



## Akne Vulgaris Patogenezi Güncel

Dr. Gonca Soyuduru, Doç. Dr. Esra Adışen, Prof. Dr. Ahmet Burhan Aksakal

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

**Yazışma Adresi:** Dr. Esra Adışen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, 06500-Beşevler, Ankara  
E-posta: eozsoy@gazi.edu.tr

### Özet

#### Akne Vulgaris Patogenezi Güncel

Akne vulgaris (AV), adolesanlarda sık görülen pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir bozukluğudur. Karakteristik lezyonları açık veya kapalı komedonlar, inflamatuvar papüller, püstüller ve sikatris oluşumuna ve pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodül ve kistlerdir.

AV patogenezi multifaktöryeldir. Hastalık patogenezi hormonal ve immun sistemin etkileri ile düzenlenen ve anormal foliküler hiperkeratinizasyon, aşırı sebum üretimi, P.acnes kolonizasyonu ve inflamasyon şeklinde tanımlanan dört temel faktör üzerine kurulmuştur. Yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece enerji depolayan bir organ olmadığını, aynı zamanda endokrinolojik ve immünolojik fonksiyonlarının bulunduğunu da göstermiştir. Son yıllarda gerek P.acnes kolonizasyonu ile ilişkili gerek diet vb faktörlerle tetiklenen akne inflamasyonunun mekanizması konusunda bilgilerimiz artmış, inflamasyona da katkıları olduğu düşünülen yeni faktörler ve sebosit üzerinde yeni reseptörler tanımlanmış olup yayınlamamızda bu bilgiler ışığında aknenin güncel etyopatogenezi sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** DAkne vulgaris, etyopatogenezi, diyet, sebace bez reseptörleri

### Abstract

#### Acne Vulgaris up-to Date

Acne vulgaris (AV) is a chronic inflammatory disorder of the pilosebaceous unit, which is common in adolescents. Characteristic lesions are open or closed comedones, inflammatory papules, pustules, and nodules and cysts that can lead to scarring and pigmentation changes. AV pathogenesis is multifactorial. The pathogenesis of the disease has been based on four major factors regulated by hormonal and immunological effects and characterized by abnormal follicular hyperkeratinization, excessive sebum production, Propionibacterium acnes (P. acnes) colonization and inflammation. Studies have shown that fat tissue is not only an energy-storing organ, it also has endocrinological and immunological functions. In recent years, we have increased our knowledge about etiopathogenesis of acne; the mechanism of acne inflammation which is triggered by P. acnes colonization or other factors such as diet; new factors that are thought to contribute to inflammation are studied, and new receptors are defined on sebaceous gland. Herein, we present current etiopathogenesis of acne in the light of the literature.

**Keywords:** Acne vulgaris, etiopathogenesis, diet, sebaceous gland receptors

### Giriş

Akne vulgaris (AV), adolesanlarda sık görülen pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir bozukluğudur. Karakteristik lezyonları açık veya kapalı komedonlar, inflamatuvar papüller, püstüller ve sikatris oluşumuna ve pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodül ve kistlerdir (1). AV patogenezi multifaktöryeldir. Anormal foliküler keratinizasyon, sebum üretiminde artış, Propionibacterium acnes (P. acnes) kolonizasyonu ve inflamasyon suçlanmaktadır.

Esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığı olsa da yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal

dönem ve orta yaşlarda da görülebilmektedir (2). İnsidansının zirveye ulaştığı dönem olan adolesan çağda 12-24 yaş arasındaki genç popülasyonunun %85'ini etkiler ve %15-20'sinde orta-şiddetli seyrederek (3, 4). Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir; ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır (5).

Hastalık patogenezi hormonal ve immun sistemin etkileri ile düzenlenen ve anormal folliküler hiperkeratinizasyon, aşırı sebum üretimi, P.acnes kolonizasyonu ve inflamasyon şeklinde tanımlanan dört temel faktör üzerine kurulmuştur (6). Son yıllarda gerek P. acnes kolonizasyonu ile ilişkili gerek diğer

faktörlerle tetiklenen akne inflamasyonunun mekanizması konusunda bilgilerimiz artmış, inflamasyona da katkıları olduğu düşünülen faktörler ve sebosit üzerinde yeni reseptörler tanımlanmış olup yayınıımızda bu bilgiler ışığında aknenin güncel etyopatogenezi sunulmaktadır.

### Foliküler Hiperkeratinizasyon

Yakın zamana kadar AV başlangıç lezyonu mikrokomedonun oluşumu folliküler hiperkeratinizasyon ile başladığı düşünülmekteydi. Bununla birlikte çalışmalarda CD4+ lenfositleri ve makrofajları içeren immün aracılı inflamatuvar süreçlerin pilosebace bezdeki vaskülarizasyonu artırarak folliküler hiperkeratinizasyona öncülük ettiği gösterilmiştir (4,7).

Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve kohezyonlarındaki artış folliküler hiperkeratinizasyon patogenezinde suçlanmaktadır. Hücrelerin sayısındaki ve yapışkanlığındaki artış folliküler kanalda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanır ve tıkaçın gerisinde biriken keratin ve sebum kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna neden olur (6). Keratinositler arasındaki adezyon artışında lameller granüller, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır (3).

Keratinosit hiperproliferasyonunun androjen stimülasyonu, azalmış linoleik asit düzeyleri, artmış inerlöklin-1 alfa (IL-1?) aktivitesi ve P. acnes ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Dihidrotestesteron (DHT) akne patogenezinde rol oynayan potent bir androjendir. 17-β hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) ve 5-α redüktaz, dihidroepiandrosteron sülfatın (DHEA-S) DHT'na dönüşümünü sağlayan enzimlerdir. Epidermal keratinositlerle karşılaştırıldığında foliküler keratinositlerde 17-β HSD ve 5-α redüktaz düzeyinin yüksek olması artmış DHT üretimi ile sonuçlanır ve DHT de folliküler keratinosit proliferasyonunu uyarır (7,8).

Foliküler keratinosit proliferasyonu aynı zamanda linoleik asit tarafından regüle edilir. Linoleik asit derideki esansiyel yağ asididir ve akneli kişilerde düzeyi relatif olarak azalır. Linoleik asit düzeyinin normalin altında olması folliküler keratinizasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükler. Bunun yanında sebum içeriğindeki serbest yağ asitleri ve sebum içerisinde P. acnes tarafından salgılanan hücre dışı lipazın trigliseridleri parçalaması sonucu oluşan skualen peroksidlerin artışı da folliküler hiperkeratinizasyonu tetikler (4,6,8,9).

Lokal sitokinlerden bir proinflamatuvar sitokin olan IL-1?'nın lokal irritasyona cevap olarak folliküler keratinositlerden eksprese edildiği gösterilmiştir. IL1-α keratinosit

hiperproliferasyonuna katkıda bulunan faktörlerden biridir. In vitro çalışmalarda IL1-α ile komedon gelişimi gözlenmiş ve lezyonlar IL1-α reseptör antagonisti ile gerilemiştir (6,8).

Antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi mikroorganizmaların özellikle de P. acnes'in komedogenezde rol oynadığını düşündürmüştür (10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda P. acnes'in insan keratinositlerinde IL-1α, tümör nekrozis faktör-α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) üretimini uyardığı gösterilmiştir (11).

### Aşırı Sebum Üretimi

HSebase bezler direkt ve indirekt antibakteriyel etkilere sahip bir organ olarak görev yaparlar. Antibakteriyel peptitler ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde görevli olan bu organ endokrin kontrol altındadır. Sebace bezler holokrin bezlerdir ve birçok reseptör proliferasyon, diferansiyasyon ve lipid sentezini kontrol eder (12). Sebace bez hücrelerinde bulunan nükleer reseptörler iki gruba ayrılır: steroid reseptör ailesi (androjen ve progesteron reseptörleri) ve tiroid reseptör ailesi (alfa ve beta östrojen reseptörleri, retinoik asit reseptörü (RAR) alfa ve gama, retinoid X reseptörü (RXR) alfa, beta ve gama reseptörleri (13,14).

Yeni doğanlarda sebace bezler büyüktür ve anneden plasental yol veya emzirme ile geçen ve çocuğun adrenal bez ve testislerinde sentezlenen androjenler ile hormonal kontrol altındadır. Hayatın bu döneminde akne gelişim riski oldukça yüksektir. Prepubertal dönemde sebum sekresyonu azalmakla birlikte yedi yaşından itibaren adrenal korteksin aktivasyonu ile tekrar bir artış görülür. Puberte boyunca sebum sentezi maksimum düzeyine ulaşır. Androjen üretiminin azalmasıyla üretimi yavaşça düşer (15).

İnsan sebumu trigliseritler, serbest yağ asitleri (FFA), balmumu esterleri, skualen ve kolesterol ve onun esterlerinin karışımından oluşur. Trigliseritlerin bakteriler tarafından hidrolizi sonucu oluşan serbest yağ asitleri nedeniyle deri yüzeyindeki sebumun oranı bez içerisindekinden farklıdır. Sebum sekresyonunun amacı epidermal bariyer oluşturmaktır (16).

