

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA INSULİN BENZERİ BÜYÜME
HORMONU-1(IGF-1) DÜZEYİ VE IGF-1 RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURAK SEZEN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. M. LEVENT TAŞLI

DENİZLİ – 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA INSULİN BENZERİ BÜYÜME
HORMONU-1(IGF-1) DÜZEYİ VE IGF-1 RESEPTÖR GEN
POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK SEZEN**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. M. LEVENT TAŞLI**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 04.08.2015 tarih ve 2015TPF023 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Doç. Dr. M. Laurent TASLI danışmanlığında Dr. B. V. K. tarafından yapılan "Alve vücutlu: W. B. B. 16 F. 1" başlıklı tez çalışması gün 9/ay 09/yıl 2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafındanAnabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Seriz Duygulu

ÜYE

Doç. Dr. M. Laurent Tasli

ÜYE

Prof. Dr. Ayşe KURBAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum. gün 7/ay 09/yıl 2016

Prof. Dr.
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim döneminde bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ve iyi niyet çerçevesinde paylaşan, bu konuda gelişimim için beni destekleyen, bu değerli meslekteki uygulamalarımı şekillendiren değerli hocalarım Prof.Dr.Berna ŞANLI, Prof.Dr.Şeniz DUYGULU, Doç.Dr.M.Levent TAŞLI ve Doç.Dr.Nida KAÇAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde desteklerini esirgemeyen ve beni titizlikle yönlendiren tez danışmanım Doç.Dr.M.Levent TAŞLI'ya teşekkürlerim sunarım.

Tez çalışmamdaki parametrelerin sonuçlanmasında yardımcı olan ve tezimin her aşamasında bana sabırla katkıda bulunan Prof.Dr.Sebahat TURGUT'a ve yine çalışmamın sonuçlanması için titizlikle çalışan Öğr.Gör.Dr.Mukaddes MERGEN DALYANOĞLU, Arş.Gör.Dr.Fatih ALTINTAŞ ve Arş.Gör.Dr.Melek TUNÇ ATA'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteği esirgemeyen ve benim her türlü gelişimimde katkıda bulunan aileme, eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Dr.Burak Sezen
2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|-------------------------------|------|
| ONAY SAYFASI | I |
| TEŞEKKÜR | II |
| İÇİNDEKİLER | III |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | V |
| TABLolar DİZİNİ | VI |
| ÖZET | VII |
| İNGİLİZCE ÖZET | VIII |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| Akne Vulgaris | 3 |
| IGF Sistemi | 26 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 33 |
| BULGULAR | 38 |
| TARTIŞMA | 42 |
| SONUÇLAR | 52 |
| KAYNAKLAR | 53 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

- IGF:İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
HSD: Hidroksi steroid dehidrogenaz
DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulfat
DHT:Dihidrotestosteron
PI:Fosfotidil inozitol
TLR:Toll-like reseptör
IGF-IR: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü
LT:Lökotrien
TNF:Tümör nekrozis faktör
FOX: Forkhead box
BPO:Benzoil peroksit
SREBP: Sterol Regulatory Element Bağlayıcı protein
PCR:Polimeraz zincir reaksiyonu
GH: Büyüme hormonu
PDGF: *Platelet derived growth factor*
IRS: İnsülin reseptör substrat
MAP kinase: *Mitogen Activated Protein Kinase*
FSH: Folikül stimüle edici hormon
RAR:Retinoik asit reseptörleri
RXR:Retinoid X reseptörleri

| ŞEKİLLER DİZİNİ | | Sayfa No |
|------------------------|---|-----------------|
| Şekil 1 | Akne patogenezi | 4 |
| Şekil 2 | Deri katmanları ve ekleri | 5 |
| Şekil 3 | Steroid metabolizması | 6 |
| Şekil 4 | Hiperandrojenizm ve PCOS düşünülen akne hastasının endokrinolojik değerlendirmesi | 14 |
| Şekil 5 | İnflame komedon histopatolojisi | 15 |
| Şekil 6 | Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) | 17 |
| Şekil 7 | İnsulin-like growth factor 1 reseptör (IGF1R) gen yapısı | 27 |
| Şekil 8 | İnsulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ve hybrid reseptörlerin yapısal özellikleri | 28 |
| Şekil 9 | IGF-1 reseptör gen polimorfizmlerine genel bir bakış | 29 |
| Şekil 10 | IGF-I reseptör Polimorfizminin enzim kesimi analizi | 35 |
| Şekil 11 | <i>P.acnes</i> ve IGF-1 | 47 |
| Şekil 12 | Endojen ve eksojen diyetSEL hormonlar ile oluşan aknejenik hormon kaskadı | 50 |

TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Tablo 1 Akne Tedavisi | 19 |
| Tablo 2 Akne tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki spektrumu | 20 |
| Tablo 3 Akneiform ilaç erüpsiyonlarından sorumlu ajanlar | 25 |
| Tablo 4 Akne vulgaris ve kontrol grubunun demografik verileri | 38 |
| Tablo 5 Akne vulgaris hasta grubunun klinik verileri | 38 |
| Tablo 6 IGF-1 reseptör genotip frekanslarının hasta ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı | 39 |
| Tablo 7 IGF-1 reseptör allel frekanslarının hasta ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı | 39 |
| Tablo 8 Hastalık Şiddeti ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 9 IGF-1 VE IGFBP3 Düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki Dağılımı | 39 |
| Tablo 10 Akne şiddeti ile IGF-1 VE IGFBP3 Düzeyi ilişkisinin Değerlendirilmesi | 40 |
| Tablo 11 IGF-1 reseptör genotipleri ile IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi | 41 |
| Tablo 12 IGF-1 VE IGFBP-3 Düzeylerinin bayan ve erkek arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi | 41 |

ÖZET

Akne Vulgaris İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu-1(IGF-1) Düzeyi ve IGF-1 Reseptör Gen Polimorfizmi

Akne vulgaris daha çok yüz bölgesi olmak üzere seboreik bölgelerde gözlenen pilosebase uniteyi tutan kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Patogenezde rol oynayan faktörler; aşırı sebum üretimi, anormal follikuler keratinizasyon, Propionibacterium acnes (P.acnes) çoğalması, inflamasyon ve genetik faktörlerdir. Etiyopatogeneze yönelik İnsülin benzeri büyüme faktörü(IGF-1) düzeyi ve İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein(IGFBP3) düzeyi ve IGF-1'nin gen polimorfizmini içeren çalışmalarda akne vulgaris ile ilişkili olduğu yönünde veriler elde edilmiştir.

Bu çalışmada akne vulgarisli bireylerde IGF-1 sistemine dahil IGF-1 düzeyi, IGFBP-3 düzeyi ve IGF-1 reseptör gen polimorfizmi parametrelerinin patogenezdeki rolünü ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamız 143 akne vulgaris hastası 70 sağlıklı kontrol içermektedir. Hastalar akne vulgaris tanısı konduktan sonra sınıflandırma global akne skorlama sistemi şiddeti ile skorlanarak yapıldı. Kronik sistemik inflamatuvar hastalığı ve hiperandrojenizm kliniği olmayan akne vulgarisli hastalar dahil edildi. Hasta ve kontrollerde ELISA yöntemi ile IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri, DNA izolasyonu ve PCR yöntemiyle IGF-1 reseptör gen polimorfizmi çalışıldı.

Çalışmamızda IGF-1 reseptör gen polimorfizmi değerlendirildiğinde ; AA genotipinin ve A allelinin akne grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha baskın olduğu gözlemlendi. (p değerleri sırasıyla: 0,048—0,029) Buna ek olarak genotip olarak akne şiddet grupları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Yine akne grubunda kontrol grubuna göre IGF-1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu fakat IGFBP-3 düzeyi arasında bir farklılık olmadığı saptandı. Aknenin şiddeti arttıkça istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde IGF-1 düzeyinin arttığı IGFBP3 düzeyinin bundan etkilenmediği gözlemlendi.

Sonuç olarak IGF-1 düzeyi yüksekliğinin ve IGF-1 reseptör AA genotipi ve A alleli taşımanın akne patogenezinde predispoze bir faktör olduğu gözlemlendi.

SUMMARY

Insulin-like Growth factor-I Receptor Gene Polymorphism and IGF-1 Level in Acne Vulgaris Patients

Acne vulgaris observed more often facial region including seborrheic areas. it is a chronic inflammatory dermatosis that holds the piloosebaceous unit. Factors that play a role in the pathogenesis are: excessive sebum production , abnormal follicular keratinization , Propionibacterium acnes (P. acnes) proliferation, inflammation and genetic factors. Studies for the etiopathogenesis including: IGF-1 levels,IGFBP3 levels and IGF-1 gen polymorphism, obtained datas shows that these factors to be associated with acne vulgaris.

This study aims to show the role of IGF-I system that included IGF-1 levels, IGFBP-3 levels and IGF- 1 receptor gene polymorphism parameters in the acne vulgaris patogenesis at the individuals with acne.

Our study included 143 acne vulgaris patients and 70 healthy controls. After the patients diagnosed acne vulgaris,they were classified by the global acne severity scoring system. acne vulgaris patients who has clinical hyperandrogenism and chronic systemic inflammatory disease were removed. IGF-1 and IGFBP3 levels in patients and control groups were studied by ELISA and IGF-1 receptor gene polymorphism were studied by DNA isolation and PCR technique.

In our study when IGF-1 receptor gene polymorphism evaluated: AA genotype and A allele observed statistically significantly more dominant in acne group compared to control group(p values were 0,048—0,029). In addition, not a statistically significant difference between groups of genotype severity of acne. also, IGF-1 levels was found to be increased statistically significant in acne group compared to the control group but there was no difference between IGFBP-3 levels. It was observed that when the severity of acne increases statistically significantly IGF-1 leves increases but IGFBP3 levels were not affected.

As a result, the increased levels of IGF-1 and containing IGF-1 receptor AA genotype and A allele was found to be a predisposing factor in the pathogenesis of acne.

GİRİŞ

Akne vulgaris daha çok yüz bölgesi olmak üzere seboreik bölgelerde gözlenen pilosebase uniteyi tutan kronik inflamatuvar bir dermatozdur.(1)Akne vulgaris erken adolesan çağın %27'sini, geç dönem adolesanların da %93'ünü etkileyen 11-30 yaş arası en sık görülen dermatozlardan birisidir.(2)Görülme sıklığı 18 yaşında en üst düzeye çıkmaktadır.Hastalığın tanısının ve tedavisinin önemli olmasının sebebi etkilenen hasta grubunda özgüvende eksiklik,sosyal çekilme ve depresyon gibi psikososyal bozukluklar görülebilmektedir.(3)

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen genetik olarak yatkın bireylerde, bireysel hormonal faktörler özellikle androjenler ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.(4)Temel patolojik mekanizmalar ise belirgin androjen aktivitesiyle sebum üretiminde artış, foliküler hiperkeratinizasyon, folikül içindeki P.acnes'in çoğalması ve bakteriyel floranın gelişimi ve inflamatuvar reaksiyondur.(5)Androjenler pilosebase unite de sebum bezinin büyümesi, sebum üretiminin artması ve keratinositlerin çoğalmasını stimule etmede önemli rol oynar.(6) Bu sebace gland gelişimi yani artmış sebum üretimi adrenarş ile çakışmaktadır.(7)Birçok çalışmada androjen düzeyleri ile aşırı sebum üretimi ve akne oluşumunun korele olduğu gösterilmiştir.Serum androjen düzeylerine ek olarak IGF-1(İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) düzeyinin de akne şiddeti ile korele olduğu bildirilmektedir.(8)

Akne vulgariste follükuler epitelyal farklılaşma sonucunda deskuame kornifiye hücreler follüküler kanalda hiperkeratotik tıkaç oluştururlar(=mikrokomedon oluşumu)(9)Androjenler sebum üretimi yanında, hiperproliferasyonda da rol oynamaktadır ve buna ek olarak sebumun lipid kompozisyonu da komedon oluşumunda önemlidir.Serbest yağ asitleri ile skualen ve skualen oksitte artma, sebace linoleik asitte azalma duktal hiperproliferasyonu artırır(10).Mikrokomedonların büyümesi sonucunda klinik olarak görülen komedonlar ortaya çıkar.(3)

Gram pozitif, anaerob/mikroarofil, hareketsiz ve derinin kalıcı flora elemanı olan Propriobacterium acnes(P.acnes) sebace bezlerden zengin bolgelerde daha yoğun olarak bulunur.(11) Akne vulgarisli hastalarda daha yoğun olduğu gözlenmiştir.Sebace follüküldeki lipitten zengin ve anaerob ortam bakterinin üremesi için çok uygundur.(3)

P.acnes akne patogenezinde yer alan komedogenezise ek olarak inflamasyon üzerinde de rol almaktadır.(11)Bakterinin ürettiği extraselüler lipaz sebumdaki trgliseridleri hidrolize ederek çoğalmak için uygun ortama ve proinflamatuvar,komedojenik yatkınlık oluşmasına zemin hazırlar.Bunun yanında p.acnesin salgıladığı kemotaktik faktörler, nötrofillerin follikül kanalına birikmesini sağlar.Sonuç olarak nötrofillerin salgıladığı hidrolitik enzimler follikuler duvarını ortadan kaldırır.Bu süreç dermiste inflamasyonla sonuçlanıp akne vulgarisin inflamatuvar lezyonları(papül,püstül,nodül) ortaya çıkar.(3)

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve growth hormon(büyüme hormonu) epidermal homeostaziste görev alır.(12)IGF-1in büyük bir bölümü karaciğerde sentezlenir ve GH tarafından sentezi artırılır.GH ve IGF-1 düzeyi için yaş önemli bir belirleyicidir.IGF-1 konsantrasyonu doğumda düşüktür,çocukluk ve pubertede iki ile uc kat artar, ucuncu dekatta ise tekrar düşmeye başlar.(13)IGF'ler insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlere(IGFBP) bağlanarak taşınırlar ve bu proteinler IGF'lerin yarı ömrünü uzatır, etkilerini düzenlemede rol oynarlar.(14) Vücutta organlara özgü çalışan IGF regulatuar sistemin komponentleri IGFler (1 ve 2), IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP 1-6), IGF reseptörleri (1 ve 2) ve IGFBP spesifik proteazlardır.(15)Dolaşımdaki IGF-1'in %75'inden fazlası IGFBP-3 tarafından taşınmaktadır.(16)GH düzeylerinin yanısıra akut ve kronik hiperinsülinemininde IGF-1 düzeyinin yükselmesine ve IGFBP-3 düzeyinin azalmasına neden olur.IGFBP-3, IGF-1'in reseptöre bağlanmasını engelleyerek büyümeyi inhibe eder.(17) İnsan sebace glandları ve sebositlerde GH ve IGF-1'in reseptörlerinin ekspresyonu kanıtlanmıştır dolayısıyla GH ve IGF-1 sebace gland fizyolojisinde rol oynar.(18)

Bu çalışmada, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin akne vulgarisin patogenezindeki rolü ve sebositlerdeki IGF-1in reseptör ekspresyonu göz önüne alınarak;IGF regulatuar sisteme dahil olan IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi ve IGF-1 reseptör gen polimorfizminin değerlendirilmesi sonucunda akne vulgarisin tam olarak aydınlatılmayan etyopatogenezine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

AKNE VULGARİS

Tanım

Akne vulgaris pleomorfik bir klinikle karakterize(=komedon,papül,püstül,nodül ve aktif lezyonların sekeli olan skar),etyopatogenezde birçok faktörün rol aldığı, pilosebace üniteyi tutan, sıklıkla adolesan çağda görülen, kronik inflamatuvar bir dermatozdur.(20)

Tarihçe

Akne sözcüğü, yunanca 'acme'(=sivri uç veya tepe) sözcüğünün değişime uğramasıyla oluşmuştur.1920'lerde benzoil peroksit,1950'lerde oral antibiyotik,1970'lerde topikal retinoik asit,1980'lerde oral isotretinoin,1990'larda lazer akne vulgaris tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.(21)

Epidemiyoloji

Tüm dünyada insanların %9,4'ünün akneden etkilendiği düşünülmektedir.(23)Adelosanda prevalansı %20-35'i orta veya şiddetli akne olmakla beraber %90-95'i bulmaktadır.(21,22) Erkeklerde akne daha sık ve şiddetlidir.Kızlarda erken puberte başlangıcı nedeniyle daha erken dönemde gözlenmektedir.(25)Şiddet ve sıklık parametreleri erkeklerde 16-19,kızlarda 14-17 yaş arasında en üst düzeye ulaşmaktadır.(21)

Vakaların çoğu erken ve orta adolesan dönemde görülmekle beraber,daha sonraki yaşlarda insidanda azalma gözlenir.Buna karşın kadınlarda 30 yaş üzeri dönemde de devam edebilir.(24)

Hastaların çoğunda akne zamanla iyileşir.Buna karşın vakaların %17'sinde 25 yaşından sonra da devam eder. Geç başlangıçlı akne 25 yaşından sonra ve %8 oranında gözlenir.Bu hastaların büyük bir bölümünü kadınlar oluşturur.Son zamanlarda kadınlarda gec başlangıçlı akne prevalansının giderek arttığı belirtilmektedir.Bu durumun sebepleri arasında ;kozmetik ürünlerin ve özellikle androjenik progesteron içeren oral kontraseptiflerin kullanımının artışı sayılabilir.(26)

Nodulokistik akne beyaz erkeklerde siyah erkeklere göre daha yaygındır. Akne vulgarisin Japonlarda, beyaz Amerikan toplumuna göre daha az rastlandığı bildirilmiştir.(24)

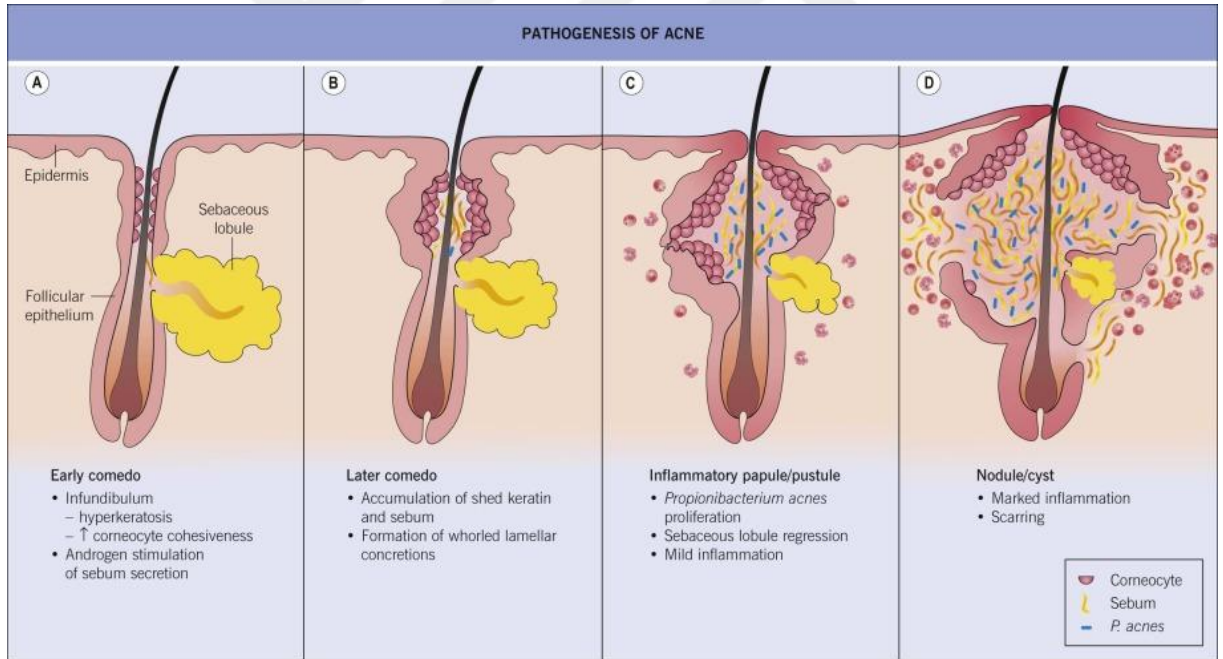
Etyopatogenez

Akne oluşumunu aydınlatan belirgin gelişmeler olsa da halen hastalığın etyopatogenezi net olarak anlaşılamamıştır.(5)

Akne gelişiminden sorumlu faktörler dört ana başlık altında toplanır.

