişki. Dermatose. 2004;4;215-9.

35. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 7th ed. New york: McGraw-Hill. 690-703.

36. Mirata NY, Köşlü A. vulgarisin şiddetinin yaşam kalitesine etkisi. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği. İstanbul 1998.

37. D.B. Holland, A.H.T. Jeremy, S.G. Roberts, D.C. Seukeran, A.M. Layton and WJ. Cunliffe. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. Br J Dermatol. 2004; 150:72-81.

38. Wilson BB. Acne vulgaris. Prim Care. 1989;16: 695-2.

39. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Dermatol.* 1995;32:31-41.
40. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med.* 2000; 9: 179-7.
41. Krautheim A, Gollinck HPM: Acne: topical treatment. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 398-7.
42. Swanson JK. Antibiotic resistance of *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *Dermatol Nurs.* 2003; 15:359-62.
43. Geneeskd NJ. Use and adverse reactions of lokal antibiotics and disinfectants on the skin. 1999; 143: 1140-3.
44. Bershad SV. The modern age of acne therapy: a review of current treatment options. *Mt Sinai J Med.* 2001; 68:279-86.
45. Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs.* 2003; 15:447-65.
46. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol.* 2004; 22:367-74.
47. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004; 22:439-44.
48. Sykes NL Jr, Webster GF. Acne. A review of optimum treatment. *Drugs.* 1994; 48: 59-70.
49. Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2000;142:855-6.

50. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG. Consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50:900-6.

51. Gollnick H, Cunliffe WJ. Management of acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:1-37.

52. Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15:63-7.

53. Sardana K, Seghal VN. Retinoids: Fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol.* 2003; 30:355-80.

54. Mills CM, Marks R. Adverse reactions to oral retinoids. An update. *Drug Saf.* 1993;9:28-290

55. Goulden V, Layten AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1994;18: 543-52.

56. Kaymak Y, İlter Y. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs.* 2006; 18: 576-80.

57. John McLane. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 188-94.

58. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 45-9.

59. Lerman S. Ocular side-effects of Accutane therapy. *Lens Eye Toxic Res.* 1992; 9: 429-38.
60. Diffey BL, Spiro JG, Hindson TC. Photosensitivity studies and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1985; 12: 119-21.
61. Chu T, Cunliffe WJ. Roaccutane and adverse reactions. *Retinoids.* 1998; 14: 148-50.
62. Charles NE, Kent JK. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 150-7.
63. Giovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 176-82.
64. Gür G, Allı N, Güngör E, İkizoğlu G. İso-tretinoin tedavisi sırasında akne fulminans gelişen bir olgu. *T Klin J Dermatol.* 2002; 12: 160-2.
65. Markus HS, Nadira A, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke.* 1997; 28:1739-43.
66. Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000; 32: 385–9.
67. Ueland PM: Homocysteine species as components plasma redox thiol status. *Clin Chem.* 1995;4:340-2.
68. Finkelstein JD: The metabolism os homocystein pathwaysand regulation. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 40-4.

69. Selhub J, et al. Association between plazma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 1995; 332:286-91.
70. Kraus JP: Biochemistry molecular genetics of cystathionine betasynthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 50-3.
71. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, Zittoun J: Remethylation defects:guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 77-83.
72. Herzlick BC. Plazma homocysteine,folate,vitamin B6 and coronar disease risk. *J Am Coll Nutr*. 1996;14:109-10.
73. Chaveau P, et al. Hiperhomocysteinemia: A risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney International*. 1993; 41: 72-7.
74. Friedman JÁ, Dwyer JT. Hiperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis. *Nutrition Review*. 1995; 53: 197-1.
75. Sung JJ, et al. Hiperhomocysteinemia, helicobacter pylori and coronary heart disease. *Heart*. 1996;76:305-7.
76. Savage D, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and folate defiencies. *Am J Med*. 1993; 96:239-46.
77. Refsum H, et al. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia; Changes during a chemotherapeutic rejimen including methotrexate. *Cancer Research*. 1991; 51:821-35.

78. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med.* 1989; 114: 473-1.
79. Blankenhorn DH, et al. Colestipol plus niacin therapy elevates plasma homocysteine levels. *Coronary Artery Disease.* 1991;2:557-60.
80. Vermaak WJ, et al. Vitamin B6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51: 1058-61.
81. Mc Donald CC, Stewart HH. Fetal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. *British Medical Journal.* 1991; 302: 435–7.
82. Redeer SJ, Hoffmann RL, Maqdic KS, et al. homocysteine: The latest risk factor for heart disease. *Dimensions of Critical Care Nursing.* 1992; 19: 11.
83. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest.* 1986; 77: 1370–6.
84. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium – derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 1993; 9: 308–18.
85. Clarke R, Daly R, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1811-49–55.
86. Bellas RE, Lee JS. Expression of a constitutive NF – Kappa B – like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2521–7.

87. Herbert V. Making sense of laboratory tests of folate status: Folate requirements to sustain normality. *Am J Hematol.* 1987; 26: 199-7.
88. Soysal T. Anemiler, İÜ Cerrahpasa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. 2001: 33-47.
89. Guyton A. Tıbbi Fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavusoğlu H. Cilt 1, 3. Baskı, İstanbul. Nobel. 1989; 59-71.
90. Jacques P, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 1996;93:7-9.
91. Glader B. Anemia: General Considerations. 11th Edition of Wintrobe's Clinical Hematology. Lipincott Williams &Wilkins, Philadelphia. 2004; 947-8.
92. Nelson-Piercy C. Sistemik Hastalıklar ve Gebelik. 2. Baskı, Nobel Tıp. 2003; 250-268.
93. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin?. *Dermatology.* 1997; 195: 22-8.
94. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:208-11.
95. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, et al. Plasma homocysteine, folate, vitamin B12 concentration and risk for early onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 940-8.

96. Vermeer SE, Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol.* 2002;51:285-9.
97. Chambers J, Skooner J. Homocysteine: A novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians. *Heart.* 2001;86:121-2.
98. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke.* 1995; 26: 795-8.
99. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol.* 2000;57:1422-8.
100. Kemper P, Murtaugh C. M.Lifetime use of nursing home care. *NewEngland Journal of Medicine.*1991; 324: 595-6.
101. Folstein MF, Bassett SS, Anthony JC. Dementia: case ascertainment in a community survey. *J Gerontol.* 1991; 46: 132-8.
102. Karadag AS, Tural E, Ertugrul DT, Akin KO. 'Effect of isotretinoin treatment on plasma holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels: non-controlled study. *Int J Dermatol.* 2011; 50: 1564-9.

8. ÖZET

Farklı dozlarda iso tedavisinin serum hcy, B12 vitamini, ve folik asit düzeyleri üzerine etkisi

AV genç popülasyonda en sık görülen deri hastalığıdır. İso, topikal kullanılan ilaçlar ve oral ab'lere dirençli, sikatris bırakma riski yüksek AV ve nodüloistik akneli hastalarda oldukça etkin bir tedavi seçeneğidir. İlacın çeşitli klinik yan etkilerinin yanında karaciğer fonksiyon testleri, kan lipidleri üzerine de olumsuz etkileri olabilmektedir. Son zamanlarda iso'in hiperhomosisteinemide de rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Kanda lipid ve hcy yüksekliği prematür ateroskleroz ve tıkalı arter hastalığına neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı farklı dozlarda (0.5 m/kg/gün ve 1.0 mg/kg/gün) iso kullanan AV'li hastalarda, iso'in serum hcy düzeyleri ve hcy metabolizmasından sorumlu B12 vitamini ve folik asit düzeylerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza; orta ve şiddetli AV tanısı almış ve tedavide iso kullanım endikasyonu konmuş 62 adet hasta, ve 62 adet sağlıklı gönüllü kontrol dahil edilmiştir. Orta şiddetli akne kliniği olan 31 hastaya 0.5 mg/kg/gün, şiddetli akne kliniği olan 31 hastaya 1 mg/kg/gün olacak şekilde iso başlanmıştır .