Sebum akne etiyojisinde önemli bir rol oynamakla birlikte akne oluşumu için tek başına yeterli değildir. Pubertenin başlangıcıyla adrenal ve gonadal androjenlerin artışı sebese bezlerde büyümeye ve sebum üretiminde artışa neden olur. Akneli hastalarda sebum içeriğindeki birtakım değişiklikler suçlanmıştır.

Akneli hastalarda sebum içeriğindeki linoleik asitin kontrol grubuyla kıyaslandığında görece daha düşük olduğu tespit edilmiştir (8). Folliküler epitel diferansiasyonunun sebumdaki linolat seviyesinin düşüklüğünden etkilendiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte son yapılan çalışmalar sebumdaki sature yağ asitlerinin monoansature yağ asitlerine oranının artmasının akne gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Akne hastalarındaki sebum içeriğindeki bir diğer farklı özellik skualen peroksidasyonuna bağlı oluşan lipoperoksitlerin varlığı ve bir antioksidan olan E vitamininin azalmasıdır. Oluşan bu monoansature serbest yağ asitleri ve peroksitler aynı zamanda keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunu da artırma kapasitesine sahiptir. Peroksitler aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırırken PPAR yolacağını da aktive ederler (6-8).

Androjenik hormonlar sebosit proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinden sebum üretimini etkilemektedir. Androjenler hem sebese bez dışında, pituitier bezin kontrolünde adrenal bezler ve gonadlar tarafından üretilir, hem de sebese bezlerde lokal olarak bulunan  $3\beta$ -HSD,  $17\beta$ -HSD ve  $5\alpha$ -redüktaz tip 1 enzimleriyle metabolize edilir.  $3\beta$ -HSD ve  $17\beta$ -HSD enzimleri DHEA-S'den testosteron oluşumunda,  $5\alpha$ -redüktaz ise testosterondan DHT oluşumunda görev alır. Androjen reseptörleri yoğun olarak sebese bezlerin bazal tabaka hücrelerinde ve kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunur. Sebum üretiminden esas sorumlu androjenler testosteron ve ondan 5-10 kat daha güçlü etkiye sahip olan DHT'dur. DHT aktivitesi özellikle akneye yatkın olan bölgelerde (yüz, göğüs ve sırt) daha fazladır. Bununla birlikte kadınlarda adrenal bez tarafından üretilen ana androjenler olan DHEA ve DHEA-S sebese bez üzerindeki androjen kontrolünü sağlarlar. Prepubertal kızlarda komedonal aknenin şiddeti

serum DHEA-S düzeyiyle koreledir. Akneli kadın hastalarda kontrolle kıyaslandığında serbest testosteron düzeyi yüksek bulunmakla birlikte normal referans aralığında kalmıştır. Sebum üretimi artışından androjenlerin üretim artışı, sebese bezlerin normal androjen seviyelerine cevabında artış veya her ikisi beraber sorumlu olabilir (6,8,17).

Östrojenin sebum üretimi üzerindeki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Sebum üretimini azaltmak için gerekli olan östrojen miktarı ovulasyonu inhibe etmek için gerekenden çok daha fazladır. Östrojenin sebese bez üzerindeki etkisi direk androjenlerin etkisini tersine çevirmesi, negatif feedback ile pituitier gonadotropin salınımını baskılayarak androjen üretimini inhibe etmesi veya sebese bez gelişimini ve lipid üretimini baskılayan genleri regüle etmesi yoluyla olabilir (6).

Progesteronun sebum üretimi üzerindeki etkisi net değildir. Doğal progesteron fizyolojik şartlarda seboreyi arttırmazken; sentetik deriveleri sebum sekresyonunu uyarmaktadır(15)(28).

Son yıllarda sebese bezlerde sebum üretimini uyanan farklı reseptörler de tanımlanmış olup sebosit biyolojisini düzenleyen sebese bez reseptörleri şu şekildedir:

**İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1:** IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide rol oynadığı ve sütün doğrudan, glisemik indeksi yüksek gıdalarla beslenmenin ise hiperinsulinemiye yol açarak, IGF-1 düzeylerini arttırdığı, bunun da sebum üretimini uyardığı öne sürülmüştür (17).

**Nöropeptid reseptörleri:** Nöropeptid reseptörleri sebositlerde inflamatuvar sitokinlerin üretimini, proliferasyon ve farklılaşmasını, lipogenezi ve androjen metabolizmasını modüle eder. Nöropeptid reseptörleri stres ile akne lezyonlarının alevlenmesi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmesi bakımından önemlidir. Sebese bezlerde ACTH ve  $\beta$ -MSH için melanokortin (MCR)-1 ve MCR-5 reseptörleri vasıtasıyla sebum üretimini arttırdığı doğrulanmıştır (15,17). Strese yanıt olarak hipotalamustan salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) reseptörleri de AV<sup>1</sup>li hastaların sebositlerinde arttığı

gösterilmiştir (6). Sebositler üzerinde tanımlanan diğer nöropeptid reseptörler, vazoaaktif intestinal polipeptit, nöropeptit Y ve kalsitonin gen-ilişkili peptide ait reseptörlerdir (7).