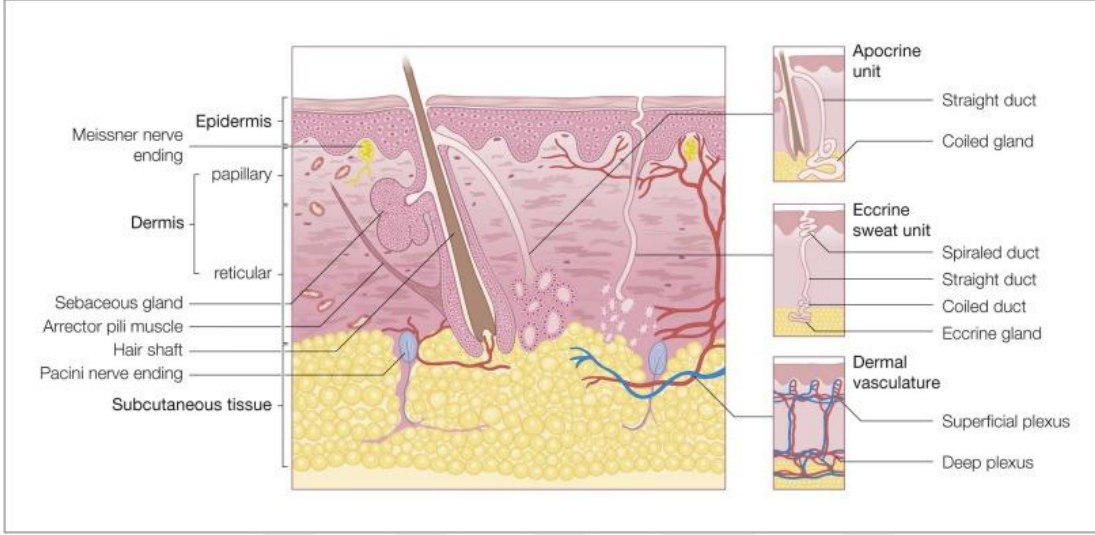
- Sebum üretiminde artış ile birlikte sebace bez hiperplazisi
- Anormal follükuler gelişme ve farklılaşma
- *P.acnes* kolonizasyonu
- İnflamasyon ve immün cevap

Şekil 1: Akne patogenezi⁴⁷



Sebase gland, kıl follikülün dış kök yaprağının lateral bir çıkıntı yapmasıyla oluşur. İlk olarak gestasyonel dönemin 13-15. haftalarında seçilebilir. Avuç içi ve ayak tabanı hariç tüm vücutta yaygın olarak bulunur. Holokrin tipte salgılama yapar. (27)

Şekil 2: Deri katmanları ve ekleri¹⁴¹

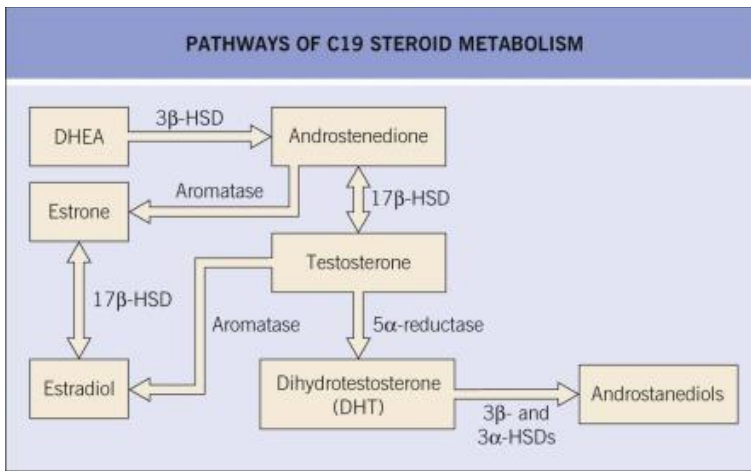


Yakın döneme kadar mikrokomedon oluşumundan sorumlu foliküler deskuamasyondaki anormallik ve hiperseborenin en önemli faktörler olarak kabul ediliyordu. Buna karşın son dönemdeki yapılan çalışmalarla sebase lipidlerin ve inflamatuvar mediyatorların rolü göz önünde bulundurulduğunda erken dönemde henüz duktal hiperproliferasyon gelişmeden önce immün değişikliklerin ve inflamatuvar yanıtların oluştuğu saptanmıştır. (11)

Akneli hastalardaki sebum üretimi artışı akne şiddetiyle koreledir. Bunun nedeni androjenlerin artmış üretimi, sebase bezlerin normal androjen seviyelerine artmış cevabı veya her ikisi beraber olabilir. (11) Androjenler akne gelişimine, keratinosit proliferasyonunu uyararak, sebase bezlerin salgısının artması ve büyümelerini uyararak katkıda bulunurlar. Dolaşımdaki androjenlerin büyük bir kısmı adrenal bezler ve gonadlarca üretilir. Sebase bezlerde de lokal olarak üretim olur. (2) Androjenler sebase bezlerde 3β -hidroksi steroid dehidrogenaz (HSD), 17β -HSD ve 5α -reduktaz tip 1 enzimleriyle metabolize edilir. (28) 3β -HSD ve 17β -HSD enzimleri dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'tan testosteron oluşumunda, 5α -reduktaz ise testosterondan dihidrotestosteron (DHT) oluşumunda rol oynar. Androjen reseptörleri sebase bezlerin

bazal tabaka hücrelerinde ve kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunur.(11) Androjen reseptörü az olanlarda sebun üretimi az olur ve akne gelişimi de daha az görülür.(2) Androjenler içinde sebun üretiminden asıl sorumlu olanlar testesteron ve ondan 5-10 kat daha guclu etkiye sahip DHT'dir. Sebuse bezler ortalama 7-8 yaşlarında androjenlerin etkisiyle (adrenarş) buyumeye başlar ve sebun sekresyonu artar. Erken puberte doneminde temel androjen DHEAS olması nedeniyle prepubertal kızlarda komedonal aknenin şiddetiserum DHEAS duzeyiyle koreledir.(11)

Şekil 3: Steroid metabolizması⁴⁷



Akne midadelosan dönemde pik yapması plazma androjen düzeyleriyle ilgili olduğu gibi, GH ve IGF-1 in düzeyleri ile de ilgilidir.(13)Hayvanlarla yapılan çalışmalarda GH'nin sebosit gelişiminde ve büyümesindeki rolü gösterilmiştir.GH reseptörüne bağlanarak hem direkt hemde indirekt olarak IGF üretimine yol açar.(29)IGF-1 reseptörleri kıl bulbusunun dış kök kılıfı ve matriks hücrelerinde bulunduğu gözlenmiştir.Normal rat derisinde sebuse bezlerde IGF-1 reseptörü tespit edilmiş ve IGF-1'in varlığı bu bölgede gösterilmiştir.(30,31)IGF-1'in bu lokalizasyonu mitotik indeksi çok olan bazal hücrelerdedir.Bu durum GH ve IGF-1'in sebuse epitel ve kıl follikülü üzerindeki trofik etkilerini yansıtmaktadır.(32)

İn vitro şartlarda insan epidermisine benzerlik gösteren rat prepusiyel sebositlerde sebuse gland gelişimi ve farklılaşmasında GH,IGF ve insülinin farklı etkilerinin olduğu gözlenmiştir.GH'nun DHT nin sebositler farklılaşması üzerindeki etkilerini artırdığı ve bu

etkilerin IGF-1 ve İnsüline göre daha çok olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak IGF-1'in major etkisi proliferasyon üzerinedir, farklılaşmadaki etkileri insülin ile benzerdir.(32)

Hiperprolaktinemi, Akromegali ve insülin direnci gibi patolojiler hirsutizm ve akne ile birliktelik gösterir. Bu birlikteliklerde IGF'ler direkt olarak rol alabilir. GH ve IGF-1'in, pilosebase ünite gelişiminde ve farklılaşmasında direkt olarak uyarı etkisi mevcuttur. Buna ek olarak hirsutizmde yükselmiş IGF-1 seviyeleri ile ovarian hiperandrojenizm ve düşmüş IGFBP-3 seviyeleri gösterilmiştir.(33)

IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide de rol aldığı ve sütün direkt, Batı tipi glisemik indeksi yüksek gıdalarla beslenmenin hiperinsulinemiye yol açması ile IGF-1 seviyelerini yükselttiği bunun da sebogenesisi fosfatidil inositol 3 (PI3)/protein kinaz (Akt) yolu üzerinden, keratinositlerin çoğalmasında forkhead box O bağımlı genleri üzerinden uyardığı gözlenmiştir.(2,11)

Nöropeptid reseptörleri stres ile akne lezyonlarının alevlenmesi arasındaki ilişkiyi açıklamada önemli rol oynar.(11) Stres esnasında üretilen bir nöropeptid olan substans P sebace bezlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını artırdığı ve stresin etkilediği nöropeptid reseptörlerinin sebositlerde inflamatuvar sitokinlerin üretimini, proliferasyonu ve farklılaşmasını, lipogenezi ve androjen metabolizmasını module ettiği tespit edilmiştir.(11,34)

Normal keratinizasyonda hücreler tekli halde lümen lümenine atılır ve ekstrete edilir.(28) Akne vulgariste keratinositlerin hiperproliferasyonu, birbirlerinden ayıramamaları ve anormal atılımı sonucu keratinositlerin pilosebase kanalında birikmesi gözlenir.(11) Bu biriken keratinositler, monofilamentler ve lipit tanecikleri paket halinde mikroskopik olarak kanalı tıkayan hiperkeratotik bir tıkaç (mikrokomedon) oluşturur ve sebumun deri yüzeyine açılması engellenir.(2,28) Mikrokomedonlar sublinik öncü lezyonlardır ve klinik olarak görünür komedon ve inflamatuvar lezyonlara (papül, püstül, nodül) olgunlaşırlar.(2,35) Yapılan araştırmalarda komedonlarda artmış duktal hiperproliferasyon gösterilmesinin yanında akneli hastalarda normal görünümde deride de duktal hiperproliferasyon tespit edilmiştir.(11)

Normal şartlarda sebum sterildir ve serbest yağ içermemektedir. Serum lipit içeriğindeki değişiklikler (Serbest yağ asitleri ile skualen ve skualen oksitte artma, sebace linoleik asitte azalma) folliküler hiperkeratinizasyonla ilişkilidir.(2)

Propionibacterium acnes (P. acnes):

P.acnes gram pozitif, anaerob/mikroarofil, hareketsiz,cilt florasında kalıcıdır ve saçlı deri ve yuz gibi sebace bezlerden zengin bolgelerde daha yoğun olarak bulunur.Normal derinin *P.acnes* ile kolonizasyonu yaş ve vucut bolgesine gore farklılık gösterir.(11)Diğer bakteriler;genelde Stafilokokus epidermidis, malassezia furfur şeklindedir.(2)*P. acnes* infantlarda bulunur, ancak prepubertal donemdeki cocuklarda nadiren saptanır. Sebace bez fonksiyonlarının puberteyle maturasyonunu sonrasında deride gözlenmeye başlanır.Sebum uretimiyle *P.acnes* seviyeleri arasında yuksek derecede korelasyon vardır. Bu bulgular sebumun *P. acnes* buyumesi icin bir substrat olduğunu gösterir. Ancak deri yuzeyindeki *P. acnes* sayısıyla akne şiddeti arasında korelasyon yoktur. *P.acnes*'in inflamatuvar uyarısına karşı konağın cevabı inflamasyonun şiddetini etkilemektedir.(28)*P.acnes* akne patogenezinde hem komedogenezis hem de inflamasyon uzerinden etkili olmaktadır.(11)

✓ Komedogenez üzerine olan etkisi:Aknenin komedon oluşum evresinde *P. acnes* henuz yoktur ve komedogenezis başlangıcında rol almaz. Ama sebum ve korneositlerden oluşan bu mikrocevre *P. acnes*'in aşırı çoğalmasına yol acar ve kolonizasyon gelişir. Bu durum anormal olan deskuamasyonu *P. acnes* aracılı birkaç yolla artırabilir. (11)Akneli hastalarda Toll-like reseptor 2 ve 4(TLR-2 ve 4) artmıştır ve bu hastalara spesifik olduğu düşünülmektedir.*P.acnes* gibi mikrobiyal liganlar keratinosit üzerindeki TLR-2 ve TLR-4 aktivasyonu sonucu keratinositlerden IL-1 α salınımını uyarır.IL-1 α sebace kanal epitelinde keratozu uyarır ve vaskuler endotelial faktörlerin salınımını artırarak akne oluşumuna katkıda bulunur.(2) *P. acnes* tarafından salgılanan lipazlar serbest yağ asidi oluşumuna yol acararak komedogenezisi uyarır. *P. acnes* biofilmi keratinositlerin adhezivitesini artıran biyolojik bir yapışkandır. Ayrıca, *P. acnes* porfirin uretimi yoluyla skualen oksidasyonunda katalitik ajan olarak rol oynar ve okside skualen komedojeniktir. Antibiyotik tedavisi sırasında komedonların sayısında azalma olmasının sebebi de bu sayılan *P. Acnes* komedogenezis bağlantısı olabileceğini gösterir.(11)

✓ İnflamasyon üzerine olan etkisi:*P.acnes*;lipaz, proteaz, hyaluronidaz ve notrofil kemotaktik faktorler uretir.TLR (toll-like receptor)'ler yoluyla pilosebace unitedeki keratinosit ve sebositleri aktifleştirir.Keratinositlerde TLR-2, TLR-4 ve MMP-9 ekspresyonunu artırır.TLR-2 uzerinden proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 α , IL-8, IL-12,TNF- α) uretimini uyarır.Keratinositlerden antimikrobiyal peptidlerin ve sitokinlerin salınımına yol acar.(11)

Anormal follükuler gelişme ve farklılaşmaya neden olan durumları toplarsak; androjen duyarlılığı ve düzeylerinin yükselmesi, sebum lipid içeriği, P.acnes'in aşırı çoğalması ve lokal sitokinler olarak sayabiliriz.(39)

Son yıllarda yapılan araştırmalarda akne lezyonlarının başlangıcında immun değişikliklerin ve inflamatuvar yanıtların keratinositlerin hiperproliferasyonundan önce ortaya çıktığı gösterilmiş ve Eady ve ark.na göre aknedeki inflamasyonun sadece bakteriyel değil, çeşitli antijenlere karşı gelişen tip IV hipersensitivite reaksiyonuna benzetilmiştir.(2,36)

İnflamasyonun başlangıcı artmış sebum üretimi ve bozulmuş bariyer fonksiyonu sonucu gelişen lipid içeriğindeki değişikliğin IL-1 α 'nın uyarmasıdır.(11) Lipid peroksidasyon ürünlerinin PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor) aracılığıyla T hücreleri, aktivatör protein 1'i uyarır, sebositler ile keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenler (2,11) Araşidonik asitten sentezlenen ve proinflamatuvar bir mediatör olan Lökotrien B4(LTB4), diğer proinflamatuvar sitokin ve mediatörlerin salınımını uyarır, uzamış doku inflamasyonuna neden olur.(37,38) Okside skualenler 5-lipooksijenazı artırır.(2) Prelinik bir çalışmada; 5-Lipooksijenazı inhibe eden ilaç verilmesini takiben 3 hafta sonra LTB4 üretimindeki artış engellendiği, akne şiddeti ve inflamatuvar lezyonların sayısında azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak akne vulgarisin LTB4'üde içeren inflamatuvar bir hastalık olduğu, antiinflamatuvar tedavi yaklaşımlarının tedavide bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.(37,38)

İnflamasyonda hücreler olarak P.acnes, nötrofiller, CD4(+) lenfositler ve keratinositler rol oynar.(40) Mikrokomedon oluşumundan sonra, CD4(+) lenfositler follüküler duvarı tutar ve duvar yırtılır. Hemen akabinde nötrofiller bu alana yönelirler. Papülün oluşumunda primer rolü follüküler kanalın yırtılması değil, yırtılma sonucunda dermise geçen lipidler, korneositler ve bakteriler oynar. Sitokinlerle birlikte nöroinflamatuvar mediatörler salınır.(28) Bu durum klinik olarak papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar lezyonlar olarak karşımıza çıkar.(40) Nötrofil varlığında follüküler kanaldan IL-1 α , IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör α (TNF α) üretilir, inflamasyon süreklilik kazanır ve hızlı iyileşme engellenir.(41)

Melnik Forkhead box O1(Fox O1)'in transkripsiyon faktörlerinin hücre siklus kontrolü, DNA hasar ve onarımı, apoptozis, oksidatif stres, hücre farklılaşması, glukoz metabolizması, inflamasyon, immün fonksiyonlar ve kök hücre homeostazisinin

düzenlemesi gibi birçok olayda rol oynadığını düşünerek akne patogenezindeki rolünü incelemiştir. Fox O1 androjen reseptörlerini bloklayarak, PPAR γ 'yı inhibe ederek lipogenez ve sebum üretiminin baskılayarak, antimikrobiyal peptidler üzerindeki etkisiyle P.acne'sin kolonizasyonunu engelleyerek ve CD4(+) T hc aktivasyonunu baskılayarak ve homeostazisi düzenleyerek akne patogenezinde rol alır. Tüm akne uyarıcı faktörler özellikle IGF-1 Fox O1 seviyelerinde azalma sağlayarak yapar. Oral izotretinoin tedavisi IGF-1 seviyelerinde azalmaya yol açtığı ve böylelikle FoxO1 seviyelerini artırarak etki ederler. Buna ek olarak IGF-1 ve androjenler lipogenezde önemli bir transkripsiyon faktörü olan Sterol Regulatory Element Bağlayıcı protein(SREBP)'i uyarır.(2)

Akne hastalarında malondialdehid ve ksantin oksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi parametrelerin etkilenmesi nedeniyle oksidatif stresin etyolojik faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür.(42)

Sabun, deterjanlar ve astrenjanlar deriden sebumu temizler fakat sebum üretimini etkilemezler. Ancak bu ajanların tekrarlayan maruziyeti komedonların delinerek inflamatuvar lezyon oluşmasına neden olur.(28)

Aknenin kalıtımla ilişkisi sıklıkla gündeme gelmesine rağmen kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Tek yumurta ikizlerinde akne şiddeti ve sebum sekresyon hızı tamamen aynı ve komedon sayıları da benzer bulunmuştur. Aile hikayesinin olduğu olgularda aknenin erken başladığı, şiddetli olduğu ve tedaviye yanıtın güç olduğu bildirilmektedir.(43) TNF alfa promoter gen polimorfizminin ve IGF-I (CA) 19 polimorfizminin Türk akne vulgaris hastalarında predispozisyonundan sorumlu olabileceğini gösterilmiştir.(44,45)

Klinik ve Tanı

Seboreik bölgeler, sebace bezlerin daha yoğun olduğu bölgelerdir. Bunlar sırasıyla saçlı deri, yüz, kulak arkası ve içi, göğüs, sırt, koltuk altları, göbek ve kasıklardır. Akne vulgaris bunlar arasından neredeyse yalnız yüze, göğüse ve sırtta yerleşir. En sık özellikle alın ve yanaklar olmak üzere yüz tutulur.(21)

Akne bulguları sebore, inflame olmayan lezyonlar (kapalı ve açık komedonlar), yüzeysel inflame lezyonlar (papüller ve yüzeysel pustüller) ile derin inflame lezyonlar olan nodüllerden oluşur.(11) Ancak son yapılan çalışmalarda, akneli hastalarda lezyonsuz cilt

bölgesinde de subklinik düzeyde inflamasyon varlığı gösterilmiştir.Bu yüzden akne primer inflamatuvar cilt hastalığı olarak kabul görmektedir.(46)

Aknenin ilk klinik belirtisi genellikle yuz ortasında yerleşen komedonlardır.Acık komedonlar mikroskopik veya 2-3 mm capında siyah nokta görünümündedir ve bu renk oluşumu melaninin depolanmasına ve lipidlerin oksidasyonuna bağlıdır.Kapalı komedonlar acık komedonlardan sayıca 10-20 kat daha fazla olduğu halde, ilk bakışta farkedilmeyebilirler, ancak iyi bir ışık altında ancak cilt gerginleştirildiğinde saptanabilirler.Bunlar genellikle bir milimetre, deri renginde, pembe veya beyaz renkte papul şeklindedirler.(47)Kapalı komedonlar,deri yüzeyine açılmamış olmasından dolayı acık komedonlara göre inflamatuvar lezyonlara daha fazla dönüşür.Hücre siklusu ve keratinosit proliferasyonu değerlendirildiğinde pilosebase follüküllerin kıl follükülleri gibi büyüme siklusu olduğu gösterilmiştir.(21) Bazı komedonların kendiliğinden kaybolması bu hipotezi desteklemektedir.(11)