İso tedavisi öncesi ve tedavinin 45. gününde hcy, B12 vitamini, folik asit, ayrıca karaciğer fonksiyon testleri, serum kolesterol ve TG düzeylerine de bakılmıştır. Aynı tetkikler kontrol grubunda da yapılmıştır.

Çalışmamıza aldığımız akneli hastaların; iso tedavisinin 45. gününde bakılan hcy değeri hem 0.5 m/kg/gün, hem de 1.0 mg/kg/gün iso kullanan grupta tedavi

öncesi ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hcy metabolizmasından sorumlu B12 vitamini ve folat düzeylerinde ise tedavi öncesi, tedavinin 45. gününde ve kontrol grubunda ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

0.5 mg veya 1.0 mg iso kullanan hasta grubu içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan AST, ALT,ALP, GGT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

1.0 mg iso kullanan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası total kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak artış göstermiştir. 0.5 mg grubunda ise anlamlı artış bulunmamıştır. TG düzeyinde ise hem 0.5 mg grubu içerisinde, hem de 1.0 mg grubu içerisinde tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür.

Tüm bu sonuçlar iso'in hcy üzerinde etkisi olduğunu; bu nedenle iso tedavisi sırasında karaciğer enzimleri, kolesterol, TG değerlerinin yanısıra kan hcy düzeylerinin de kontrol edilmesinin hasta açısından yararlı olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: akne,vitamin B12, folik asit, homosistein, isotretinoin

9.SUMMARY

Effects of different doses of isotretinoin treatment on the levels of serum homocysteine, vitamin B12, and folic acid

Acne vulgaris (AV) is the most common skin disease in the younger population. Isotretinoin is a highly effective treatment option for patients with acne vulgaris and nodulocystic acne, which are resistant to topical and oral antibiotics and which have higher risk of leaving a scar. In addition to a variety of clinical side effects of the drug, it can also have negative effects on liver function tests and blood lipids. The potential role of isotretinoin on hyper-homocysteinemia is being focused on recently. Elevation of homocysteine in the blood lipid can cause premature atherosclerosis and arterial occlusive disease. This study aims at investigating the effects of isotretinoin on vitamin B12 and folic acid levels, which are responsible for serum homocysteine levels and homocysteine metabolism, in patients with AV using isotretinoin in different doses (0.5 mg / kg / day and 1.0 mg / kg / day).

In our study; 62 patients diagnosed with medium and severe AV with an indication of isotretinoin use and 62 healthy control subjects were included. Isotretinoin was started in a dosage of 0.5 mg/kg/day for 31 patients with the clinical

characteristics of acne with medium severity and in a dosage of 1 mg/kg/day for 31 patients with severe acne clinic.

Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels as well as liver function tests, serum cholesterol and triglyceride levels were tested at the baseline and on day 45. The same tests were performed also in the control group.

The homocysteine values tested in the 45th day of isotretinoin treatment in our patients with acne were found significantly higher in both groups taking 0.5 mg/kg/day and 1 mg/kg/day isotretinoin as compared to the values at the baseline and also to the control group. However, no statistically significant differences were found in the levels of vitamin B12 and folate, which are responsible for the homocysteine metabolism, between the values measured at the baseline, at the 45th day of treatment and those measured in the control group.

No statistically significant differences were found in the levels of AST, ALT, ALP and GGT measured before and after the treatment in the patient groups taking 0.5 mg/kg/day and 1 mg/kg/day.

The total cholesterol level increased significantly in the group using 1.0 mg isotretinoin after the treatment as compared to the baseline. In the 0.5 mg group however, no significant increases were found. In the triglyceride levels however, statistically significant increases were seen both in the 0.5-mg group and the 1.0-mg group after the treatment as compared to the baseline.

All these results support that isotretinoin has effect on homocysteine; and also support that following the blood homocysteine levels as well as the levels of liver enzymes, cholesterol and triglyceride will be beneficial for the patient.

Keywords: acne, vitamin B12, folic acid, homocysteine, isotretinoin