**PPAR reseptörleri:** PPAR'ler lipid metabolizması ve inflamasyonun kontrolünde rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR'leri öncelikle kolesterol ve serbest yağ asitleri tarafından uyarılır ve sebositler ile keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenlerler. Androjen sekresyonunun ayrıca PPAR ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (15,17,18).

Liver-X reseptör ligandları (LXR).

**Histamin:** Histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebese bezlerdeki skuallen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (7).

**RAR ve RXR retinoid reseptörleri:** RAR ve RXR doğal ligandları olan all-trans retinoik asit (atRA), 9-cis retinoik asit (9cRA) ve 13-cis retinoik asit (13cRA) izoformu, antiproliferatif etki sergileyerek sebosit diferansiasyonunu ve lipid sentezini inhibe etmektedir (19,20).

**D Vitamini:** İn vitro çalışmalarda 1,25 dihidroksivitamin D3'ün de sebositler üzerinde doz bağımlı olarak, hücre proliferasyonu, lipid içeriği ve IL-6, IL-8 sekresyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (21).

### **Propionibacterium acnes Kolonizasyonu**

Gram pozitif, anaerob/mikroaerofil, hareketsiz bir bakteri olan *P. acnes* derinin kalıcı flora elemanıdır ve sebese bezlerden zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunur. Normal derinin *P. acnes* ile kolonizasyonu yaş ve vücut bölgesine göre farklılık gösterir. Saçlı deri ve yüz gibi sebese bezlerin yoğun olduğu lokalizasyonlarda *P. acnes* kolonizasyonu yüksektir. *P. acnes* infantlarda bulunur, ancak prepubertal dönemdeki çocuklarda nadiren saptanır. Sebese bez fonksiyonlarının puberteyle maturasyonunu takiben deride görülmeye başlar. Sebum üretimiyle *P. acnes* seviyeleri arasında yüksek derecede korelasyon vardır. Deri yüzeyindeki *P. acnes* sayısı akneli hastalarda kontrollere göre yüksek olmakla

birlikte, akne şiddeti ile *P. acnes* sayısı arasında korelasyon yoktur. *P. acnes* kolonizasyonunu akne patogenezinde hem komedogenezis hem de inflamasyon üzerinden etkili olmakla birlikte akne primer etiyolojik bir faktör mü yoksa sekonder bir durum mu olduğu halen tartışmalıdır (17,22).

*P. acnes* kolonizasyonunun akne patogenezinde etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- P. acnes* hücre duvarı antikor gelişimini ve antimikrobiyal peptitlerin (AMP) sekresyonunu uyararak lipopolisakkarit ve peptidoglikan bir antijen içerir, şiddetli AV'de yüksek titrede olan bu antikorlar, kompleman aracılı proinflamatuvar kaskadı aktive ederler. Defensinler, katelisinler ve histon H4'ü de içeren AMP'ler ise hücre zarının parçalanmasına neden olarak inflamasyona katkıda bulunurlar (3, 22).

- P. acnes* ayrıca ürettiği fosfataz, lipaz, proteaz, nöraminidaz, hyaluronidaz gibi hücre dışı enzimler vasıtasıyla folliküler epitelin geçirgenliğini artırarak doku hasarına neden olmakta ve salgıladığı kemotaktik faktörlerle de inflamasyonu kolaylaştırmaktadır. Nötrofillerin folliküllere girmesi ve propiyonibakterilerin fagositozu ile salınan hidrolitik maddeler ve reaktif oksijen türevleri de inflamasyona ve keratinosit bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Bakteriyel lipazların ortaya çıkardığı serbest yağ asitleri, belli bir konsantrasyonun üzerinde irritasyon yapıcı ve proinflamatuvar özellikte olmanın yanı sıra folliküler keratinizasyonu da artırır (3,6,8).

- P. acnes*'in, sebese folikülleri çevreleyen monosit ve polimorfonükleer hücrelerin yüzeyindeki TLR-2'ye bağlanarak sitokinlerin regülasyonunu uyardığı da gösterilmiştir. TLR-2 ve TLR-4'e bağlandıktan sonra IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  ve matris metalloproteinazları gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır.

- P. acnes* kalıtsal immün sistemin elemanları olan CD209(+) makrofajlar ve CD1b(+) dentritik hücreleri de arttırmaktadır (3,6,8).