Komedon tipleri secilecek tedavi açısından önemlidir.Mikrokomedonlar akneli hastalarda normal deriden alınan histopatolojik materyalde gosterilebilir.Sıradan komedonlar dermatologlar tarafından kolaylıkla tanınırlar.Kayıp komedonlar deri gerginleştirildiğinde yandan aydınlatılarak ancak görülebilir. Zımpara kağıdı komedonlar çok küçük kapalı komedon topluluklarıdır ve daha çok alında görülürler. Gomulu komedonlar çoğu zaman gözden kaçabilen, deri gerginleştirildiğinde farkedilen ve büyüklüğü 1 cm'ye ulaşabilen komedonlardır ve tekrarlayan inflame lezyonlara neden olurlar. Makrokomedonlar 1 mm'den daha büyük olan komedonlar olup, sıklıkla kapalı komedon formundadırlar.(11) Makrokomedonlar kozmetik sorun oluşturmaları ve özellikle oral izotretinoin kullanımında inflame lezyonlara dönüşmesi sonucunda tedaviye zayıf ve geç yanıtın nedeni olmasına bağlı olarak tedaviyi hak eder.(21)Konglobat komedonlar daha çok erkeklerde ensede ve gövdenin üst kısmında bulunan acık ve kapalı komedon topluluklarıdır.(11)

Inflamatuvar lezyonlar şiddet sırasına göre azdan çoğa doğru papül,püstül,nodül olarak sınıflandırılır. Akne vulgariste papüller follüküler orifis çevresine yerleşmiş,eritemli 1-5 mm çapında başlangıçta kaşıntılı ve ağrılı olabilen kalıcı iz bırakmadan iyileşebileceği gibi daha ileri bir inflame lezyona dönüşebilen lezyonlardır.Akne vulgariste gelişen püstüller, papülün bir sonraki aşaması olmakla beraber daima papüller üzerinden gelişen papül ile aynı büyüklükte normal florayı içeren irinle dolu lezyonlardır.Bu nedenle

doğrudan normal deriden gelişen püstüllerde akne vulgaris tanısı yeterli görülmemeli gram negatif follikülit gibi başka olasılıklar düşünülmelidir. Lezyonların şiddeti artıkça daha inflame, derin yerleşimli, endüre ve ağrılı ortalama 1 cm çapında nodüller ortaya çıkar. Bu durumda nodulokistik akne yerine noduler akne terimi kullanılmalıdır çünkü epitelle sınırlı gerçek kist oluşumu akne de yoktur. (11,21) Nodüllerin birleşmesiyle deride lineer, hassas, fluktuasyon veren sinüs traktları oluşur. Sinüs traktlar genellikle aknenin en ağır formlarında görülür ve tedavileri zordur.(48)

Akne vulgaris papülleri ve yüzeysel püstülleri, yaklaşık 10 gün içinde çoğunlukla kalıcı iz bırakmadan iyileşirken; derin püstüller, nodüller daha uzun sürede ve kalıcı iz bırakarak iyileşebilir. İzler makul ve skatrisler olarak 2 grupta değerlendirilir. Makuller de daha uzun sürede kaybolan veya kalıcı olan postinflamatuar hiperpigmentasyon ve daha kısa sürede kaybolan postinflamatuar eritem şeklinde gözlenir.(21) Dermatologlara başvuran hastaların %22’de ciddi skar gelişimi mevcuttur. Oluşan skar tipleri; buz sarkıtı benzeri, deprese fibrotik, atrofik, hipertrofik/keloidal olabilir. Skar gelişme riski akne şiddetiyle artmasına karşın, yüzeysel inflamatuvar akne lezyonları da skar bırakabilir buna örnek olarak bazı komedonlardan da buz sarkıtı benzeri skarlar gelişebildiği gösterilmiştir. Akne lezyonlarında inflamasyonun gelişmesi 2-3 yıl sürebilir, bu yüzden erken evrede tedavi önemlidir.(11)

Ayrııcı Tanı

Akne vulgarisin tanısı kolay kullanılabilmesine karşın ayrııcı tanısında başlangıç yaşı, lezyonların morfolojisi ve konumu göre farklı hastalıklar düşünülmelidir.(47)

Kapalı komedonlar⁴⁷

- ✓ Milya
- ✓ Osteositoma kutis
- ✓ Sebace Hiperplazi
- ✓ Siringom
- ✓ Trikoepitelyom
- ✓ Trikodiskoma,
fibrofolliküloma
- ✓ Eruptif vellüs kıl kisti
- ✓ Steakistoma multiplex
- ✓ Kolloid milyum
- ✓ Steroid aknesi
- ✓ Kontakt akne
- ✓ Folliküler musinoz

Açık komedonlar⁴⁷

- ✓ Kontakt akne
- ✓ Steroid aknesi
- ✓ *Trikostazis spinuloza*
- ✓ Favre–Racouchot hastalığı
- ✓ Nevus komedonikus
- ✓ Bazaloid folliküler
hamartom sendrom
- ✓ Familyal diskeratotik
komedon
- ✓ Radyasyon ilişkili komedon
- ✓ Gözenek genişlemesi

İnflamatuvar Lezyonlar⁴⁷

- ✓ Rozasea
- ✓ Perioral dermatit
- ✓ Follikülit
- ✓ Akneiform erupsiyon
- ✓ Psödofollikülitis barba
- ✓ Akne keloidalis nuka
- ✓ Fronkül/karbonkül
- ✓ Nötrofilik ekrin hidraadenit
- ✓ Keratozis pilaris
- ✓ Viral ilişkili trikodisplazi
spinuloza
- ✓ Lupus miliaris disseminatis
faciei
- ✓ Psikojenik ekskoriyasyon
- ✓ Folliküler musinoz
- ✓ Folliküler mikozis fungoides
- ✓ Tinea facialis
- ✓ Molluskum kontagiozum
- ✓ Anjiofibrom

Neonatal Akne⁴⁷

- ✓ Sebace hiperplazi
- ✓ Milia
- ✓ Miliarya rubra
- ✓ Candida enfeksiyonu
- ✓ Hiper IgE sendromunun
papülo-püstüler erupsiyonu
- ✓ Geçici myeloproliferatif
hastalığın vezikülopüstüler
erüpsiyonu

Laboratuvar

Akne vulgarisin rutin laboratuvar incelemelerinde özel bir bulgusu yoktur.(21)

Hormonların tetkik yapılması gereken durumlar;¹¹

- ✓ SAHA veya HAIR-AN sendromu şüphesi varsa
- ✓ Hiperandrojenizm bulguları varsa
- ✓ Konvansiyonel tedaviye yanıt yoksa
- ✓ Ani başlangıç ve şiddetli seyir varsa
- ✓ Yeterli sistemik tedaviden sonra hızlı nuks varsa

Bu durumlarda yapılması gereken tetkikler;¹¹

- ✓ Prolaktin
- ✓ LH/FSH oranı
- ✓ Total ve serbest testesteron
- ✓ DHEAS
- ✓ 17-OH Progesteron

Şekil 4:Hiperandrojenizm ve PCOS düşünülen akne hastasının endokrinolojik değerlendirmesi⁶⁴

| | |
|------------------------|---|
| Total Testosteron | >150 ng/dL PCOS >200 ng/dL Over kaynaklı androjen üreten tümör? |
| Serbest Testosteron | PCOS'ta yükselir |
| DHEAS | PCOS'ta yükselir 4000-8000ng/dL konjenital adrenal hiperplazi? >8000 ng/dL adrenal tümör? |
| Androstenedion | PCOS'ta yükselir |
| 17-Hidroksiprogesteron | >200 ng/dL geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi |
| LH/FSH oranı | PCOS'ta yükselir >3/1 |
| Prolaktin | Yüksekse hipofiz hastalığı? Prolaktinoma? |
| TSH, Tiroksin | Tiroid hastalığı? |

*TSH: Tiroid stimüle edici hormon; PCOS: Polikistik over sendromu.

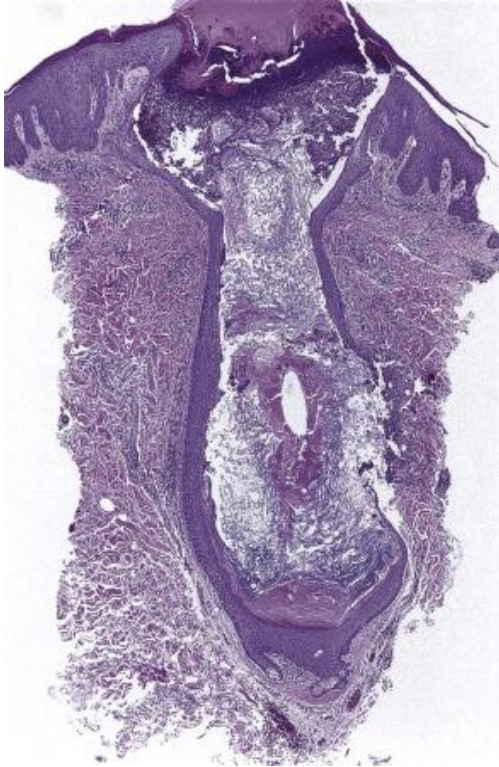
PCOS hastalarında tüm anormal laboratuvar bulgularının bir arada olması beklenmez.

Histopatoloji

Akne vulgariste primer lezyon komedondur.Klinikte komedonlar gözlenmeden önce histopatolojide mikrokomedonlara rastlanır.Bunlar, sebace follikülünün infrainfindibular kanalının hafifçe genişmesi ile birlikte bu bölgede korneositlerin birikimi ve altındaki granüler tabakanın belirginleşmesi biçiminde gelişir.Kanal içinde keratinöz materyalin,lipitlerin ve çok sayıda bakterilerin oluşturduğu bir kitle gelişir.Bu dönemde folliküler epitel incelik ve sebace bezler atrofiye uğrar.Böylelikle klinikte rastlanan komedonlar oluşur.

Açık komedonda orifis açık,keratinöz materyal konsantriktir.Kapalı komedonda ise orifis dar ve keratinöz materyal depolanması sıkı değildir.İnflamasyon kapalı komedonların lduğu bölgede gelişir.Başlangıçta komedon duvarı ödemlidir ve komedon çevresindeki dermiste hücresel reaksiyon gelişmiştir.Komedon duvarının yırtılmasıyla tüm içerik dermise boşalarak reaksiyon iyice şiddetlenir.Böylece lenfositler,plazmositler ve yabancı dev hücreleri içeren inflamasyon oluşur.İnflamasyonun yyerleşim yeri ve şiddetine göre püstül ve nodüller gelişir.(21,24)

Şekil 5.İnflame komedon histopatolojisi⁴⁷



Prognoz ve Klinik Seyir

Akneli hastaların çoğunda prognoz çok iyidir. Çoğu hastada klinik, adolesan dönemde en şiddetli olup,ergenlik dönemi sonrası tablo spontan olarak düzelir. Buna karşın seyir vakadan vakaya değişebilir ve akne özellikle bayan hastalarda erişkin dönemde de devamlılık gösterebilir.(48)Akne 4.dekatta erkeklerin %1'inde ve kadınların %5'inde gözlenmiştir.(35)A.B.D'nin kuzey bölgesinde memvsimsel farklılığa bağlı olarak yaz döneminde akne düzelme görülmüş fakat sebebi saptanamamıştır.Bayanlarda menstrual siklusta ,premenstruel dönemden önce şıayette artışlar gözlenebilir.(24)Hem skar tedavisinin aktif akne tedavisinden zor veya imkansız olması,hem de oluşan skarların olumsuz psikososyal etkilere neden olması yüzünden akne tedavisinde en önemli amaç, skar gelişimine engel olmaktır.(48)

Akne Şiddetinin Değerlendirilmesi

Akne şiddeti değerlendirilmesinde lezyon sayımı yöntemi objektif bir yöntemdir. Bu yöntemde her bir tip akne lezyonu tek tek sayılır ve şiddet belirlenir. Bu yöntem zaman alıcıdır fakat daha gerçekçi olduğu kabul görmektedir. Tedavi takibinde tedavi yanıtlarındaki değişimlere daha duyarlıdır. Bilimsel araştırmalarda kullanımı önerilmektedir. Mevcut lezyon sayımı yöntemlerinin bazılarında sadece yüzdeki akne lezyonlarının şiddeti dikkate alınırken bir çoğunda gövde ön yüz ve sırttaki lezyonlar da değerlendirmeye alınmıştır. Ülkemiz araştırmacılarının akne ile ilgili çalışmalarda tercih ettiği yöntemler incelendiğinde, en çok kullanılan yöntem Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) ve takiben 'International Concensus Conference on Acne Classification System'dir. (61)

1997’de Doshi ve ark., lezyon sayımının zor ve zaman alıcı olması, daha önce önerilen yöntemlerin bir kısmının sadece yüzdeki lezyonları esas alması ve Amerikan Dermatoloji Derneği’nin önerdiği yöntemde sadece inflamatuvar lezyonların değerlendirilmesi gerekçeleriyle GADS’ı önermişlerdir.(62)

Şekil 6.Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS)¹⁴²

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

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

Tedavi

Akne tedavisinde amac, patogeneizde rol alan dört muhtemel mekanizma üzerinden etki ederek akne oluşumunu engellemektir. Tek başına veya etkinliği artırmak için kombinasyon terapileri şeklinde de uygulanabilir. Aknede uygun ve etkili bir tedavi planı düzenlemek için kapsamlı bir anamnez alınıp ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. (63)

Akne vulgaris tedavisi açısından hastada değerlerlendirilmesinin önemli olduğu parametreler;¹¹

- ✓ Hastanın yaşı
- ✓ Başlangıç zamanı
- ✓ Ailesel oyku
- ✓ Lezyonların lokalizasyonu
- ✓ Lezyonların tipi (Komedon, papul, pustul, nodul, kist...) ve şiddeti
- ✓ Hiperandrojenizm bulguları
- ✓ Kullanılan tedaviler ve yanıt
- ✓ Kullanılan bakım ürünleri
- ✓ Postenflamatuvar hiperpigmentasyon ve sikatriks gelişimi

Topikal tedaviler⁶³

- ✓ Benzoil peroksit(BPO)
- ✓ Antibiyotikler;
 - Klindamisin
 - Eritromisin
 - Sodyum sülfosetamid
 - Nadifloksasin
 - Tetrasiklin
 - Metronidazol
- ✓ Topikal retinoidler
 - Tretinoin
 - Adapalen
 - Tazaroten
- ✓ Salisilik asit
- ✓ Azelaik asit
- ✓ Dapson

Sistemik Tedaviler^{64,65}

- ✓ Sistemik antibiyotikler
 - Tetrasiklin
 - Doksisiklin
 - Minosiklin
 - Limesiklin
 - Eritromisin
 - Diğer makrolidler(azitromisin, klaritromisin, roksitromisin)
 - Trimetoprim/sulfometaksazol ve trimetaoprim
- ✓ Sistemik retinoid(oral izotretinoin)
- ✓ Androjen reseptörünü bloke eden ilaçlar
 - Spironolakton
 - Siproteron Asetat
 - Flutamid
- ✓ Adrenal androjen üretimi durduran ilaçlar(Glukokortikoidler)
- ✓ Over kaynaklı androjen üretimini durduran ilaçlar(Oral kontraseptifler)

Tablo 1: Akne Tedavisi

| AKNE TEDAVİSİ ⁴⁷ | | | | | |
|-----------------------------|---|--|---|---|--|
| | HAFİF | | ORTA | | ŞİDDETLİ |
| | KOMEDONAL | PAPÜLER PÜSTÜLER | PAPÜLER PÜSTÜLER | NODÜLER | KONGULABATA FULMİNANS |
| 1. Seçenek | Topikal retinoid | Topikal retinoid+topikal antimikrobiyal* | Oral antibiyotik**+topikal retinoid±BPO | Oral antibiyotik**+topikal retinoid±BPO | Oral isotretinoin(eş zamanlı olarak kortikosteroid gerek tirebilir, özellikle fulminans) |
| 2. Seçenek | Alternatif topikal retinoid, azaleik asit, salisilik asit | Alternatif topikal retinoid+alternatif topikal antibiyotik, azaleik asit, salisilik asit | Alternatif oral antibiyotik***+alternatif topikal retinoid±BPO/Azaleik asit | Oral izotretinoin, Alternatif oral antibiyotik**+alternatif topikal retinoid±BPO/Azaleik asit | Dapson, Yüksek doz oral antibiyotik+topikal retinoid+BPO |
| Bayanlar için seçenekler | | | Oral kontraseptif/anti androjen | Oral kontraseptif/anti androjen | Oral kontraseptif/anti androjen |
| Cerrahi seçenekler | Komedon ekstraksiyon | | Komedon ekstraksiyonu | Komedon ekstraksiyonu İntralezyonel kortikosteroid | İntralezyonel kortikosteroid |
| Tedaviye direnç | | Gr(-) follikülit dışlanması | Gr(-) follikülit dışlanması | | |
| İdame | | | topikal retinoid±BPO | topikal retinoid±BPO | topikal retinoid±BPO |

*Antibiyotik(örneğin klindamisin, eritromisin veya sodyum sülfosetamid)

**Tetrasiklin türevleri

***örneğin azitromisin veya trimetoprim-sulfometaksazol

Tablo 2:Akne tedavisinde kullanılan topikal ajanların etki spektrumu¹⁰¹

| | Keratolitik,antikomedojenik | Sebosupresif | Antimikrobiale | Antiinflamatuvar* |
|------------------|-----------------------------|--------------|----------------|-------------------|
| Tretinoin | ++ | - | (+) | - |
| İsotretinoin | ++ | - | (+) | (+) |
| Adapalen | ++ | - | (+) | + |
| Azelaik asit | ++ | - | ++ | + |
| Eritromisin | - | - | ++ | - |
| Klindamisin | - | - | ++ | - |
| Tetrasiklin | - | - | ++ | + |
| Benzoil peroksit | (+) | - | +++ | + |
| Salisilik asit | + | - | (+) | - |

+++ çok güçlü, ++ güçlü, + orta, (+) zayıf, - yok

* sadece direk in vivo antiinflamatuvar etki belirtilmiştir. İn vitro aktivite skoru bu skordan farklıdır.