- P. acnes*'in  $\beta$ 1,  $\alpha$ 3,  $\alpha$ 6s ve  $\alpha$ V $\beta$ 6 integrin ekspresyonu ve keratinositlerde filagrin ekspresyonunu uyararak

keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği bilinmektedir (23).

•P. acnes hücre duvarında yer alan bir ısı şok proteini olan GroEL'in keratinositlerden proinflamatuar sitokin üretimini artırdığına ve P. acnes biyofilminin korneositlerdeki artmış kohezyondan sorumlu olabileceğine dair veriler de bulunmaktadır (23,24).

Sonuç olarak P. acnes'in hem komedogenezis hem de inflamasyon üzerindeki etkileri akne patogenezinde yer almakla birlikte üstlendiği rolün primer mi yoksa sekonder mi olduğu konusu tartışmalıdır (17,22).

## İnflamasyon

Gİnflamasyon akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden biridir. Mikrokomedonun gerisinde biriken sebum, keratin ve bakteriler komedonun giderek genişlemesi ve folliküler duvarın rüptürüyle sonuçlanır. Keratin, sebum ve bakterilerin dermise sızması inflamatuvar yanıtı uyarır. Komedon rüptürünü takiben 24 saat içinde baskın olan hücre tipi lenfositlerdir. CD4+ lenfositler pilosebace ünite çevresinde bulunurlarken CD8+ lenfositler perivasküler alanda bulunur. Komedon rüptüründen 1-2 gün sonra baskın hücre tipi nötrofiller olmaya başlar (6). İnflamatuar yanıtın tipi klinikte görülen lezyon tipinin belirleyicisidir. Eğer nötrofiller baskınsa süpüratif bir püstül oluşur. Nötrofiller lizozomal enzimlerin salınımı ve reaktif oksijen türevlerinin üretimiyle inflamatuvar yanıtı artırırlar. Lenfositler ve yabancı cisim benzeri dev hücrelerin gelişimiyle inflame papül, nodül ve kistler oluşur. İnflamasyonun tipi aynı zamanda sikatris gelişiminde de rol oynar. Erken tip nonspesifik inflamasyon, gecikmiş tip spesifik inflamatuvar yanıtı göre daha az sikatrisle sonuçlanır (3).

Son zamanlarda inflamasyonun aslında komedon rüptürünün bir sonucu olmadığı, erken dönemde başladığı öne sürülmüştür. Akneye yatkın bölgelerde hiperkeratinizasyondan önce perifolliküler ve dermal IL-1, CD4+, CD3+ T hücre ve makrofaj sayısında artış olduğu gösterilmiştir (3,25).

İnflamasyonda rol oynayan faktörler şunlardır:

•P. acnes inflamasyona katkıda bulunan en önemli faktörlerden biridir. P. acnes'in proinflamatuar sitokin salınımı ve antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu başlattığı gösterilmiştir. P. acnes kolonizasyonu monositlerde TLR2 aktivasyonuna neden olur. TLR2 aktivasyonu TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 ve IL-8 üretimine ve nötrofil ve lenfositlerin follikül içine çekilmesine neden olur. Bu aktivasyon aynı zamanda epidermal keratinositlerde  $\beta$ -defensin-2 ekspresyonunu uyarır (15,26).  $\beta$ -defensinler mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak deride üretilen antimikrobiyal bir peptid ailesidir. Klinik olarak inflamatuvar akne lezyonlarının oluşumunda suçlanmışlardır. Hücre göçü ve matürasyonunun modifikasyonu, sitokinlerin indüksiyonu, immunkompetan hücrelerin kemoatraksiyonunda rol oynarlar (27). P. acnes salgıladığı çeşitli proteazlar ile keratinositler üzerindeki proteaz aktive reseptör-2 (PAR-2)'yi aktive ederek proinflamatuar sitokinlerin ve çeşitli matriks metalloproteinazlarının transkripsiyonunu arttırabilir. Bu durum P. acnes'in TLR dışındaki bir yolakla da inflamasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir (25).

Aknede inflamatuvar ve immun reaksiyonun başlatılmasında TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\alpha$  düzeyindeki yükselmesinin etkili olabileceği düşünülmektedir (28). IL-1 genel olarak inflamatuvar ve immun yanıtların regülasyonunda santral bir rol oynamaktadır. Akne gelişiminin erken dönemlerinde IL-1 ekspresyon ve sekresyonunun dramatik olarak arttığı ispatlanmıştır. Bu artış proinflamatuar yanıtı başlatacak düzeylere ulaşmaktadır (29). Proinflamatuar sitokinlerin pilosebace ünitenin yeniden yapılanması, keratinosit disorganizasyonu ve komedogenezin başlamasında tetikleyici olabileceği yapılan in vitro çalışmalarla da desteklenmiştir. IL-1 $\alpha$ , kıl follikülü içerisindeki hiperkeratinizasyondan sorumlu olan K16, K6 ve K17 üretilmesini, endotelial adezyon molekülleri olan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin regülasyonunu, T lenfositlerin ve makrofajların migrasyonunu etkileyebilir (15).

IL-8 ekspresyonu normal deride nispeten yok denecek kadar azdır. IL-8 AV'de nötrofilleri inflamasyon bölgesine çekmede kritik bir rol oynar. Nötrofiller tarafından salgılanan lizozomal enzimler folliküler epitelin rüptürü ve inflamasyonunun daha

da artmasıyla sonuçlanır (25).

Defensinler de erken akne lezyonu oluşumunda suçlanmıştır. Sağlıklı deri sebace bezinde  $\beta$ -defensin mRNA ve protein ekspresyonunun bulunması defensinlerin pilosebace bezi mikrobiyal invazyondan koruduğunu düşündürmektedir. Çoğu AV lezyonunda  $\beta$ -defensin-1 ve  $\beta$ -defensin-2 düzeyinde belirgin artış görülmüştür.  $\beta$ -defensin-1 protein ekspresyonu özellikle komedonlarda püstüler lezyonlardan daha yüksek bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinlerin  $\beta$ -defensinleri arttırdığı tahmin edilmekte, komedonlarda gözlenen  $\beta$ -defensin-1 artışının perilezyonel infiltrasyona sekonder olduğu düşünülmektedir (30).

Sebore direkt akne gelişimiyle ilişkili olmamakla birlikte inflamatuvar değişiklikleri etkilemektedir. Sebositlerde bakteriyel tutulum olmaksızın serbest yağ asitlerinin sentezi ve IL-1 ekspresyonunun belirlenmesi sebositlerin intrinsik bir mekanizma ile akne oluşumunu başlattığını düşündürmüştür. Sebace bez lipidlerinin proinflamatuvar etkilere sahip olabileceği ve oleik asit ve palmitoleat gibi bazı lipidlerin muhtemelen TLR-2 üzerinden antibakteriyel aktivitelevinin bulunduğu düşünülmektedir (25).

Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikleri olan sebum lipidleri 5-lipoksijenaz ve siklooksijenaz yolağını kullanarak proinflamatuvar lipidlerin üretimine neden olurlar (31). Lipidlerin postsentetik modifikasyonu ve lipid peroksitlerinin oluşumu da komedonlardaki inflamatuvar değişikliklerden sorumlu olabilir. Lipid peroksitler AV'li hastaların komedonlarında sağlıklı deriye göre oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Lipid peroksitler proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarırlar ve PPAR'leri aktive ederler. Özellikle skualenin peroksidasyon ürünleri komedojenik olmakla birlikte proinflamatuvar aktiviteye de sahiptir ve erken akne lezyonlarında inflamasyonu başlatır. Sonuç olarak sebum lipid kompozisyonundaki değişimler akne oluşumunda erken dönemde inflamatuvar kaskadı başlatan faktörlerden biri gibi görünmektedir (25).

Aknenin erken dönemlerinde nöropeptidlerin ekspresyonunda da bir takım değişiklikler saptanmıştır. CRH ve melanokortin-1 reseptör ekspresyonu artmıştır ve her ikisi de proinflamatuvar özelliklere sa-

hiptir. Substans P (SP) de akneli hastalarda sebace bez çevresinde artmıştır ve nörojenik inflamasyonun potansiyel başlatıcısı olarak kabul edilmektedir (25).

Sonuç olarak son bilgiler ışığında AV primer inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve histolojik, immünolojik ve klinik veriler inflamasyonun aknenin her evresinde bulunduğunu göstermektedir.

### Diyet

GAkne etyopatogenezinde diyetin rolüne ilişkin tartışmalar çok uzun süredir bulunmaktadır. Akne pilosebace ünite üzerine etkili olan hormonlar ve büyüme faktörleri ile şiddetlenmektedir. Süt ürünlerinin, 5- $\alpha$  redüktaz, steroid hormonları ve DHT'un diğer steroid prekürsörlerini içerdikleri ve böylelikle sebace bez fonksiyonlarını etkilediklerine dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca süt içiminin, kan şekeri yüksekliği ve serum insülin seviyesi ile orantısız bir şekilde direkt olarak IGF-1 seviyesini yükselttiği bildirilmiştir. IGF-1, 5 alfa redüktaz aktivitesini artırarak, seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) azaltarak adrenal ve gonadal androjenleri artırarak akne gelişimine etki etmektedir (7, 32).