Antibiyotik Rezistansını Önlemek İçin Önemli noktalar¹¹

- ✓ Topikal veya sistemik antibiyotikleri monoterapi şeklinde kullanmayınız
- ✓ Özellikle farklı kimyasal yapıları oral ve topikal antibiyotikleri birlikte uygulamayınız
- ✓ Rotasyonel antibiyotik kullanmayınız, kullanılması gerekiyorsa BPO seciniz
- ✓ Antibiyotik kullanım süresini minimuma indiriniz
- ✓ İnflamasyon kontrol altına alındığında antibiyotiği kesiniz
- ✓ İdame tedavide:
 - Antibiyotikleri değil topikal retinoidleri kullanınız
 - Antimikrobiyal etki isteniyorsa BPO ekleyiniz

Sistemik Retinoid Endikasyonları¹¹

- ✓ Geleneksel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar orta şiddette akne,
- ✓ Relaps gösteren kronik akne hastaları (oral antibiyotik veya dört aylık hormonal tedaviye rağmen %50'den daha az bir düzelme olanlar),
- ✓ Şiddetli hiperseboresi olan akne hastaları,
- ✓ Skarlaşmaya yol açan akne hastaları,
- ✓ Ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları,
- ✓ Akne konglobata,
- ✓ Akne fulminans
- ✓ Gr (-) follikulit

Akne Varyantları

Zaman zaman akne vulgarisli hastalar klasik adolesan dönem aknesi dışında, aknenin farklı klinik varyantları şeklinde prezente olabilirler.(48)

Post-adelodan akne

Erişkin popülasyonda kadınların %54'ünde, erkeklerin ise %40'ında görülür. Bu durum adolesan dönemde başlamış ve sonrasına uzamış şekilde (persistan akne) veya gerçek erişkin-başlangıçlı veya "geç akne" şeklinde (25 yaş ve üzeri başlangıçlı) 2 şekilde ortaya çıkabilir.(48) Olguların yaklaşık %80'i persistan akne iken %20'si erişkin-başlangıçlı aknedir.(49) Hiperandrojenizm bulgularının eşlik ettiği (%37) hastalarda ve erişkin-başlangıçlı aknesi olan hastalarda, over veya suprarenal kaynaklı bir hormonal patoloji ya da olası bir androjen metabolizma bozukluğu açısından tetkik ve değerlendirme yapılmalıdır.(48)

Genellikle yüzün “U-bölgesi” de denilen çene, yanak ve mandibular bölgede yerleşmekte, lezyon sayısı adolesan döneme göre daha az ve lezyonlar ağırlıklı olarak papül ve püstüller mevcuttur, komedonlar nadir görülür veya yoktur.(49,50)

Neonatal Akne

Yenidoğanların %20'sinde ve erkeklerde daha sık gözlenen,ailesel olmayan ve genellikle ilk 2 hafta içinde başlayan bir tablodur. Patogeneizde uzun süre maternal ve endojen androjenlerin yolu ile sebace bez stimülasyonu suçlanmakla beraber bazı otorler Malassezia türleri ile kolonizasyonuna ikincil inflamatuvar bir reaksiyonun rol oynayabileceğini belirtmektedir. (48)Bu nedenle neonatal sefalik püstüloz olarak tekrar adlandırılmıştır.(11)

İnflamatuvar papül ve püstüller mevcudiyeti, komedonların gözlenmemesi ve yüze lokalize olması(özellikle yanaklarda) klinik özellikleridir.(48) Genellikle 4 ay içinde skar bırakmaya neden olmadan ve kendiliğinden iyileştiği için tedaviye gerek yoktur.(51)

İnfanıl Akne

Başlangıç çoğunlukla 3-12 ay arası civarındadır.Neonatal akneden farklı olarak komedonların varlığı ve lezyonların skarla sonuçlanabilmesi,nadiren nodul oluşumu söz konusudur.(11)Bu süreç nedeniyle neonatal akneyle karşılaştırıldığında tedavi edilmesi gerekir.(48) Patogenezinde androjen uyarımına bağlı sebace bez hiperplazisi suçlanmakla beraber hiperandrojenizmin diğer bulguları yoksa endokrinolojik açıdan değerlendirilmeye gerek yoktur.(11,48) Genellikle ilk 1 yılın sonuna doğru geriler ancak 3 yaşa kadar devam edebilir.(48) Tedavisinde benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler önerilir.(11)

Çocukluk Çağı Aknesi

Erken çocukluk (1-6 yaş) aknesine kıyasla adolesan öncesi (7-12 yaş arası) akne oldukça sık rastlanan bir tablodur. Bu akne grubunda genellikle komedonlar daha ağırlıklı olmakla beraber az sayıda papülopüstüler lezyonlar da gözlenir. Bu akne tipinde şiddetin fazla olması, diğer hiperandrojenizm bulguları veya tedaviye direnç gözlenirse; vaka kız ise polikistik over sendromu olasılığı akla gelmelidir eğer Hiperandrojenizm düşündüren ek bir klinik bulgu yok ise pre-adolesan aknede altta yatan bir endokrin patolojiyara endikasyonu yoktur.(52,53)

Akne Konglobata

Akne konglobata genellikle genç erkeklerde görülen, nodüler aknenin ağır klinik formudur. Lezyonların yerleşimi daha çok sırt, göğüs ve gluteal bölgeleridir. Büyük akıntılı nodüler lezyonlar, sinüs traktları ve ağır skar oluşumu gözlenebilir buna karşın sistemik semptomlar yoktur.(48)Bazen folikuler okluzyon tetradın bir parçası olarak hidradenitis suppurativa, perifolliculitis abscedens et suffodiens ve pilonoidal sinusle birliktelik gösterebilir.(11)Kronik seyirli olan bu tablo oral izotretinoine iyi yanıt verebilmekle birlikte, özellikle tedavinin başlangıcında akut alevlenme riski nedeniyle düşük doz oral kortikosteroidle birlikte başlanması önerilmektedir.(11,54)

Akne Fulminans

Nadir görülen genellikle erkek adolesan yaş grubunda gözlenen akut başlangıçlı, büyük inflamatuvar nodüller ve hemorajik krutlu, kolay kanayan inflamatuvar plaklara ateş ve eklem ağrıları gibi sistemik bulguların eşlik ettiği ağır seyirli ülseratif bir akne varyantıdır. Lezyonlar sıklıkla gövdeye lokalizedir.Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lokositoz, anemi ve proteinuri eşlik edebilecek laboratuvar anormalliklerdir.Eyopatogeneizde kesin olarak belli olmasa da, *P. acnes*'e karşı oluşan anormal immunolojik yanıt suçlanmaktadır. Tedavide hemen oral steroid 0.5-1 mg/kg/gun dozunda başlanmalı ve 6 haftada kesilmelidir. Oral izotretinoin 6 hafta sonra 0.5-1 mg/kg/gun dozunda tedaviye eklenmelidir.(11,55) Nadiren akne vulgaris için oral izotretinoin tedavisi başlanan hastalarda akne fulminans-benzeri bir tablo tetiklenebilir.(48)

Akne Mekanika

Akne mekanika, Pilosebace kanalın tekrarlayan bası, oklüzon, sürtünme, sıkışma,gerilme veya ısınmasına gibi faktörlerle gelişen lokal irritasyonuna bağlı olarak gözlenen bir akne varyantıdır. Tedavide sebep olan etkenin ortadan kaldırılması ve topikal tedaviler genellikle yeterlidir.(56)

Akne Ekskoriye

Akne ekskoriye, nörotik ekskoriyasyonların bir alt tipi olarak kabul edilmektedir.(58)Komedonlar ve inflamatuvar papüllerin oynanması vekoparılması sonucu ekskoriyasyon ve skar oluşmasıyla karakterize çoğunlukla geç kadınlarda görülen akne

varyantıdır.Bu tablo anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozuklukları birliktelik gösterebilir.Buna binayen psikiyatrik konsultasyon ve bazen sistemik akne tedavisi verilmesi gerekebilir.(47,57)

Solid Fasiyal Ödem

Aknenin nadir gorulen ama rahatsız edici komplikasyonlarından biri solid fasiyal odem (Morbihan Hastalığı) olup, yuzun ortasında ve yanaklarda yumuşak dokuda tahta sertliğinde odem ile karakterizedir.Sıklıkla ilerleyici seyirlidir ve kendiliğinden gerilemez.Tek başına oral izotretinoin tedavisi veya klofazimin ve ketotifen ile kombine şekilde başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.(47,58)

Akneiform Erupsiyonlar

Tipik olarak monomorfik inflamatuvar papüler bir erüpsiyon şeklinde ortaya çıkarlar(48)Akneiform erüpsiyon denilince çoğunlukla ilaç ile indüklenenler düşünülür. Bunlar dışında demodicosis, perioral dermatit, gram negatif follikülit, radyasyon aknesi, kutanöz lenfomaların akneiform presentasyonu gibi birçok farklı nedene bağlı akneiform erüpsiyonlar gözlenmektedir.Buna ek olarak akne varyantları içinde bulunan kozmetik akne, mekanik akne ve klor aknesi gibi alt gruplar akneiform erüpsiyonlar başlığı altına da dahil edilebilmektedir.(59)

Bunların dışında endokrin aknesi, kozmetik akne, pomad aknesi, mesleki akne, deterjan aknesi, klor aknesi, tropikal akne(hidrasyon akne), akne aestivalis (mallorca aknesi), çocukluk çağının fleksör komedonları,idiyopatik aseptik fasiyal granulom, transvers nasal katlantının psödoaknesi(transvers nasal milia) olmak üzere birçok akne varyantı mevcuttur.(58)

Bunlara ek olarak akne bazen sendromların komponenti olabilir.Bu sendromlar;

✓ Hiperandrojenizm, insulin direnci ve akantozis nigrikans (HAİR-AN) sendromu

✓ Polikistik over sendromu (PKOS)

✓ Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

✓ Sebore, akne, hirsutizm, androjenetik alopesi(SAHA) sendromu

✓ Sinovit, akne, pustuloz, hiperosteoz, osteit(SAPHO) sendromu

✓ Piyojenik steril artrit, piyoderma gangrenozum ve akne (PAPA) sendromu

✓ Piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis supurativa(PASH) sendromu

- ✓ Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne, hidradenitis suppurativa (PAPASH) sendromu
- ✓ Piyoderma gangrenozum, akne, ulseratif kolit (PAC) sendromu
- ✓ Apert sendromumu⁽⁶⁰⁾.

Tablo 3: Akneiform ilaç erüpsiyonlarından sorumlu ajanlar⁵⁸

| İlaç sınıfları | Örnekler |
|---|---|
| Kortikosteroidler | |
| Topikal | Betametazon |
| Oral | Prednizolon |
| İnhaler | İnhaler Budesonid |
| ACTH | ACTH, sentetik ACTH |
| Anabolik steroidler/Sentetik androjenler | Danazol, stanazol |
| Antikonvülzanlar | Karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton, gabapentin |
| Antidepresanlar | Lityum, sertralın |
| Diğer nöroleptikler/Antipsikotikler | Pimozid, risperidon |
| Antitüberküloz ilaçlar | İzoniazid, pirazinamid |
| Antineoplastik/EGFR-Antagonistleri | Daktinomisin, pentostatin |
| Antiviral İlaçlar | Ritonavir, gansiklovir |
| Kalsiyum Antagonistleri | Nilvadipin, nimodipin |
| Halogenler | Sodyum florid, potasyum iyodid |
| Vitaminler | Vitamin B12, diğer B vitamini türevleri |
| Diğerleri | Siklosporin, klofazimin, disülfiram, famotidin, medroksiprogesteron, tiourasil, PUVA tedavisi |
| *ACTH, Adrenokortikotropik hormon; EGFR, Epidermal büyüme faktör reseptörü. | |

IGF SİSTEMİ

Vücutta organlara özgü çalışan IGF regulatuar sistem mevcuttur ve bu sistemin komponentleri IGFler (1 ve 2), IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP 1-6), IGF reseptörleri (1 ve 2) ve IGFBP spesifik proteazlardır.(15) İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF)'ler kısmen büyüme hormonu (GH) bağımlı ve GH'nun anabolik ve mitojenik etkilerinden büyük bir kısmına aracılık eden bir peptid grubudur.(66)

1957 yılında GH 'nın in vivo şartlarda kartilaj hücrelerine sülfat bağlanmasını aktive ettiği, ancak in vitro bunu gösteremediği tespit edilmiş ve bu nedenle " sülfatlanmayan faktör " adı verilmiştir.(66) Sonraki çalışmalarda anti-insülin antikoru eklemekle bu etkinin kaybolduğu saptanmış ve non-suppressible insulin like activity-NSILA adlandırılmış 1972 yılında ise somatomedin olarak tanımlanmıştır.(67) Sonraki yıllarda NSILA 'nın insülin ile yapısal olarak benzer olması sonucunda insülin-like growth factor-1 ve -2 isimleri verilmiştir.(68)

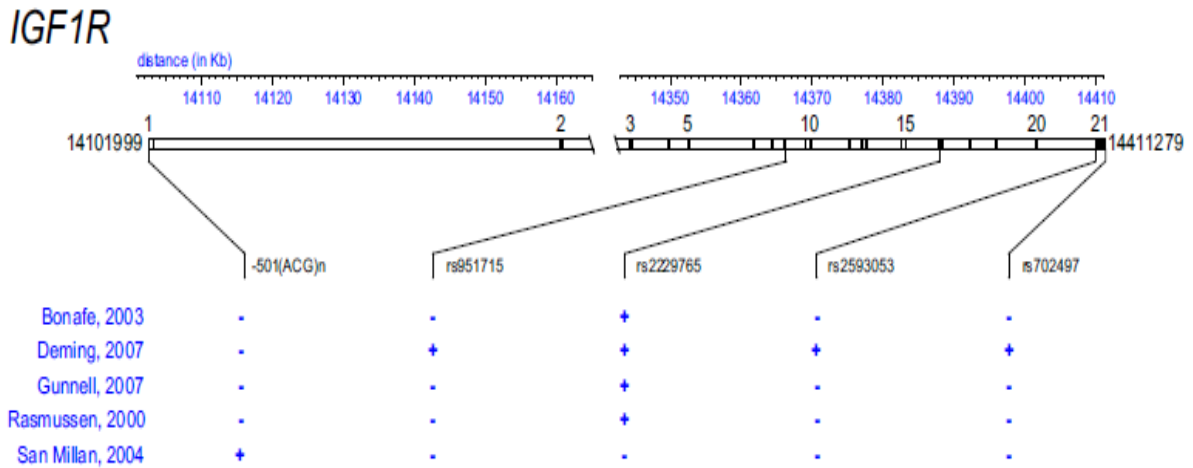
Tüm hormonal peptidlerin aksine IGF'ler üretildikleri gibi salgılanırlar. Bu durumdan dolayı, IGF'nin yoğunlaştığı bir organ üzerinde durulmamaktadır. Karaciğerler dolaşımdaki IGF'nin en büyük kaynağı olmasına rağmen hemen hemen tüm organlarda sentezlenir ve tüm hücre gruplarında biyolojik etkisini gösterir. IGF'nin en yüksek konsantrasyonları kanda tespit edilmiştir. Üretim alanları ve etkilediği bölgelerin her yerde olması bu hormonların klasik endokrin mekanizmalarına ek olarak otokrin ve parakrin mekanizmalar da gösterdiği düşünülmüştür.(69)

IGF-1 ve IGF-2'nin molekül ağırlıkları sırasıyla 7649-7471 kdaltondur. Somatomedin C olarak da isimlendirilen IGF-1 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir. IGF-2 ise 67 aminoasit içeren nötral bir peptiddir. Bu peptidlerin aminoasit dizilimi %62 oranında benzerlik göstermektedir. Proinsülinle ise IGF-1 %43, IGF-2 %41 oranında benzerlik göstermektedir.(70) IGF zincirleri A, B, C, D bölgeleri içerir. C bölgesi IGF-1 de 12, IGF-2 'de 8 ve proinsülin de ise 35 aminoasid içerir. Karboksi terminal uzantısından oluşmuş olan D bölgesi IGF-1' de 8, IGF-2 de 6 aminoasid içerir. IGF'lerin A ve B bölgesi proinsüline benzer, C bölgesi proinsülinle benzerlik göstermez ve D bölgesi proinsülinde bulunmaz.(71,72)

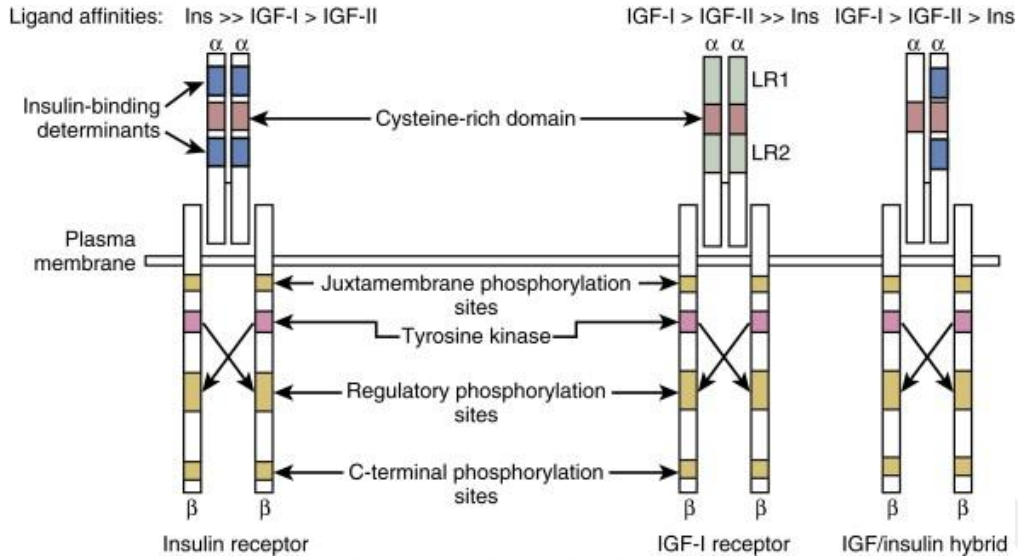
IGF Reseptörleri

IGF-1 reseptörleri IGF-1 'in fizyolojik etkilerinin primer düzenleyicisidir ve pek çok doku ve organda bulunurlar. Simetrik büyüme dengesinin sağlanmasında IGF-1 'in etkisi muhtemelen buna bağlıdır.(73)Reseptör sayısı GH, tiroksin tarafından düzenlenir buna ek olarak Platelet derived growth factor (PDGF) ve fibroblast growth factor gibi diğer growth faktörler de ayrıca IGF-1 reseptörlerinin sayısını artırır. IGF'lere ait tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip reseptör vardır.(75,76)Tip 1 ve insülin reseptörleri tüm aminoasit dizilimleri açısından çok benzerlik göstermektedir.Ancak daha yüksek konsantrasyonlara sahiptir ve insülin reseptörü karaciğerde, yağ ve kas dokusunda baskındır.(75,76) IGF'ler hipoglisemik etkilerini insülin reseptörüne bağlanarak gerçekleştirirler.(90)Tip 1 reseptörü ve insülin reseptörü tirozin kinaz aktivasyonu içerdiğinden hücre büyüme ve farklılaşmasında büyük bir role sahiptir ve neslin biyolojik özelliklerinden sorumludur.(80) IGF-1'in tip 1 reseptörüne afinitesi IGF-2den 3 kat,insülininden ise 800 kat daha fazladır.(81)Tip 2 reseptör mannoz-6-fosfat reseptörüyle tanımlanır, IGF-2' ye IGF-1' den daha fazla afiniteye sahiptir ve insülini bağlamaz.(82) Tip 2 reseptör IGF sinyal üretiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmemesine rağmen bu reseptörün hücre içi kompartmanlar arasındaki lizozomal enzimlerin taşınmasında rol adığı düşünülmektedir(83)Tip 2 IGF-1 reseptörleri isegenellikle fibroblastlar, kondrositler ve osteoblastlarda çok yaygın bulunmaktadır(75,76)

Şekil 7. Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) gen yapısı¹³⁹



Şekil 8:Insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and hybrid reseptörlerin yapısal özellikleri¹⁴⁰



IGF-1 reseptör geni 21 exon içerir ve 310 kb uzunluğunda 15q25-q26 kromozom bölgesine yerleşmiştir.(139)IGF-1 reseptörlerinin biyokimyasal yapısı insülin reseptörleri ve diğer growth faktör reseptörlerine benzerdir. IGF-1 reseptörleri iki alfa subuniti ve iki beta subuniti olan heterodimerik glikoprotein yapısındadır.Reseptörün alfa subunitine ligantın bağlanması ile reseptörün dimerizasyon ve şekil değişiklikleri tetiklenir (73).Reseptörlerin aktivasyonu ile insülin reseptör substrate 1 ve 2 (IRS-1 ve IRS-2) fosforilize olur. Bunlar ayrıca insülin reseptörlerince de fosforilize edilir. Fosforilasyonu takiben IRS-1 tirozine 950 de reseptöre bağlanır. Bu Grb-2 ve PI3 (Fosfatidilinositol-3) kinaz gibi diğer adaptör proteinleri bağlar. Reseptör ayrıca Shc, Crk ve Grb-10 gibi diğer sinyal proteinlerini direk fosforilize edebilir. Kimerik reseptörler IGF-1 ve insülin reseptörünün alfa-beta dimerlerini içerdikleri tanımlanmıştır. Bu reseptörler subtiplerinin fizyolojik önemi iyi bilinmemektedir. Fakat IGF-1'in insülin benzeri etkisine aracılık edebilirler.(77)

Reseptörün fosforilasyonunu takiben, IRS-1 diğer sinyal proteinlerini bağlar. Grb-2 SOS (guanilnukleotid değişim Faktörü) proteinin ve RAS bir kompleks oluşturur. Bu kompleks p21 Ras aktivasyonuna yol açar. Bu da Mitogen Activated Protein Kinase (MAP kinase) yolunu aktive eder. Bu yolun aktivasyonu IGF-1'ce hücre büyümesinin stimülasyonu için önemlidir.(78)

IRS-1 aktivasyonu PI3 kinazın aktivasyonuna yol açar. Bu P 3 ve protein tirozin kinaz-B aktivasyonunu uyarır. Bu kinazlar p 70/S6 kinaz ve GSK-3 aktive edebilir, bu da protein sentezinin ve glukoz transportunun stimülasyonu için önemlidir. Bu yolak bir de apoptozisin inhibisyonu ve hücre hareketlerinin IGF-1 stimülasyonu için önemlidir. Reseptörün aşırı uyarılması hücrede transformasyonla sonuçlanabilir.(79)