Yüksek glisemik indekse sahip gıdalar kronik hiperinsülinemiye neden olarak DHT seviyesinde IGF-1 aracılı yükselmeye neden olmaktadır. İnsülinin serum konsantrasyonundaki bu artış aynı zamanda sebosit proliferasyonu ve sebum üretimini uyarmakta, ayrıca SHBG konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının artışına neden olmaktadır. Ayrıca dolaşımdaki IGF-1 direkt olarak sebogenezisi de arttırabilir. Genç yaşlarda IGF-1 düzeylerinin akne aktivitesi ile paralel seyrettiği ve muhtemelen steroid hormonlarla da ilişkili olduğu öne sürülmektedir (7, 22). Akneli kadın hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında IGF-1, serbest testosteron, DHEA-S ve DHT düzeyleri anlamlı derece yüksek bulunmuştur (33). Yapılan diğer bir çalışmada ise düşük glisemik indeksli diyet ile beslenmenin, doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine oranını arttırarak sebum üretimini ve lezyon sayısını azalttığı öne sürülmüştür (34).

Normal foliküler fonksiyon için gerekli olan A vitamini sıklıkla gençlerde eksiktir. Diyetle alınan yağ asitleri de inflamasyonu proinflamatuvar veya antiinflamatuvar yönde etkilemektedir. İyot komedojenik olmamakla birlikte inflamasyonu arttırabilir (7).

**Hiperhidroz:** AV hastalarının %15'i terleme ile hastalığın şiddetlendiğini bildirmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam folliküler tıkaca yol açarak akne lezyonlarını arttırabilmektedir (9).

**Stres:** AV'li hastalar stresli dönemlerinde akne gelişiminden yakınır. Stres hipotalamustan CRH salınımını arttırmaktadır. Yüksek CRH seviyeleri hem adrenal androjenlerin sekresyonuna neden olarak sebese bezlerde hiperplazi ve komedogenezise yol açmakta hem de sebositler üzerindeki CRH reseptörleri aracılığıyla lipid sentezi, steroidogenez ve testosteron sentezini uyarak akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Stresin periferik sinirlerden SP salınımını da arttırmaktadır. SP sebese bezlerin proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinden akneyi tetiklemektedir (35).

**İlaçlar:** Bİlaçlar akneiform lezyonlara veya AV'nin şiddetlenmesine yol açabilmektedir. İlaçlarla gelişen folliküler epitel hasarı, sebore ve folliküler hiperkeratoz olmadan inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. Glukokortikoidler gibi anabolik steroidler, fenitoin, lityum, izoniazid, yüksek doz B vitamini kompleksleri, halojenli bileşikler (brom,klor,iyot), adrenokortikotropik hormon (ACTH) daha az sıklıkla da azatioprin, siklosporin, tetrasiklinler, fenobarbital, 8-metoksipsoralen+UVA, propiltiourasil, aktinomisin D, disülfiram, kinidin ve radyopak kontrast maddeler monomorfik görünümlü inflamatuvar papül ve püstüllerin gelişimine neden olabilmektedir (3, 6).

Steroid aknesi, sistemik glukokortikoid veya kortikotropin kullanımından en az iki hafta sonra erişkinlerde gelişen bir tablodur. Çocuklarda nadirdir. AV'den lezyonların tipi ve dağılımı açısından farklıdır. Monomorfik görünümlü küçük püstül ve kırmızı papüller ile karakterize olan lezyonlar, en sık gövde, omuz ve kolların üst kısmında yerleşim göstermekte ve yüz daha az sıklıkla tutulmaktadır. Ko-

medon, kist ve sikatris oluşumu nadirken, postinflamatuvar hiperpigmentasyon gelişebilir (6).

Son zamanlarda, küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal karsinom ve meme kanseri gibi solid tümörlerde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib, erlotinib ve setüksimab gibi EGF reseptör antagonistlerinin de akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (36). EGF reseptör inhibitörlerinin sık bir yan etkisi olan perifolliküler papülopüstüler erüpsiyon sıklıkla yüz ve üst gövdede yerleşir. Bu yan etki hastaların yaklaşık %86'sında görülmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu durumun, epidermis bazal tabakası, folliküler keratinositler ve sebese bez epitelinde yüksek miktarda EGF reseptörünün eksprese edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu döküntünün gelişmesi ve şiddetiyle tedaviye yanıt arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (6).

**Mesleki Akne ve Klor Aknesi:** Çalışma koşullarında petrol ürünleri, yağlar, aromatik hidrokarbonlar ve katran gibi folikülleri tıkayan maddelere maruz kalanlarda görülür. Klorlu hidrokarbonlara bağlı ortaya çıkan akne klor aknesi olarak adlandırılmaktadır. Komedonlar ön planda olmakla beraber papüller, püstüller, büyük nodüler lezyonlar ve kistler de görülmektedir. Kömür katranına bağlı akne lezyonlarına sıklıkla hiperpigmentasyon eşlik etmektedir. Akne lezyonları sadece yüz ile sınırlı kalmayıp maruz kalınan bileşiğin temas ettiği her yerde gelişme eğilimi göstermektedir (3, 6).