Bunlara ek olarak IGF-1 lipid biyosentezinde rol alan bir transkripsiyon faktör olan sterol response element-binding protein-1 (SREBP-1) ekspresyonunu artırır.IGF-1 sebosit içindeki MAPK(mitogen-activated protein kinase)/ERK(extracellular signal-regulated kinas) ve phosphoinositide 3-kinase (PI-3K) yollarını aktive ederek ve SREBP-1 ekspresyonunu artırarak liojenik sinyal uyarısında rol alır.(19)

Şekil 9. IGF-1 reseptör gen polimorfizmlerine genel bir bakış¹³⁹

| Location | Position | SNP/VNTR | LD | Main results | Populations | Study |
|-------------|----------|-----------|----|--------------------|--|------------------------|
| Promoter | 97295748 | ACG VNTR | ND | NA | 72 PCOS patients and 42 controls | San Millan, 2004 |
| Intron 8 | 97274076 | rs951715 | — | G: ↑ risk of death | 1455 women with BRC | Deming, 2007 |
| Exon 16 | 97295748 | G/A | ND | A: ↓ free IGFI | 496 subjects | Bonafe, 2003 |
| Exon 16 | 97295748 | G/A | ND | NA | 1) 395 DM2 patients and 238 matched controls 2) 349 young, healthy subjects | Rasmussen et al., 2000 |
| Exon 16 | 97295748 | rs2229765 | — | NA | See rs951715 | Deming, 2007 |
| Exon 16 | 97295748 | rs2229765 | ND | NA | 648 schizophrenia cases, 712 controls, 297 schizophrenia trios | Gunnell, 2007 |
| Intron 20 | 97317779 | rs2593053 | — | NA | See rs951715 | Deming, 2007 |
| 3'near gene | 97319104 | rs702497 | — | NA | See rs951715 | Deming, 2007 |

SNP, single nucleotid polymorfizm; VNTR, variable number of tandem repeats; LD, linkage disequilibrium; ND, not determined; NA, not associated; PCOS, polycystic ovarian syndrome; BRC, breast cancer;DM2, type 2 diabetes mellitus.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

IGF'lerin kanda çok az bir kısmı serbest olarak, büyük bir kısmı da spesifik bağlayıcı proteinlerle taşınırlar. Altı farklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) tanımlanmıştır.(84)Bu proteinlerin büyük bir kısmı karaciğerde sentezlenir.(85)IGFBP'lerin spesifik olarak IGF-1 ve IGF-2'ye yüksek afiniteleri vardır ve insüline bağlanmazlar.IGFBP'lerin fonksiyonları;serbest ve reseptörlere bağlı IGF'lerin biyoyararlanımlarının sınırlandırılması,IGF'nin indüklediği hipogliseminin önlenmesi,intra ve extra vaskuler aralıkta IGF'lerin transportunun düzenlenmesi,dolaşan IGF'nin yarı ömrünün uzatılması, IGF havuzundan yavaş bir şekilde salınma neden olarak IGF2lerin etkilerinin artırılması, IGFBP reseptörleri ile hücre proliferasyonu yada ölümünün etkilenmesidir.(86)

IGFBP-3 38-43 kDa ağırlığında ve dolaşımdaki en önemli bağlayıcı proteindir.%90 oranında serumdaki IGF ile bağlanarak 150-200 kDa ağırlığında major bir molekül oluşturur. Bu sayede IGFBP-3 'ün büyük bölümü dolaşımda satüre olmuş durumdadır.Salınımı GH tarafından kontrol edilir ve GH karaciğerdeki kupffer hücrelerine direkt etki ederek,IGF-1 aracılı indirekt etki ederek ve nonhepatik dokuların stimülasyonu ile IGFBP3 salınımına etki eder.(86,87)

IGF'1 12.kromozomda,IGF-2 11.kromozomda gösterilmiştir.IGF-1,IGF-2 ve insülin biyolojik aktivitelerini birbirleriyle etkileşerek gösterirler.IGF'ler büyüme ve farklılaşmadan sorumludur ve doku üzerindeki anabolik etkilerini birbirlerinin fonksiyonlarını tamamlayarak gösterirler.(88)IGF-1 ve daha az düzeyde IGF-2 ekspresyonu GH kontrolü altındadır.IGF-1 pituitar GH'a feed back inhibitör etki yapar.(14)

GH eksikliği oluşan patolojilerde IGF-1 düzeyleri çok düşük, GH salgıyan tümörler gibi GH salınımının fazla olduğu patolojilerde çok yüksek düzeyde olduğu gözlenmiştir.(89)

IGF-1 düzeylerinin doğumda düşük olduğu,puberteye kadar aşamalı olarak arttığı erişkin dönemde ise azaldığı saptanmıştır.(91) IGF-1 düzeyleri pubertede 2-3 kat artış gösterirken ,IGF-2 düzeylerinde önemli bir değişim gözlenmez.(89)

Beslenme ve enerji alımı IGF-1 seviyelerinin önemli belirleyicilerindedir. Açlıkta hem protein alımının azalması hem de enerji alımının azalması nedeni ile doku IGF-1 seviyesi azalmaktadır. Günlük enerjinin en az 20 kcal/kg olarak alınması ve proteinin 0.6 g/kg olması normal plazma değerlerinin sürdürülmesi için gereklidir.(92)

Hepatik yetmezlik, inflamatuvar barsak hastalıkları ve böbrek yetmezlikleri gibi malnutrisyonun eşlik ettiği hastalıklarda da IGF-1 seviyelerinde düşme gözlenir.(93)

Tiroid hormonları, hipofizer GH yapımını arttırarak IGF-1 konsantrasyonunu arttırır yani hipotirodizmde düşer(94) Estrojen ve androjenlerin IGF-1 üzerine etkileri GH yapımı üzerinden olmaktadır. Östrojenlerin plazma IGF-1 üzerine minimal etkisi vardır. Glukokortikoidler postreseptör seviyede IGF-1'lerin büyümeyi arttırıcı etkilerini inhibe ederler.(75,96)

İnsülin, IGF-1 konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli faktörlerden birisidir. Kötü kontrollü tip 1 diyabetiklerde düşük-normal bir IGF-1 seviyesi gözlenirken, uygun tedavi ile normal sınırlara dönmektedir.(97)

IGF-1 normal epidermal homeostazis için önemli bir parçadır.(98) Deride pilosebase ünitenin gelişimi ve kıl follikülünün normal siklusunun tamamlanmasında IGF1'in büyük rolü vardır.(32) Normal deride IGF-1 reseptörleri, bazal keratinositlerde ve germinatif epitelyal hücreleri olan folliküler dış kök kılıfı, sebace bezler ve saç matrixinde eksprese edilir. Bunun yanında bu reseptörler proliferasyon potansiyeli yüksek epitelyal hücreler tarafından daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir.(31) IGF-1 ve IGF-1 reseptör sinyalinin benign(psoriasis) ve malign(bazal ve skuamoz hücreli karsinom) hiperplaziler ile yara iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. IGF 1'in granüler tabakada bulunduğu ,IGFBP3 ünde bazal keratinositlerde bulunup epiderminin üst tabakalarında bulunmamıştır. Bu durum IGFBP3'ün keratinosit proliferasyonuna inhibitör etkisini desteklemektedir.(99) İmmunohistokimyasal yöntemle IGF-1'in normal rat sebace bezinin periferindeki yüksek mitoz potansiyeline sahip hücrelerde lokalize olduğu gösterilmiş ve bu durum IGF-1'in sebace bezlerdeki direkt trofik etkisini desteklemektedir.(32)

IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide de rol aldığı ve sütün direkt, Batı tipi glisemik indeksi yüksek gıdalarla beslenmenin hiperinsulinemiye yol açması ile IGF-1 seviyelerini yükselttiği bunun da sebogenesisi fosfatidil inositol 3 (PI3)/protein kinaz (Akt) yolu üzerinden, keratinositlerin çoğalmasını forkhead box O bağımlı genleri üzerinden uyardığı gözlenmiştir.(2,11)

Melik Forkhead box O1(Fox O1)'in transkripsiyon faktörlerinin hücre siklus kontrolü,DNA hasar ve onarımı,apoptozis,oksidatif stres,hücre farklılaşması,glukoz metabolizması, inflamasyon,immün fonksiyonlar ve kök hücre homeostazisinin düzenlemesi gibi birçok olayda rol oynadığını düşünerek akne patogeneziindeki rolünü incelemiştir.Fox O1 androjen reseptörlerini bloklayarak,PPAR γ 'yı inhibe ederek lipogenez ve sebum üretiminin baskılayarak,antimikrobiyal peptidler üzerindeki etkisiyle P.acne'sin kolonizasyonunu engelleyerek ve CD4(+) T hc aktivasyonunu baskılayarak ve homeostazisi düzenleyerek akne patogeneziinde rol alır.Tüm akne uyarıcı faktörler özellikle IGF-1 Fox O1 seviyelerinde azalma sağlayarak yapar.Oral izotretinoin tedavisi IGF-1 seviyelerinde azalmaya yol açtığı ve böylelikle FoxO1 seviyelerini artırarak etki ederler.Buna ek olarak IGF-1 ve androjenler lipogenezde önemli bir transkripsiyon faktörü olan Sterol Regulatory Element Bağlayıcı protein(SREBP)'i uyarır.(2)

Hiperprolaktinemi,Akromegali ve insülin direnci gibi patolojiler hirsutizm ve akne ile birliktelik gösterir.Bu birlikteliklerde IGF'ler direkt olarak rol alabilir.GH ve IGF-1'in, pilosebase ünite gelişiminde ve farklılaşmasında direkt olarak uyarı etkisi mevcuttur.Buna ek olarak hirsutizmde yükselmiş IGF-1 seviyeleri ile ovarian hiperandrojenizm ve düşmüş IGFBP-3 seviyeleri gösterilmiştir.(33)

Artmış serbest IGF-1 ve azalmış IGFBP-3 düzeyleri düzenli olmayan doku gelişimine neden olur.Bu ve buna benzer birkaç faktör sonucunda artan plazma IGF-1 düzeyleri ve azalan IGFBP-3 düzeyleri akne patogeneziinde rol oynayabilir.(100)

GEREÇ VE YÖNTEM

Akne vulgarisli hastalarda IGF-1 düzeyi ve IGF-1 reseptor gen polimorfizmi' adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 10.02.2015 tarihinde onay alındı.

Çalışmamıza, 01.03.2015-01.04.2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik olarak akne vulgaris tanısı konulan 18 yaş üstü 143 hasta ve 18 yaş üstü sağlıklı 70 kontrol dahil edildi.

Çalışmamızda her hastaya ve sağlıklı kontrole çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen 'Genetik materyal üzerinde yapılacak araştırmalar bilgilendirilmiş' gönüllü olur belgesi doldurtuldu ve imzalatıldı.

Hasta Seçimi

Çalışmamıza klinik olarak akne vulgaris tanısı alan edilen hastaların yaşları, mevcut kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olup olmadığı, daha önce ve kullanmakta olduğu tedaviler ve endokrin patolojisi olup olmadığı sorgulandı. Bu sorgular sonucunda kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olmayan ve son 3 ay içinde oral İzotretinoin veya son 1 ay içinde oral antibiyotik kullanmamış, herhangi bir endokrin patolojisi olmayan 18-30 yaş arası 143 akne vulgaris hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların mevcut akne lezyonlarının (komedon, papül, püstül ve nodüller) tek tek sayımı ile Global Akne Derecelendirme Sistemi (GADS) yöntemine uygun bir şekilde sınıflandırılıp ayrıntılı dermatolojik muaynesi yapıldı.

Kontrol Seçimi

Polikliniğimize kronik inflamatuvar sistemik hastalık ve endokrin patoloji öyküsü olmayan akne vulgaris dışında herhangi bir şikayet ile başvuran kişiler seçildi. Bunlar arasından da yaş sorgulaması sonrası 18-30 yaş arası olanlar sağlıklı kontrol olarak dahil edildi.

Gönüllü hastalardan ve sağlıklı kişilerden DNA izolasyonu için 2 ml hemogram tüpüne ve serum IGFI ve IGF3 düzeyi için 2 ml de biyokimya tüpüne alınan venöz kan

örneği Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında çalışmaya alındı.

Genetik Analiz

DNA izolasyonu için gerekli periferik kan örneği 2 ml'lik EDTA'lı tüplere alındı ve bu kan örneklerinden DNA izolasyonu ve PCR işlemleri yapıldı.

DNA İzolasyonu:

DNA izolasyonu klasik Fenol-Kloroform ekstraksiyon yöntemi ile yapılmıştır. DNA izolasyonu için örnekler üzerine 10 ml. soğuk lizat (NH₄Cl, KHCO₃, EDTA) ilave edilerek santrifüj edildi. Elde edilen pellete 500 ml STE (NaCl, Tris, EDTA) tamponu, 1,25 µl proteinaz K, 100 µl SDS (Sodyum dedosil sülfat) ilave edilerek, 37 °C de bir gün boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra karışımın üzerine eşit miktarda fenol koyularak karıştırıldı ve santrifüj edildi. Protein oluşumu fazla olduğunda ise fenol fazı tekrar edildi. Daha sonra Kloroform-İzoamil Alkol (24:1, 500:20 µl.) karışımından geçirilip santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant 1000 µl % 100'lük soğuk etil alkol ve % 40'luk 100 µl Amonyum asetat ilave edilerek alkol çöktürmesi yapıldı. Çöken DNA'lar üzerine % 70'lik 1 ml Soğuk etanol ilave edilerek pellet yıkandı. Etüvde kurutularak alkol uzaklaştırıldı ve elde edilen DNA, 250 µl steril distile suda çözdürüldü. Elde edilen ürünler % 0,7'lik jel elektroforezde görüntülendi.

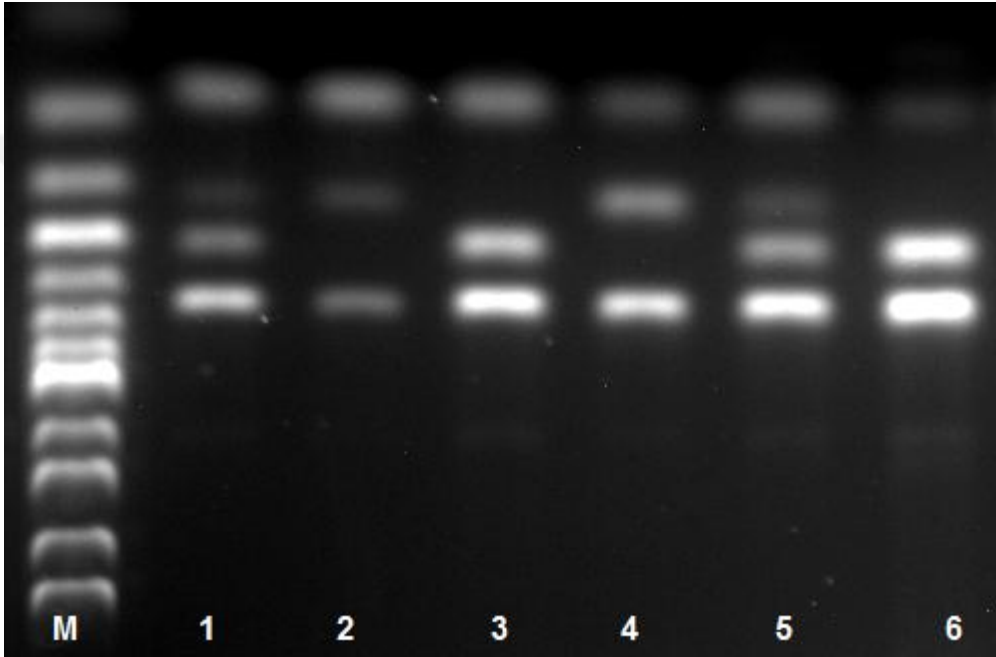
IGF-I reseptörü genotiplenmesi:

PCR (Polymerase chain reaction) ve RFLP (restriction fragment length polymorphism) yöntemleri kullanılarak hedef bölgeler çalışıldı.

Elde edilen genomik DNA'lardan PCR işlemi, IGF-I reseptör bölgesini tanımlayan uygun primerler sırasıyla; forward primer (5'-TCTTCTCCAGTGTACGTTCC-'3), reverse primer (5'-GGAACCTTCTCTTACCAC ATG-3)) kullanılarak yapıldı(102)Reaksiyon karışımına periferik lökositlerden elde edilen 0,5 ng/µL genomik DNA örneği konuldu. Ayrıca karışım 0,5 nmol/L forward primer, 0,5 nmol/L reverse primer, 0,2 mmol/L dNTP, 1,5 mmol/L MgCl₂, 10x PCR buffer, 0,025 units/µL taq DNA polimeraz içermektedir. Toplam PCR volümü 50 µL olarak çalışıldı. Karışımlar termalsaykıl PCR işlemine tabi tutuldu. Termalsaykıl PCR koşulları sırasıyla; denaturasyon işlemi 94 °C'de 5 dk, sonra 94 °C'de 30 sn, enaling 60 °C'de 30 sn., ekstansiyon 72 °C'de 30 dk toplam 35 döngü, 72 °C 2 dk. bekleme basamaklarını içermektedir. Örnekler analiz edilinceye kadar 4 °C'de bekletildi. Daha sonra örnekler % 1'luk agaroz jele yüklenerek elektroforez yapıldı ve UV

görüntüleme sisteminde oluşan bantlar görüntülenerek değerlendirildi. Marker olarak 50 bp çiftlik marker kullanıldı. ve daha sonra PCR ürünleri 37 °C'de *MnII* restriksiyon enzimi ile 4 saat 37 °C'de enzim kesimi işlemine tabi tutuldu. Bu enzim kesimi ürünleri ethiyum bromür içeren % 4'lik agoroz jelde elektroforez yapıldı. UV görüntüleme sisteminde jeller görüntülenerek gözlenen bantlar değerlendirildi ve genotipleme yapıldı Allel isimlendirmesi şu şekilde değerlendirildi: 132 bp,100 bp, AA, 132 bp,100 bp, 80, AG, ve 132 bp, 80 bp GG olarak değerlendirildi.

Şekil 10. IGF-I reseptör Polimorfizminin enzim kesimi analizi



*M (Marker 25 bp çifti), AA (3,6), AG (1,5), GG (2,4).

IGF-1 düzeyinin değerlendirilmesinde sırasıyla uygulanan işlemler;

- 1- Önce standartlar ve reaktanlar hazırlanır
 - 2- Örnekler 1:20 dilüe edilir
 - 3- Kullanılan tüm kuyulara 80 µl Antibody Conjugate AK eklenir .
 - 4- A1/2 pozisyonlarına 20 µl Sample Buffer PP konur.
- B1/2 pozisyonlarına 20 µl Standard A (2 ng/ml) konur,

C1/2 pozisyonlarına 20 µl Standard B (5 ng/ml) konur,

D1/2 pozisyonlarına 20 µl Standard C (15 ng/ml) konur,

E1/2 pozisyonlarına 20 µl Standard D (30 ng/ml) konur,

F1/2 pozisyonlarına 20 µl Standard E (50 ng/ml) konur.

- 5- Kuyuların geri kalanına 20 µl seyreltilmiş örneklerinizden örnekler konur
- 6- Kuyuları sızdırmaz bantla örtülür ve plakayı oda sıcaklığında 1 saat boyunca inkübe edilir (350 rpm'de karıştırılır).
- 7- İnkübasyondan sonra kuyuların içeriğini aspire edilir ve kuyuları 5 kez 300 µl Washing Buffer WP / well ile yıkanır.
- 8- Yıkama işleminden sonra her kuyuya 100 µl Enzyme Conjugate EK konur.
- 9- Kuyuları sızdırmaz bantla kapatın ve plakayı oda sıcaklığında 30 dk süreyle inkübe edilir (350 rpm'de karıştırılır).
- 10- İnkübe edildikten sonra aşama 5'te tarif edildiği gibi kuyuları Washing Buffer WP ile 5 kez yıkayın.
- 11- Her kuyuya 100 µl Substrate Solution S pipetlenir.
- 12- Oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika süreyle microtiter plakayı inkübe edilir.
- 13- Tüm kuyulara 100 µl Stopping Solution SL ekleyerek reaksiyonu durdurulur.
- 14- 450 nm'de (referans filtresi 590 nm \geq) 30 dakika içinde absorbansı ölçülür.

IGFBP3 düzeyinin değerlendirilmesinde sırasıyla uygulanan işlemler;

ABC çözeltisi ve TMB renk geliştirme maddesi, kullanımdan önce, 30 dakika boyunca 37°C'de tutulmalıdır. Örneklerin ve reaktiflerin seyreltilmesinde, bunların tam ve eşit bir şekilde karıştırılması gerekmektedir. Standart IGFBP-3 algılama eğrisi her bir deney için hazırlanmalıdır. Örneklerindeki IGFBP-3 miktarının kaba tahmini ile örnek seyreltme oranına karar verilir ve seyreltme yapılır

1. Kuyulara 10000pg/ml, 5000pg/ml, 2500pg/ml, 1250pg/ml, 625pg/ml, 312.5pg/ml, 156.25pg/ml'lik Human IGFBP-3 standart solusyonlarından 0,1 ml konur. Kontrol kuyuya örnek seyreltici tampondan 0.1ml eklenir. Her biri uygun şekilde seyreltilmiş plazmadan 0,1 ml eklenir.
2. Plakayı örtü ile kapatılır ve 90 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edilir.
3. Örtüyü kaldırın, plaka içeriğini atılır ve kağıt havlu ya da diğer emici malzeme üzerinde plakayı kurulanır.
4. Her kuyuya biyotinile anti-insan IGFBP-3 antikor kullanılmaya hazır çözeltiden 0.1 ml ilave edilir ve 60 dakika boyunca 37 ° C'de plakayı inkübe edilir.

5. Plakayı 3 kez 0.01M PBS ile yıkanır ve her yıkamada yıkama tamponunun 1 dk boyunca kuyularda beklemesine izin verilir. Yıkama tamponunu atılır ve kağıt havlu ya da diğer emici malzeme üzerinde plakayı kurulanır.
6. Her kuyuya hazırlanmış ABC hazır çözeltinin 0.1 ml ilave edilir ve 30 dakika boyunca 37 ° C'de plakayı inkübe edilir.
7. Plakayı 0.01 m PBS ile 5 defa yıkayın ve her seferinde yıkama tamponunun kuyularda 1-2 dk kalmasına izin verin. Yıkama tamponunu atılır ve kağıt havlu ya da diğer emici malzeme üzerinde plaka kurulanır.
8. Her bir kuyuya hazırlanan TMB renk geliştirme maddesinden 90µl ilave edilir ve 25-30 dakika süreyle karanlıkta 37 ° C'de inkübe edilir.
9. Her kuyuya hazırlanmış TMB stop çözeltisi 0.1 ml eklenir. Renk hemen sarıya dönüşür.
10. Durdurma çözeltisinin eklenmesinden sonraki 30 dakika içinde, bir mikropilaka okuyucu içinde 450 nm'de O.D. absorbans değerini okunur.

İstatiksel Değerlendirilme

Çalışmada incelenen psoriasis ve sağlıklı kontrollerden elde edilen veriler SPSS 21 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve niteliksel değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki genotip dağılımının değerlendirilmesi Chi-square Testi ile ,biyokimyasal parametreler ise Student-T Test ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza, klinik olarak akne vulgaris tanısı konulan toplam 143 hasta ve sağlıklı 70 kontrol olgu dahil edildi.143 kişilik hasta grubunun 55'i (%38,5) erkek,88'u(61,5) kadın ve yaş ortalaması $21,02\pm 2,46$ (18-30) olarak hesaplandı.70 kişilik kontrol grubunun 29'u(%41,4) erkek,41'i(%58,6) kadın ve yaş ortalaması $21,62\pm 1,72$ (18-30) olarak hesaplandı.Hasta ve kontrol yaş grubu ve cinsiyeti istatistiksel olarak benzerdi.

Tablo 4:Akne vulgaris ve kontrol grubunun demografik verileri

| | Akne vulgaris | Kontrol |
|----------------|-----------------|-----------------|
| Toplam, n (%) | 143(%100) | 70(%100) |
| Kadın, n (%) | 88(%61,5) | 41(%58,6) |
| Erkek, n (%) | 55(%38,5) | 29(%41,4) |
| Yaş ortalaması | $21,02\pm 2,46$ | $21,62\pm 1,72$ |

GADS'ta toplam skor 1-18 arası hafif, 19-30 arası orta, 31-38 arası şiddetli ve 39 üzeri çok şiddetli olarak sınıflandırılmıştır.Çalışmamıza katılan hastaların akne şiddeti GADS'a göre 16'sı(%11,1) hafif, 81'i(%56,2) orta,47'si (%32,6) şiddetli formda olarak değerlendirildi.

Tablo 5:Akne vulgaris hasta grubunun klinik verileri

| | Akne vulgaris |
|-------------------|---------------|
| Hafif form | 16(%11,1) |
| Orta form | 81(%56,2) |
| Şiddetli form | 47(%32,6) |
| Çok şiddetli form | 0(%0) |

Akne vulgaris ve kontrol grubu Igf-1 reseptör gen polimorfizmi ve allel frekansları karşılaştırıldığında hasta grubunda 40(%28)AA,58(%40,5)GG ve 45(%31,5) AG genotipi,kontrol grubunda 9(%12,8)AA,34(%48,5)GG ve 27(%38,5)AG genotipi olduğu görüldü.Bu sonuçla hasta grubunda kontrol grubuna göre AA genotipinin anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır.

Tablo 6. IGF-1 reseptör genotip frekanslarının hasta ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı

| | AA | GG | AG | P DEĞERİ |
|---------|----------|-----------|-----------|----------|
| HASTA | 40(%28) | 58(%40,5) | 45(%31,5) | 0,048 |
| KONTROL | 9(%12,8) | 34(%48,5) | 27(%38,5) | |

Buna ek olarak hasta grubunda 125 A(%43,7)aleli,161(%56,3) G alleli ve kontrol grubunda 45(%32,1) A alleli,95(%67,9) G alleli varlığı gözlemlendi.Yine bu sonuçla hasta grubunda kontrol grubuna göre A allelinin anlamlı şekilde arttığı saptandı.

Tablo7.IGF-1 reseptör genotip frekanslarının hasta ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı

| | A alleli | G alleli | P DEĞERİ |
|---------|-------------|------------|----------|
| HASTA | 125 (%43,7) | 161(%56,3) | 0,029 |
| KONTROL | 45(%32,1) | 95(%67,9) | |

AA genotipi hafif formda 2,orta formda 24 ve şiddetli formda 14 olguda,GG genotipi hafif formda 7,orta formda 31,şiddetli formda 20 olguda,AG genotipi hafif formda 7,orta formda 26,şiddetli formda 12 olguda saptandı.Bu sonuçla hastalık şiddeti ile polimorfizm ve allelle anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Tablo 8: Hastalık Şiddeti ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | AA | GG | AG | P DEĞERİ |
|----------|----|----|----|----------|
| HAFİF | 2 | 7 | 7 | 0,158 |
| ORTA | 24 | 31 | 26 | |
| ŞİDDETLİ | 14 | 20 | 12 | |

Akne vulgaris ve kontrol grubu ile IGF-1 düzeyi karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalaması $14,5 \pm 3,57$ ng/ml , kontrol grubunun ortalaması $13,34 \pm 3,53$ ng/ml ve yine akne vulgaris ve kontrol grubu ile IGFBP3 düzeyi karşılaştırıldığında hasta grubunun ortalaması $1653,6 \pm 414,5$ pg/ml,kontrol grubunun ortalaması $1578,8 \pm 340,9$ pg/ml saptandı.Bu sonuçlarla IGF-1 düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı gözlenmesine rağmen hasta grubu ve kontrol grubu arasında IGFBP 3 düzeyinde anlamlı farklılık varlığı gözlenmedi.

Tablo 9. IGF-1 VE IGFBP3 Düzeyinin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımı

| | IGF-1 | IGFBP-3 |
|----------|------------------------|--------------------------|
| HASTA | $14,5 \pm 3,57$ ng/ml | $1653,6 \pm 414,5$ pg/ml |
| KONTROL | $13,34 \pm 3,53$ ng/ml | $1578,8 \pm 340,9$ pg/ml |
| P DEĞERİ | 0,022 | 0,192 |

Akne vulgarisli olan hastaların orta ile hafif şiddetli gruplar ve şiddetli grup ile hafif grupların IGF-1 düzeyi karşılaştırıldığında; IGF-1 düzeyinde orta şiddetli ve şiddetli grupta hafif forma göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik olduğu saptandı. Fakat orta şiddetli ve şiddetli grupta hafif form karşılaştırıldığında; IGFBP3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yine benzer bir şekilde şiddetli akne vulgaris grubu ile kontrol grubu arasında IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri karşılaştırıldığında; şiddetli akne vulgaris grubunda kontrol grubuna göre IGF-1 düzeyinde artış mevcuttu. Buna ek olarak tüm akne grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmasındaki sonucun aksine şiddetli akne grubunda IGFBP3 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak saptanmıştır.

Tablo 10. Akne şiddeti ile IGF-1 VE IGFBP3 Düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesi

| | IGF-1 | IGFBP3 |
|----------|--------------------|------------------------|
| HAFİF | 12,03(±3,17) ng/ml | 1575,67(±196,99) pg/ml |
| ORTA | 14,54(±3,84) ng/ml | 1614,09(±464,68) pg/ml |
| P DEĞERİ | 0,016 | 0,747 |

| | IGF-1 | IGFBP3 |
|----------|--------------------|------------------------|
| HAFİF | 12,03(±3,17) ng/ml | 1575,67(±196,99) pg/ml |
| ŞİDDETLİ | 15,37(±2,81) ng/ml | 1748,22(±363,53) pg/ml |
| P DEĞERİ | 0,001 | 0,076 |

| | IGF-1 | IGFBP3 |
|----------|--------------------|------------------------|
| ŞİDDETLİ | 15,37(±2,81) ng/ml | 1748,22(±363,53) pg/ml |
| KONTROL | 13,34(±3,53) ng/ml | 1578,80(±340,99) pg/ml |
| P DEĞERİ | 0,001 | 0,012 |

Akne vulgarisli hastaların sınıflandırmadan GADS ile IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerinin arasındaki ilişki değerlendirilğinde skor arttıkça IGF-1 (P DEĞERİ=0,001) ve IGFBP3 (P DEĞERİ=0,012) düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi.

AA ve GG genotipi taşıyan hastaların IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 11:IGF-1 reseptör genotipleri ile IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

| | IGF-1 | IGFBP3 |
|----------|--------------------------|------------------------------|
| AA | 14,30(\pm 3,65) ng/ml | 1649,48(\pm 426,36) pg/ml |
| GG | 14,21(\pm 3,26) ng/ml | 1623,41(\pm 401,30) pg/ml |
| P DEĞERİ | 0,875 | 0,720 |

Bayan ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmada ıgf-1 düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken,IGFBP3 düzeyi bayanlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tablo 12:IGF-1 VE IGBP-3 Düzeylerinin bayan ve erkek arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

| | IGF-1 | IGFBP-3 |
|----------|------------------------|-------------------------|
| BAYAN | 14,24 \pm 3,57 ng/ml | 1701,4 \pm 442,2pg/ml |
| ERKEK | 14,00 \pm 3,64 ng/ml | 1517,2 \pm 266,6pg/ml |
| P DEĞERİ | 0,63 | 0,001 |

TARTIŞMA

Akne oluşumunu aydınlatan belirgin gelişmeler olsa da halen hastalığın etyopatogenezi net olarak anlaşılamamıştır. (5) Patogeneizde rol oynayan faktörler ise; aşırı sebum üretimi, anormal folliküler keratinizasyon, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) çoğalması, inflamasyon ve genetik faktörlerdir.(103) Birçok bilimsel çalışma aknenin altında yatan histolojik ve immunolojik süreçleri ortaya koymasına rağmen hala temel neden ortaya konamamıştır ve akne gelişimindeki hormonların rolü ile ilgili literatür yetersizliği mevcuttur.(104) Bu nedenle son yıllarda hormonlara yönelik çalışmalar sıklığı artmıştır. Bu doğrultuda bu hormonlardan biri olan IGF-1'i ve bu hormonun bileşenlerinin oluşturduğu sistemi kan seviyesi ve kalıtımı çerçevesinde inceleyerek akne vulgaris etyopatogeneizdeki rolüne dikkat çekmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda IGF-1 sisteminin bir parçası olan IGF-1 reseptörünün akne vulgaris ile olan ilişkisini genetiksel polimorfizm açısından inceledik. Tıp literatüründe IGF-1 reseptörü gen polimorfizmi ile birçok hastalığın ilişkisinin ve akne vulgaris ile de birçok gen polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı gözlemlendi. Fakat daha önceden IGF-1 reseptör gen polimorfizminin akne vulgaris ile ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma mevcut değildi. Dolayısıyla çalışmamız bu açıdan bakıldığında bir ilk niteliğindedir.

Aknenin kalıtımla ilişkisi sıklıkla gündeme gelmesine rağmen kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Tek yumurta ikizlerinde akne şiddeti ve sebum sekresyon hızı tamamen aynı ve komedon sayıları da benzer bulunmuştur. Aile hikayesinin olduğu olgularda aknenin erken başladığı, şiddetli olduğu ve tedaviye yanıtın güç olduğu bildirilmektedir.(43)

Akne vulgariste patogeneizde yer alan inflamasyonun süreklilik kazanmasına ve dokunun hızlı bir şekilde iyileşmesinin engellenmesine nötrofil varlığında folliküler kanaldan $IL-1\alpha$, $IL-1$, $IL-6$ ve tümör nekroz faktör α ($TNF\alpha$) üretilerek katkı sağlanır.(41) Baz ve ark. $TNF\alpha$ 'nın bu rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunmak amacıyla 2008'de 113 türk hasta ve 114 türk sağlıklı kontrol grubu ile bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada $TNF\alpha$ promoter gen polimorfizmiyle akne arasındaki ilişkiyi incelemiş ve aknenin varlığı ile *TNFA-308 GA* genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Buna ek olarak yine aynı gen polimorfizmi ile akne şiddeti ve cinsiyet parametreleri arasındaki ilişkide değerlendirilmiş ve bunlar arasında herhangi bir farklılık

saptanmamıştır.Eldeki veriler sonucunda *TNFA-308 GA* genotipinin akne için bir predispozan faktör olabileceği üstünde durulmuş. (44)Yine Baz ve ark. yaptığı çalışmanın daha kapsamlı bir benzeri 140 hasta ve 160 sağlıklı kontrol grubu ile Aisha ve ark. tarafından yapılan çalışma 2016'da yayınlanmıştır.Bu çalışmada TNF -308 G>A polimorfizmi bir önceki çalışmayla benzer olarak akne ile ilişkili bulunmasına ek olarak onların sonucunun tersine akne şiddetinde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada bir başka bakılan parametrede TNF -238 G>A polimorfizminin akne varlığı ve akne şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.(107)Yine inflamasyonda yer alan IL-6 ve IL-1A'nın aknedeki rolüne ortaya koymada katkıda bulunmak amacıyla Younis ve ark. IL-6 ve IL-1A gen promoter polimorfizmi ile akne vulgaris arasındaki ilişkiyi 430 hasta ve 380 sağlıklı kontrol grubunda incelemiş ve 2015'te yayınlamıştır.IL-6-572C ve IL-1A-889T allellerini akne vulgarisli hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek saptamışlar ve bu verilerle bu allellerin akne için predispozan faktör olabileceğini düşünmüştür.(109)

P.acnes TLR-2 üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 α , IL-8, IL-12,TNF- α) üretimini uyarır.Keratinositlerden antimikrobiyal peptidlerin ve sitokinlerin salınımına yol açarak ta aknenin patogenezindeki inflamasyona katkıda bulunur.(11)Hussain ve ark. bu mediatörlerden IL-8'in gen polimorfizmi ile akne arasındaki ilişkisini incelemek amacıyla 2015'te 264 hasta ve 264 sağlıklı kontrol gurubuyla yaptığı bir çalışmayı yayınlamıştır.Bu çalışmada IL-8-251 T>A (rs4073) polimorfizmi ile akne vulgaris varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanması verisiyle bu durumun akne vulgaris için bir predispozan faktör olabileceği düşünülmüş.(106)

İnflamasyonun başlangıcı artmış sebum üretimi ve bozulmuş bariyer fonksiyonu sonucu gelişen lipid içeriğindeki değişikliğin IL-1 α 'nın uyarmasıdır.(11)Lipit peroksidasyon ürünlerinin PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor) aracılığıyla T hücreleri,aktivatör protein 1'i uyarır,sebositler ile keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasını duzenler (2,11) Amr ve ark. 2014'te yayınlanan,100 hasta ve 100 sağlıklı kontrol gurubuyla yaptığı bir çalışmada PPAR γ gen polimorfizmi ile akne vulgaris arasındaki ilişkiyi incelenmiş ve sonuç olarak Ala alleli taşımanın aknenin gelişiminden ve şiddetli olmasından koruyucu olduğu gözlenmiştir.(110)

Akneli hastalarda Toll-like reseptör 2 ve 4(TLR-2 ve 4) artmıştır ve bu hastalara spesifik olduğu düşünülmektedir.P.acnes gibi mikrobiyal liganlar keratinosit üzerindeki

TLR-2 ve TLR-4 aktivasyonu sonucu keratinositlerden IL-1 α salınımını uyarır.IL-1 α sebace kanal epitelinde keratozu uyarır ve vaskuler endotelial faktörlerin salınımını artırarak akne oluşumuna katkıda bulunur.(2)Grech ve ark. 2012'te 191 hasta ve 75 sağlıklı kontrol grubunu kapsayan toll like reseptör-4 gen polimorfizmi ile akne konglabata arasındaki ilişkisini inceleyen bir çalışma yayınlamıştır ve Asp299Gly ve Thr399Ile tek nükleotid polimorfizmlerini taşımanın akne konglabata gelişimi açısından koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.(111)

Androjenler akne gelişimine, keratinosit proliferasyonunu uyararak, sebace bezlerin salgısının artması ve büyümelerini uyararak katkıda bulunurlar. Dolaşımdaki androjenlerin büyük bir kısmı adrenal bezler ve gonadlarca üretilir.Sebace bezlerde de lokal olarak üretim olur.Androjen reseptörü az olanlarda sebum üretimi az olur ve akne gelişimi de daha az görülür.(2) Pang ve ark. 2008'de 238 hasta ve 207 sağlıklı kontrol grubu ile bir çalışma yayınlamış ve bu çalışmada androjen reseptör geni ile akne arasındaki ilişkiyi incelemiştir.CAG tekrar etme uzunluğunun kısa olması ve spesifik haplotip varlığı akne gelişimi için risk oluşturduğu gösterilmiştir.(112)

IGF-1 normal epidermal homeostazis için önemli bir parçadır.(98)Deride pilosebase ünitenin gelişimi ve kıl follikülünün normal siklusunun tamamlanmasında IGF1'in büyük rolü vardı.(32)IGF-1 lipit biyosentezinde rol alan bir transkripsiyon faktör olan sterol response element-binding protein-1 (SREBP-1) ekspresyonunu artırır.IGF-1 sebosit içindeki MAPK(mitogen-activated protein kinase)/ERK(extracellular signal-regulated kinas) ve phosphoinositide 3-kinase (PI-3K) yollarını aktive ederek ve SREBP-1 ekspresyonunu artırarak lipojenik sinyal uyarısında rol alır.(19)Taşlı ve ark. tarafından 2011'de 115 türk hasta ve 117 türk sağlıklı kontrol grubuyla IGF-1 gen polimorfizmiyle akne vulgaris arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yayınlanmıştır.Eldeki veriler ışığında akne vulgaris varlığı ve şiddeti aralığı ile IGF-1 (CA)19 genotipi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve bu genotipin akne için bir predispozan faktör olabileceği sonucuna varılmıştır.Buna ek olarak cinsiyet parametresinde herhangi bir farklılık saptanmadığı gözlenmiştir.(45)

Puberte esnasında serum IGF-1 düzeyinin en üst düzeyde olduğu bilinmektedir ve bu durum sebum üretiminin başladığı ve aknenin görüldüğü dönemle çakışmaktadır.(13)Rolden ve ark. 2007'de yayınlanan ve az sayıda hastayla yaptığı

çalışmada erken pubertenin insulinden bağımsız olarak IGF-1 düzeylerinin artması ile beraber IGF-1R G alleli dağılımı ile ilişkili bulunmuş ve dolayısıyla bu durumun erken puberte için moleküler bir temel oluşturduğu kanısına varılmış.(118)

Bu çalışmalara ek olarak Sobyaneck ve ark. 115 hasta ve 114 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı 2015'te yayınlanan çalışmasında cytochrome P-450 (CYP) 1A1 ve 17 gen polimorfizminiyle akne vulgaris arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.(105)Hussain ve ark. 180 hasta ve 180 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı 2015'te yayınlanan, 2015'te yayınlanan çalışmasında resistin(RETN)-420C/G polimorfizmi ile akne vulgaris varlığı ve şiddet aralığı arasında ilişki saptanmıştır.Buna ek olarak G allelinde akne vulgarisli hastalarda anlamlı şekilde daha baskın olduğu gözlenmiştir.(108)

Bu çalışmalar dışında yine bizim çalışmamızdaki IGF-1 reseptör gen polimorfizmi ile akne dışında birçok çalışma mevcuttur.

Reinmuth ve ark. 2014'te çok sayıda hastayla retrospektif olarak yaptığı çalışmada membranöz ıgf1 reseptör ekspresyonunun skuamöz hücreli akciğer kanserinde daha fazla eksprese olduğu fakat prognoza etkisi olmadığı gözlenmiştir.Bunun yanında tek nükleotid polimorfizmleri (özellikle rs8038415 T-allel) ve mutasyonlarının prognoza etkisi saptanmıştır.(113)Kang ve ark. 2014'te çok sayıda hasta ve kontrol grubuyla yaptığı çalışmasında meme kanseri ile IGF-1 reseptör geninde 5 intronda lokalize (rs8032477, rs7175052, rs12439557, rs11635251 vers12916884) homozigot genotip içeren tek nükleotid polimorfizmleri,AAG ve GCT haplotipleri meme kanseri için risk olarak gözlenmiştir.(114)Stanilov ve ark. 2014'te yayınlanan çalışmasında IGF-1R (rs2229765) polimorfizmi A dominant alleli kolorektal karsinom gelişimi ve progresyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.(115)Yang ve ark. tarafından 2013'te yayınlanan,712 hasta grubuyla 575 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmasında idiyopatik boy kısalığı ile IGF-1 reseptör rs1976667 ve rs2684788 lokuslarındaki G allel baskınlığı anlamlı saptanmıştır ve İdiyopatik boy kısalığının farklı klinik fenotiplerinin IGF-1R gen tek nükleotid polimorfizmi ile ilişkili olduğunu sonucuna varılmıştır(116)Stanilova ve ark. 2013'te yayınlanan,140 hasta grubuyla 240 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada;Sistemik lupus eritematosus(SLE)'lu hastalarda yüksek IGF-1 reseptör AA genotipi ,düşük IGF-1 reseptör AG genotipi ve yüksek ıgf-1 düzeyleri saptanmıştır.Buradan yola çıkarak SLE aktivasyonunu bu 2 durumla ilişkilendirmiş.(117)Chen ve ark. 2012'de yayınlanan,132

hasta grubuyla yaptığı, kemoterapi alan ileri küçük hücre dışı akciğer kanseri ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; hastalarda IGF-1R+1013(G/A) polimorfizminde A alleli taşıyanların surveyi daha uzun saptanmış ve bu durumun prognostik faktörler arasında yer alabileceği görüşü ortaya atılmıştır.(119)Zhao ve ark. 2008’de yayınlanan,52 hasta grubuyla yaptığı, obezite ve özefajial adenokanser ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; IGF-1R+1013(G/A) polimorfizminde A alleli taşıyanlar bu polimorfizmin IGF-IR fonksiyonunu modüle etme,,transkripsiyonu ve mRNA stabilizasyonunu etkileme mekanizması altında obezite ve özefajial adenokanserle ilişkisini gözlemiştir.(120)Cheng ve ark. 2009’da yayınlanan,309 hasta grubuyla 309 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı, iskemik inme ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; çin popülasyonunda AA genotipinin iskemik imeye yatkınlık oluşturduğunu saptamıştır.(121)Lee ve ark. 2008’de yayınlanan,367 hasta grubuyla yaptığı, kemik mineral dansitesi ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada;postmenopozal koreli bayanlarda AA genotipi ve A allelerinin düşük olması postmenopozal kadınlarda düşük kemik mineral dansitesiyle ilişkili bulunmuş.(122)Garcia ve ark. 2006’da yayınlanan,72 alzheimer hastası,75 vasküler demans ve 14 mikst grubuyla yaptığı, demans ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; A alleli baskınlığının sadece kadınlarda vasküler demans patogenezinde rolü olabileceği saptanmıştır(123)Bonafe ve ark. 2003’de yayınlanan , uzun yaşam süresi ve IGF-1 düzeyi ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; en az bir A alleli taşıyanlarda düşük serbest plazma IGF-1 düzeyi ve uzun yaşam süresi olduğu gözlenmiştir.(102)

IGF-1 reseptör gen polimorfizmleri çalışmaları ele alındığında hastalık fizyopatolojilerinin farklı olduğu bilinmesine rağmen A alleli varlığının hastalıklarla daha fazla ilişkili olduğu gözleniyor.Bu çalışmalara ek olarak bizim çalışmamızda da 143 hasta 70 sağlıklı kontrol grubuyla akne vulgaris ile IGF-1 reseptör gen polimorfizmini ilişkisini incelenmiştir ve diğer çalışmalara benzer olarak yine bir hastalık olan akne vulgariste de AA genotipi, A alleli varlığının anlamlı bir şekilde daha baskın olduğu gözlendi.Buna ek olarak akne şiddeti ile herhangi bir allel ve genotip ilişkisi saptanmamıştır.

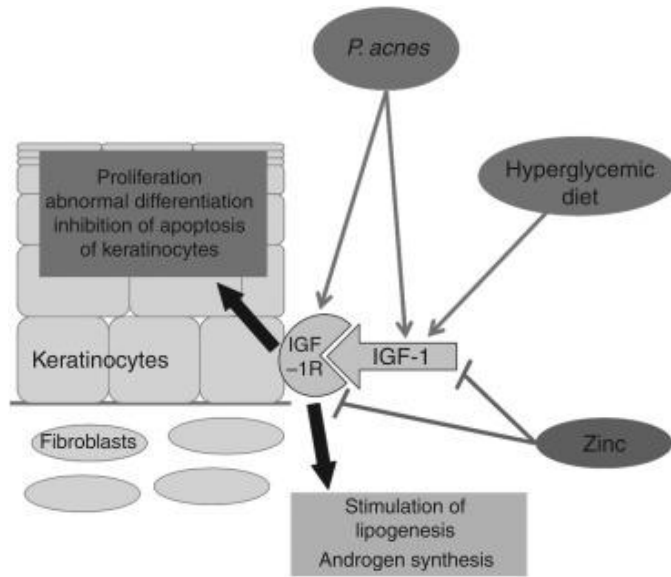
Çalışmamızda akne vulgaris etyopatogenezindeki kalıtsal yapıya katkıda bulunmak için baktığımız IGF-1 reseptör gen polimorfizmi parametresi dışında yine IGF-1 sisteminin

parçaları olan IGF-1 düzeyi ve IGFBP3 düzeyinin de akne vulgaris ile olan ilişkisi incelendi.

Rekombinant IGF-1 tedavisi gören Laron sendromlu olgularda IGF-1'in akne oluşumuna sebep olduğu gözlenmiştir. Laron sendromu, GH reseptörlerindeki moleküler bozukluklar yada postreseptör yollarındaki bozukluklar sonucu, IGF-1'de yetersizlikle kendini gösteren bir sendromdur. Bu sendrom nedeniyle rekombinant IGF-1 tedavisi alan altı bayan hasta ile yapılan bir çalışmada tedavis sırasında dört hastada akneyide kapsayan hiperandrogenizm bulguları ortaya çıkmış ve IGF-1 düzeyleri artmış olarak saptanmış. IGF-1 tedavisi azaltıldığında veya tamamen bırakıldığında akneyi kapsayan hiperandrojenizm bulguları düzelmiş. Bu durumu dolaşan IGF-1 düzeylerinin ovarian hiperandrojenizmi indükleyerek yol açtığı açıklanmaya çalışılmıştır. (124)

Isard ve ark. 2011'de yayınlanan akne vulgariste *P.acnes*'in IGF-1 sisteminin üzerindeki etkisini inceleyen çalışmasında akne lezyonlarında IGF-1 ve IGF-1 reseptörünün aşırı eksprese olduğunu gözlemiştir. *P.acnes*'in extra membran fraksiyonunun epidermiste IGF-1 ve IGF-1 reseptör ekspresyonlarını artırarak ki-67 ve filagrin aşırı ekspresyonuna yol açar. Çalışmasında ulaştığı verilerle *P.acnes*'in IGF-1 ve IGF-1 reseptör sistemini uyararak komedogenez oluşumuna katkı sağlayacağını öne sürmüştü ve Çinkonun da IGF-1 ve IGF-1 reseptör düzeylerinin azaltarak bu yolu etkilediğini gözlemiştir. (126)

Şekil 11. *P.acnes* ve IGF-1¹²⁶



Polikistik over sendromunda(PCOS) insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi ,IGF-1 sistemindedir disregulasyona neden olmaktadır.(135)Normal overlerde ve insülin rezistans durumlarda IGF-1'in overlerde bulunan IGF-1 reseptörlerine bağlanması sonucunda,ovarian steroidogenezin indüklendiği bildirilmiştir.(136)Daha önce yapılan bir çok çalışmada PCOS'da IGF ve ovarian steroidogenez sisteminde anomaliler saptanmış ve bu hastalarda yapılan çalışmalarda serum serbest IGF-1 seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir.(137)Ayrıca insülin ve IGF-1, Seks hormon bağlayıcı globulinin hepatik sentezini de inhibe etmekte ve dolaşan androjenlerin dokulardaki biyoyararlanımı yükseltmektedir.Bu sonuçla sebum üretimine sadece androjenler değil insülin ve IGF-1 de katkıda bulunmaktadır.(100)

Cappel ve ark. 2005'te yaptığı 8'i erkek 8'i kadın 16 hasta ve 10'u bayan 8'i erkek sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada;akneli bayanlarda akne lezyon sayısının dehidroepiandrosteron sülfat(DHEAS), dihidrotestosteron(DHT) ve IGF-1 artışı ile korele olduğu,akneli erkeklerde ise DHEAS ve androstenedion ilişkili olduğu gözlenmiş.Fakat erkeklerde de IGF-1 düzeyinin DHEAS ve androstenedion ile korele olduğu gözlenmiş.Bu verilerle akneli erkek ve bayanlarda akne lezyon sayısının IGF-1 etkisine bağımlı olarak androjenlerin etkisiyle arttığı gözlenmiş.(8)

Vora ve ark. 2008'de,5 bayan 11 erkek toplamda 16 hasta grubu ile yaptığı çalışmada;yüz alın,burun,sağ ve sol yanak,çene olarak 5 bölgeye ayrılarak ortalama fasyal sebum ekskresyonu ölçülmüş ve bu bölgelerdeki akne lezyonu sayılmış.Elde ettiği veriler sonucunda her iki cins hasta grubundada serum IGF-1 seviyesi ile ortalama fasyal sebum ekskresyonu arasında pozitif korelasyon gözlenmiş buna ek olarak bayan hasta grubunda akne lezyon sayıları ile serum IGF-1 düzeyi korele bulunurken erkek hasta grubunda bu durum gözlenmemiş.(129)

Akne oluşumu etyolojisinde diyet nadir bir faktör olarak kabul görmesine rağmen akut ve kronik hiperinsülinemide rol oynadığı bilinmektedir(127). Beslenme ve enerji alımı IGF-1 seviyelerinin önemli belirleyicilerindendir.Açlıkta hem protein alımının azalması hem de enerji alımının azalması nedeni ile doku IGF-1 seviyesi azalmaktadır.Günlük enerjinin en az 20 kcal/kg olarak alınması ve proteinin 0.6 g/kg olması normal plazma değerlerinin sürdürülmesi için gereklidir.(92)Beslenme nedeni ile ortaya çıkan akut ve kronik hiperinsülinemi hormonal yollarla IGF-1 seviyelerini artırarak

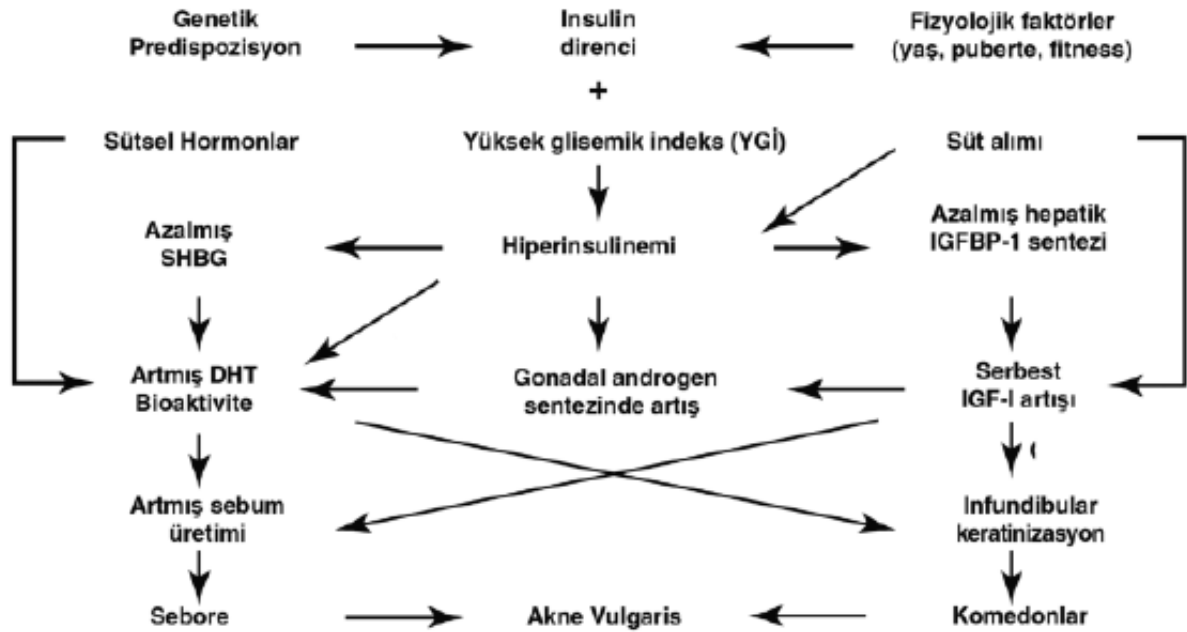
ve IGFBP3 seviyelerini azaltarak,düzenli olmayan doku gelişimine neden olur.IGF-1'in artması follikül dahil tüm dokularda güçlü bir mitojendir.(17,100) IGBP-3 düzeyindeki azalma veya hiperglisemik diyet alımı serum insülin düzeylerini artırır ve böylece follikülde düzensiz hücre proliferasyonu gelişir.Hiper insülinemi IGF-1 sistemi dışında nonesterifiye yağ asitlerini artırarak,epidermal growth faktör reseptör ekspresyonunu artırır ve transforming growth faktör $\beta 1$ uyarılır.Bu sitokinlerin miktarlarındaki artış,IGFBP3'ün keratinositlerde lokalize olarak azalmasına ve serbest IGF-1'in reseptörleri tarafından kullanımının artmasına,bunun sonucunda da keratinosit proliferasyonunun artmasına neden olur.Bu veriler ışığında serbest IGF-1 seviyelerindeki yükselme ve IGFBP-3 seviyelerindeki azalma,sebase follikülerin hiperkeratinizasyonuna neden olur.(100)

İnsülin bağımlı IGFBP3 seviyelerindeki azalma,aynı zamanda retinoid sinyal yolunu etkileyerek regüle olmayan follikuler büyümeyi artırır.(100,130)Retinoidler vitamin A' nın sentetik analoglarıdır, hücre proliferasyonu ve apoptozisi indükler.Doğal retinoidlerin etkilerini retinoik asit reseptörleri(RAR) ve retinoid X reseptörlerine(RXR) bağlanarak gösterirler.Retinoid reseptörler hedef genin promotor bölgesinde retinoik asit sorumlu elementlerin lokalize olduğu RAR-RXR heterodimer veya RXR-RXR homodimerlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu aktifler. Bu fonksiyon birçok hücrenin büyümesinin sınırlanmasında önemlidir.(100,131)IGFBP-3 RXR α için liganddır ve RXR-RXR homodimer bağımlı sinyalin artmasını sağlar.Rodentlerde, iki endojen retinoid ligandının aktivasyonu için RXR α geni gereklidir ve RXR α agonistleri ve IGFBP-3 bazı hücreler için büyüme inhibitörüdür.IGFBP-3 ve RXR α nükleusta bağlanırlar.(132)RXR α deri için majör RXR reseptördür.(17,100)Bir çalışmada IGFBP3'ün proapoptotik ve antiproliferatif etkileri için fonksiyonel RXR α sistemi gereklidir.RXR α ve IGFBP3 etkileşimi ile RXR α aktivitesi epidermiste modüle edilmekte ve keratinosit proliferasyonue ve farklılaşmasını düzenlemektedir.(99)Sonuçta hiperinsülinemi tarafından indüklenen düşük plazma IGFBP-3 düzeyleri ,folliküler hücre proliferasyonunu sınırlayan,doğal retinoidlerin etkisini azaltabilir.(17,100)

Engin ve ark.2008'de yayınlanan 39 bayan 17 erkek olgu grubuyla yaptığı çalışmada; hiperglisemik diyetle ilişkili olarak akneli hastalarda serum IGF-1 düzeyini yüksek bulmuş fakat diğer literatür bilgilerinin aksine IGBP3 düzeyinin de yüksek olduğu gözlenmiş.Bu durumun oluşumunda diyet dışında başka faktörlerinde rol oynadığı sonucunun ortaya atılmasını sağlamış.(133)

Aqamia ve ark. 2016'da yayınlanan ,40 hasta ve 20 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada;akne hastalarında serum IGF-1 düzeylerinin akne vulgarisli hastalarda yüksek olduğu saptanmış.Buna ek olarak hiperglisemik diyetin akne vulgaris üzerindeki ilişkisinin serum IGF-1 düzeylerini yükselterek ve forkhead box transcription factor (Fox)O1 , mammalian target of rapamycin (mTOR)'in sitoplazmik ekspresyonu ile bağlantılı olduğunu öne sürmüştü.(125)Yine akne ve diyet ilişkisini araştıran benzer bir çalışmada omega-3 yağ asitlerinin hayvanlarda IGFBP3 düzeylerini artırdığı ve sağlıklı insanlarda IGF-1 düzeylerini azalttığı gösterilmiş .Bazı araştırmacılar bu yol üzerinden omega-3 yağ asidi içeren diyetlerin sebace folliküllerinin hiperkeratinizasyonunu önlediğini gözlemişlerdir.(134)

Şekil 12.Endojen ve eksojen diyetsel hormonlar ile oluşan aknejenik hormon kaskadı¹³⁸



SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin; DHT: Dihidrotetosteron; IGFBG-1: İnsulin growth factor bağlayıcı globülin-1; IGF-1: İnsulin growth factor.

Karadag ve ark. 2010'da akne tedavisindeki oral isotretinoinin akneli hastalardaki IGF-1 ve IGFBP3 düzeyi üzerine olan etkisini incelmeye amaçlı bir çalışma yapmış.Bu çalışmayı 15-40 yaş arası,diğer tedavilere yanıtızsız,linik olarak orta ve şiddetli nodulokistik aknesi olan 32 bayan ve 15 erkek hasta grubunda yapmış.3 Aylık oral isotretinoin tedavisi sonrası hastalarda serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerinde anlamlı bir

düşme gözlemiştir. Oral isotretinoinin GH/IGF-1 aksına negatif etkisi sonucu da akne üzerine etki etmekte olduğu görüşünü ortaya koymuştur.(128)

Polat ve ark. 2009'da yayınlanan 30 bayan hasta ve 25 sağlıklı bayan kontrol grubuyla yapılan IGF-1 ve GH düzeylerinin postadelosanolarda akne ile ilişkisini incelemiştir ve IGF-1 düzeyleri yüksekliği ile bu akne grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.Fakat aynı durum GH için geçerli olmamıştır.Bunlara ek olarak nodül varlığı ile IGF-1 düzeyi,kist varlığı ile GH düzeyi ilişkisi istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak saptanmıştır.(18)

Bizim çalışmamızda ise akne vulgaris hasta grubu ile kontrol grubu IGF-1 düzeyleri arasındaki karşılaştırmada,akne grubunda IGF-1 düzeyinin arttığı gözlemlendi.Buna ek olarak daha önce yapılan çalışmaların aksine akne grubu ile kontrol grubu arasında IGFBP3 düzeyi açısından herhangi bir farklılık saptanmadı.Akne vulgarisli hastalarda şiddetli forma gidildikçe IGF-1 düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı fakat IGFBP3 düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi.Bu bulgulara ek olarak şiddetli akne grubuyla kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada IGF -1 düzeyinin şiddetli formda anlamlı olarak daha yüksek olduğu fakat tüm akne vulgaris hastaları ve kontrol grubunun karşılaştırılmasındaki sonucun aksine IGFBP3 düzeyinde şiddetli formda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Bunun dışında yine çalışmamızda Bonafe ve ark. Yaptığı çalışmanın aksine AA ve GG genotipleri arasında IGF-1 ve IGFBP3 düzeyi açısından farklılık saptanmadı.

SONUÇLAR

IGF-1 düzeyinin yüksekliğinin hem aknenin varlığı hem de aknenin şiddetiyle korele olarak gözlemlendi.

IGFBP3 düzeyi aknenin varlığı ile korele olduğu gözlemlenmedi fakat şiddetli akne grubu ile kontrol arasında yapılan karşılaştırmada şiddetli akne grubunda IGFBP3 düzeyinin artmış olduğu gözlemlendi.

IGF-1 R AA genotipi ve A allel taşımanın aknenin varlığı ile korele olduğu gözlemlendi. Buna ek olarak akne şiddetinin genotip ve allel ilişkisi olmadığı gözlemlendi.

IGF-1 R genotip ve allellerinin IGF-1 ve IGFBP3 düzeyini etkilemediği gözlemlendi.



KAYNAKLAR

1. Plewig G. Acne ve Rosacea. Braun-Falco's Dermatology'de. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. 3. Baskı. İtalya, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009; 995-6.
2. Kalkan g.metin a. Akne Patogenezinde Yenilikler Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2016;9(2):1-9
3. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. Lancet 1998;351:1871-6
4. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? Int J Cosmet Sci 2014;36(3):187-94.
5. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009;18(10):821-32.
6. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004; 22:360–6.
7. Strauss JS, Kligman AM. The pathogenic dynamics of acne vulgaris. Arch Dermatol 1960; 82:779–90.
8. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. Arch Dermatol 2005; 141:333–8
9. Morello AM, Downing DT, Strauss JS. Octa adenoic acid in the skin surface lipids of acne patients and normal subjects. J invest Dermatol 1976;66:319-332
10. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, et al. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. Dermatology 2003;206:11-6.
11. Güngör E. Acne Turk J Dermatol 2012; 6: 138-49
12. Edmondson S R, Thumiger S P, Werther G A, Wraight C J: Epidermal homeostasis: the role of growth hormone and insulin-like growth factor systems. Endocr Rev 2003;24:737-64.
13. Cara JF, Rosenfield R, Furlanetto R: A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. Am J Dis Child 1987;141:562-4.
14. Humbel RE. Insulin-like growth factor-1 and 2. Eur J Biochem. 1990;190:445-462

15. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3–34.
16. Holman SR, Baxter RC. IGFBP-3: factors affecting binary and ternary complex formation. *Growth Regul* 1996;6:42–7
17. Cordain L, Eades MR. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just X syndrome. *Comp Biochem Physiol. Part A* 2003;136:95-112
18. Polat M., Ekşioğlu M. Turkderm Postadolesan Akneli Kadınlarda Serum Buyume Hormonu ve İnsulin-Benzeri Buyume Faktoru-1 Duzeyleri 2010; 44: 69-72
19. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol.* 2008 May;128(5):1286-93. Epub 2007 Nov 8.
20. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris 1: Pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 2002;70:101-6.
21. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, ve ark. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1189-202.
22. Holmes HS. Acne, Rosacea, and Related Disorders. *Clinical Dermatology*. Ed: Sauter C, Hordinsky MK. McGraw Hill, New York. 2013; 128-133.
23. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172 Suppl 1:3-12.
24. Thiboutot DM, Strauss JS, Diseases of the sebaceous gland. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill 2003:672-87
25. Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, Mc-Carron P; Glasgow Alumni Cohort. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br J Dermatol* 2005;152(4):824-5.
26. Chan JJ, Rohr JB. Acne vulgaris: Yesterday, today and tomorrow. *Australas J Dermatol* 2000;41 Suppl:S69-72.
27. Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, ve ark. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;17-32
28. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Leyden JJ. Management of acne. *J Am Acad Dermatol (Suppl 1)* 2003;49:1-36

29. Spagnoli A, Rosenfeld RG. The mechanism by which growth hormone and insulin-like growth factors. *Endocrinol metab clin* 1996;25:615-31
30. Hansson HA, Nilsson A, Isgaard J, Bilig H, Isaksson O. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-1 in the adult rat. *Histochemistry* 1988;89:403-40
31. Hodak E, Gottlieb AB, Anzilotti M, Krueger JG. The insulin-like growth factor-1 receptor is expressed by epithelial cells with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: correlation of increased expression with epidermal hyperplasia. *J invest Dermatol* 1996;106:564-570
32. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-93
33. Escobar-Moreale HF, Serrano-Gottarredona J, Garcia Robles R. Abnormalities in the serum insulin-like growth factor-1 axis. *Fertil Steril* 1998;70:1090-1100
34. Knagg HE, Holland DB, Moris C, Wood EJ, Cunliffe WJ. Quantification of cellular proliferation of in acne using monoclonal antibody K&7. *J Invest Dermatol* 1994;102:89-92.
35. Kaminer MS, Gilchrist AB. The many faces of acne. Management of acne. *J Am Acad Dermatol*(Supp 2) 1995;32:6-14
36. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1-50.
37. Zouboulis CC, Nestors S, Adler YO. An oral 5-lipoxygenase inhibitor reduces inflammatory lesions and total pro-inflammatory sebum lipids in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2001;117:212.
38. Zouboulis CC. Exploration in retinoid activity and role of inflammation in acne: Issues affecting future direction for acne therapy *JEADV* 2001;28:123-7
39. Thiboutot D. Pathogenesis and treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:91
40. Webster G. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:247-53
41. Auffred N. What's new concerning the pathophysiology of acne? *Ann Dermatol Venerol* 2003;130:5-10

42. Sarici, G., Cinar, S., Armutcu, F. et al. Oxidative stress in acne vulgaris. *J. Eur. Acad.Dermatol. Venereol* 2009;23:235-9.
43. Sendur N. Akne Vulgarisin Epidemiyolojisi Turkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):10-4
44. Baz K, Emin Erdal M, Yazici AC, Söylemez F, Güvenç U, Taşdelen B, et al. Association between tumor necrosis factor- alpha gene promoter polymorphism at position- 308 and acne in Turkish patients. *Arch Dermatol Res* 2008;300(7):371-6.
45. L. Tasli, S. Turgut, N. Kacar, C. Ayada, M. Coban, R. Akcilar, S. Ergin. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne Vulgaris *JEADV* 2013, 27, 254–257
46. Kircik LH. Advances in the understanding of the pathogenesis of inflammatory acne. *J Drugs Dermatol* 2016;15(1 Suppl 1):s7-10.
47. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. 2012:545-59
48. Duman d. Sahin S. Aknenin Klinik Bulguları ve Tipleri Turkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):20-6
49. Holzmann R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27 Suppl 1:3-8.
50. Choi CW, Lee DH, Kim HS, Kim BY, Park KC, Youn SW. et al. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):454-61.
51. Disorders of the sebaceous and sweat glands. In: Paller AS, Mancini AJ, eds. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.185.
52. Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, et al. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(3 Suppl):S6-11.
53. Eichenfield LF¹, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence- based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131 Suppl 3:S163-86.
54. Zaenglein AK, Graber EM, Thiboutot DM, et al. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: *Dermatology in General Medicine*, 7th ed, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al eds. McGraw Hill, 2008. p.690.

- 55.Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999;141(2):307-9
- 56.Bettoli V, Toni G, Zauli S, Virgili A. Acne mechanica: a case report. *G Ital Dermatol Venereol* 2015 Apr 16. [Epub ahead of print].
57. İter N. Akne vulgarisin klinik ozellikleri. *Klinik Aktuel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:15-7.
- 58.Ekiz Ö. Diğer Akne Varyantları ve Akneiform Erüpsiyonlar Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):27-33
- 59.Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol* 2014;32(1): 24-34.
- 60.Yavuz I.,Güneş S. Akne ile İlişkili Sendromlar ve Komorbiditeler Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):41-8
- 61.Ünal E.,Balta İ. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):34-40
- 62.Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36(6): 416-8.
- 63.Bilen H,Akdeniz N.,Karadağ A. Aknede Topikal Tedaviler Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):53-6
- 64.Saral S.,Şanlı H. Aknede Hormonal TedaviTürkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):77-82
- 65.Külcü S.,Kılıç F. Akne Vulgariste Sistemik Antibiyotik Tedavileri ve Bakteriyele Direnç Türkiye Klinikleri *J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2):57-62
66. Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro.*J Lab Clin Med.* 1957;49:825-36.
- 67.Bürgi H, Müller WA, Humbel RE, Labhart A, Froesch ER. Nonsuppressible insulin-like activity of human serum. I. Physicochemical properties, extraction and partial purification. *Biochim Biophys Acta* 1966;121:349-59.
68. Hall K, Takano K, Fryklund L, Sievertsson H. Somatomedins. *Adv Metab Disord* 1975;8:19-46.
- 69.Ergün C.Aksoy M. İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörünün Beslenmeyle Düzenlenmesi Tur ki ye Kli nik le ri *J Endocrin* 2009;4(2):53-9

70. Clemmons DR. Peptide growth factors in “Joslin’s Diabetes Mellitus” Ed by Kahn CR, Gordon, CW, 13th Ed, 1994;177- 92, A Waverly Company, Philadelphia.
71. Reiter EO, Rosenfeld RS. Normal and aberrant Growth In Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polnosky KS, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10 th Ed. Philadelphia: WB Sanders; 2003;1003-79.
72. Frick F, Oscarsson J, Vikman-Adolfsson K, Ottosson M, Yoshida N, Edén S. Different effects of IGF-I on insulin-stimulated glucose uptake in adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E729-37.
73. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1:769–83.
74. Mauras N, Martinez V, Rini A, Aguirre JG. Recombinant human insulin-like growth factor significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: Studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endoc Metab* 2000;85:3036-47.
75. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16:3-34.
76. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:48-52.
77. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E413-22.
78. Saetrum Opgaard O, Wang PH. IGF-I is a matter of heart. *Growth Horm IGF Res.* 2005; 15:89-94.
79. Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int J Cancer* 2003;107:873–7.
80. Philippou A, Halapas A, Maridaki M, Koutsilieris M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2007;7:208-18.
81. Devi GR, Byrd JC, Slentz DH, MacDonald RG. An Insulinlike growth factor-II (IGF-II) affinity-enhancing domain localized within extracytoplasmic repeat 13 of the IGFII/ mannose –6 –phosphate receptor. *Mol Endoc* 1998;12:1661-72.
82. Ergün C, Aksoy M. İnsülin-Benzeri Büyüme Faktörünün Beslenmeyle Düzenlenmesi Tur ki ye Kli nik le ri *J Endocrin* 2009;4(2):53-9

83. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73–82.
84. Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and aging cardiovascular system. *Cardiovascular Res* 2002;54:25-35.
85. Ooi GT, Herington AC. The biological and structural characterization of serum specific binding proteins for the insulin like growth factors. *J Endocr* 1988;118:7-18
86. Ferry RJ, Cerri RW, Cohen P. Insulin like growth factors binding proteins: New proteins new functions. *Horm Res* 1999;51:53-67
87. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997;18:801-31.
88. Froesch ER, Zapf J. Insulin-like growth factors and insulin: comparative aspects. *Diabetologica* 1985;28:485-93
89. Thissen JP, Ketelslebergs JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin like growth factors. *Endocr Rev* 1994;15:80-101.
90. Louvi A, Acilci D, Efstratiadis A. Growth-promoting interaction embryonic development. *Dev Biol* 1997;189:33- 48.
91. Silbergeld A, Litwin A, Bruchis S, Laron Z. Insulin-like growth factor 1 in healthy children, adolescents and adults as determined radioimmunoassay specific for the synthetic 53-70 peptide region. *Clin Endocrinol* 1986;25:67-74
92. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13:113-70.
93. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997;18:801-31.
94. Akin F, Yaylali GF, Turgut S, Kaptanoglu B. Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Article in Press.
96. Akin F, Yaylali GF, Turgut S, Kaptanoglu B. Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Article in Press.
97. Bereket A, Lang CH, Blethen SL, Ng LC, Wilson TA. Insulin treatment normalizes reduced free insulin-like growth factor-I concentrations in diabetic children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:321-6.

98. Edmonson SR, Murashita MM, Russo VC, Wraight CJ, Werther GA. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in human keratinocytes is regulated by EGF and TGF β 1. *J Cell Phys* 1999;179:201-7
99. Edmonson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocr Rev* 2003;24:737-64
100. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton B, Brand-miller J. Acne vulgaris: a disease of civilization. *Arch Dermatol* 2002;138:158-90
101. Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *JEADV* 1998; 11: S8-S12
102. Bonafe` M., Barbieri M., Marchegiani F., Olivieri F., Ragno E., Giampieri C., Mugianesi E., Centurelli M., Franceschi C., Paolisso G. Polymorphic Variants of Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) Receptor and Phosphoinositide 3-Kinase Genes Affect IGF-I Plasma Levels and Human Longevity: Cues for an Evolutionarily Conserved Mechanism of Life Span Control” *J Clin Endocrinol Metab*, July 2003, 88(7):3299–3304
103. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008; 21: 86–95.
104. D. Ben-Amitai, Z. Laron Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *JEADV* 2011, 25, 950–954
105. Sobjanek M, Zabłotna M, Dobosz-Kawałko M, Michajłowski I, Mędrzycka-Dąbrowska W, Nowicki R, Sokołowska-Wojdyło M. Polymorphisms in the cytochrome P-450 (CYP) 1A1 and 17 genes are not associated with acne vulgaris in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Oct;32(5):323-6
106. Hussain S, Iqbal T, Sadiq I, Feroz S, Shafique Satti H. Polymorphism in the IL-8 Gene Promoter and the Risk of Acne Vulgaris in a Pakistani Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015 Aug;14(4):443-9.
107. Aisha NM, Haroon J, Hussain S, Tahir CM, Ikramullah M, Rahim H, Kishwar N, Younis S, Hassan MJ, Javed Q. Association between tumour necrosis- α gene polymorphisms and acne vulgaris in a Pakistani population. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Apr;41(3):297-301

108. Hussain S, Faraz A, Iqbal T. The RETN gene rs1862513 polymorphism as a novel predisposing marker for familial Acne vulgaris in a Pakistani population. *Iran J Basic Med Sci.* 2015 May;18(5):526-8.
109. Younis S, Javed Q. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 2015 May;307(4):365-70
110. Amr K, Abdel-Hameed M, Sayed K, Nour-Edin F, Abdel Hay R. The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2014 Aug;39(6):741-5.
111. Grech I, Giatrakou S, Damoraki G, Pistiki A, Kaldrimidis P, Giamarellos-Bourboulis EJ, Stavrianeas N. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Dec;26(12):1538-43.
112. Pang Y¹, He CD, Liu Y, Wang KB, Xiao T, Wang YK, Zhu H, Wei B, Zhao N, Jiang Y, Wei HC, Chen HD. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Dec;22(12):1445-51.
113. Reinmuth N, Kloos S, Warth A, Risch A, Muley T, Hoffmann H, Thomas M, Meister M. Insulin-like growth factor 1 pathway mutations and protein expression in resected non-small cell lung cancer. *Hum Pathol.* 2014 Jun;45(6):1162-8
114. Kang HS, Ahn SH, Mishra SK, Hong KM, Lee ES, Shin KH, Ro J, Lee KS, Kim MK. Association of polymorphisms and haplotypes in the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) gene with the risk of breast cancer in Korean women. *PLoS One.* 2014 Jan 2;9(1):e84532
115. Stanilov NS¹, Karakolev IA, Deliysky TS, Jovchev JP, Stanilova SA. Association of Insulin-like growth factor 1 receptor polymorphism with colorectal cancer development *Mol Biol Rep.* 2014 Dec;41(12):8099-106

116. Yang Y, Huang H, Wang W, Yang L, Xie LL, Huang W. Association of insulin growth factor-1 receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to idiopathic short stature. *Genet Mol Res.* 2013 Oct 18;12(4):4768-79.
117. Stanilova SA, Ivanova MG, Karakolev IA, Stoilov RM, Rashkov RK, Manolova IM. Association of +3179G/A insulin-like growth factor 1 receptor polymorphism and insulin-like growth factor-1 serum level with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013 Nov;22(13):1388-93.
118. Roldan M.B., White C. & Witchel S.F. (2007) Association of the GAA1013->GAG polymorphism of the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) gene with premature pubarche. *Fertility and Sterility* 88, 410-7
119. Chen Y, Shao H, Li H, Han L, Zhang X. Relationship of insulin-like growth factor receptor single nucleotide polymorphism (SNP) with platinum-based chemotherapy outcomes in advanced non-small cell lung cancer *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2012 Feb;15(2):65-71
120. Zhao R, Macdonald K, Casson AG. Insulin-like growth factor type I receptor gene expression and obesity in esophageal adenocarcinoma. *Mol Carcinog.* 2009 Nov;48(11):982-8
121. Cheng J, Liu J, Li X, Peng J, Han S, Zhang R, Xu Y, Nie S. Insulin-like growth factor-1 receptor polymorphism and ischemic stroke: a case-control study in Chinese population. *Acta Neurol Scand.* 2008 Nov;118(5):333-8.
122. Lee DO, Jee BC, Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Kim JG. Relationships between the insulin-like growth factor I (IGF I) receptor gene G3174A polymorphism, serum IGF-I levels, and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(1):42-6.
123. Garcia J, Ahmadi A, Wonnacott A, Sutcliffe W, Nagga K, Soderkvist P, Marcusson J. Association of insulin-like growth factor-1 receptor polymorphism in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(5-6):439-44
124. Klinger B, Anin S, Silbergeld A, Eshett R, Laron Z. Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-1 in female patients with Laron syndrome. *Clin Endocrinol* 1998;48:81-7

125. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1299-307.
126. Isard O, Knol AC, Ariès MF, Nguyen JM, Khammari A, Castex-Rizzi N, Dréno B. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 2011 Jan;131(1):59-66.
127. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Aus J Dermatol* 2001;42:98-101
128. Karadag AS, Ertugrul DT, Tural E, Akin KO. Short-term isotretinoin treatment decreases insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 levels: does isotretinoin affect growth hormone physiology? *Br J Dermatol*. 2010 Apr;162(4):798-802
129. Vora S, Ovhal A, Jerajani H et al. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* 2008; 159:990–1
130. Evans TRJ, Kaye SB. Retinoid: Present role and future potential *Br J Cancer* 1999;80:1-8
131. Yang Q, Mori I, Shan L. Biallelic activation of retinoic acid receptor B2 gene by epigenetic change in breast cancer. *Am J Pathol* 2001;158:299-303
132. Liu B, Lee H, Weinzimer SA, Powell DR, Clifford JL. Direct functional interactions between insulin-like growth factor binding protein-3 and retinoid X receptor- α regulate transcriptional signaling and apoptosis. *JBC* 2000;275:33607-13
133. Engin B, Gümüsel M., Özdemir M., Diyetin Akne Üzerine Etkisi Türkiye Klinikleri *J Dermatol* 2009;19(1):9-13
134. Logan AC. Omega-fatty acids and acne. *Arch Dermatol* 2003;139:941-2
135. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczyn RZ. Methformin therapy decreases hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-54

136. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor-1 receptors in normal human ovary. *JCE&M* 1985;61:728-34

137. Dessel HJ, Lee PDK, Faessen G, Fauser BC. Elevated serum insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome. *JCE&M* 1999;84:3030-5

138. Aydoğan K., Yazıcı S. Akne ve Diyet Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2016;9(2):15-9

139. Ester WA, Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;22(3):415-31

140. David R. Clemmons IGF-1 Receptor *Endocrinology: adult and pediatric* 2001;21:359-381

141. William D. James MD, Timothy G. Berger MD, Dirk M. Elston MD *Andrews' Diseases of the Skin*, 1, 1-10

142. Belçin İzol, Emel Bülbül Başkan, Zübeyde Başar, Şükran Tunalı, Hayriye Sarıcaoğlu Orta Şiddette Akne Vulgaris Tedavisinde Aralıklı Düşük Doz İzotretinoin Tedavisi *Turk J Dermatol* 2012; 6: 7-12