Klorlu hidrokarbonlar fungusidler, insektisidler ve ahşap koruyucular içerisinde bulunmaktadır. Maruziyetten birkaç hafta sonra gelişen lezyonlar malar, retroauriküler ve mandibuler bölge, boyun, aksilla ve skrotumda yerleşim gösteren küçük kistik papüller veya nodüller şeklindedir. Kistik lezyonlar sikatrisle iyileşebilir. Maruziyet sonlanırsa çoğu lezyon iki yıl içinde kaybolur ancak maruziyetten yıllar sonra rekürrensler görülebilir (3, 6).

**Travma:** Basınç, sürtünme, aşırı ovalama veya yıkama mikrokomedonların rüptürü ve inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesi yoluyla aknenin şiddetlenmesine neden olabilmektedir. İrritasyonun IL-1 $\alpha$  aracılığıyla mikrokomedon oluşumunu uyardığı düşünülmektedir (37).

**Genetik:** Aile öyküsü akne gelişme riskinin 2.3-4.6 kat arttırmaktadır (15,22). Multigen kalıtımının, farklı gen penetrasyonlarıyla otozomal dominant kalıtımın rollerini araştıran az sayıda çalışmada akneye genetik bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve erişkin dönemde de devam ettiği ileri sürülmüştür (15, 22). TNF- $\alpha$ , TLR2, IL-1 $\alpha$ , sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm, androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olduğu hastalarda akne gelişme insidansının düşük olması, FGFR2 mozaizminin Apert sendromunda gelişen nodülökistik aknedeki sorumlu olması genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalarda dikkat çekmektedir (22).

**Kozmetikler ve Nemlendiriciler:** Akne kozmetika veya akne venenata olarak da adlandırılan kozmetiklere bağlı gelişen akne lezyonları atipik lokalizasyonlarda yerleşim göstermektedir. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearyl alkol ve oleik asit gibi yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir. Benzer lezyonlar pomad veya saç jöleleri ile temas sonrası da ortaya çıkabilmektedir (36).

**Ultraviyole (UV):** UV sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir. Akne lezyonlarını şiddetlendirme açısından suni UV'nin doğal radyasyon ve PUVA'ya göre daha etkili olduğu düşünülmektedir (38).

**Sigara:** Sigara ve akne arasındaki ilişki tartışmalı olsa da postadölesan aknenin sigara içen kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Sigara deri mikrodolaşımında, keratinositler, kollajen ve elastin sentezi üzerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir. Sigaranın AV gelişimi üzerindeki etkisini polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle gösterdiği düşünülmektedir (39). Başka bir çalışmada ise sigaranın sebum içeriğindeki lipid peroksidasyonunu ve lokal IL-1 $\alpha$  düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (40).

**Oksidatif Stres:** Serbest radikaller oksidasyon reaksiyonları sonucunda oluşan ürünlerdir. Aşırı üretilmeleri halinde toksik olan bu moleküller hücrelerdeki lipidleri, proteinleri ve DNA'yı oksitleyerek DNA modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Dokulardaki oksidatif hasarın akne etiolojisinde yer alabileceği öne sürülmüştür (15, 41).

### Kaynaklar

1. Kraft J, Freiman A. Management of acne. CMAJ 2011; 183: E430-435.
2. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. Clin Pediatr (Phila) 2008; 47: 639-651.
3. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet 2012; 379: 361-372.
4. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatol Clin 2012; 30: 99-106.
5. Goldsmith L, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine New York: McGraw-Hill Medical; 2012; 897-917.
6. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, ve ark. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009; 18: 821-832.
7. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. Cutis 2002; 70:101-105.
8. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc. 2001; 34: 29-40.
9. Forssman T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. Curr Probl Dermatol 1995; 22: 91-97.
10. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. Br J Dermatol 2004; 150: 421-428.
11. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. Eur J Dermatol 2002; 12: 422-427.
12. Santos NC, Kim KH. Activity of retinoic acid receptor-alpha is directly regulated at its protein kinase A sites in response to follicle-stimulating hormone signaling. Endocrinology 2010; 151: 2361-2372.
13. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Furihata T, Chiba K. Constitutive androstane/active receptor is a target of retinoic acid receptor in humans. Biochem Pharmacol 2010; 80: 129-135.
14. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? Int J Cosmet Sci 2014; 36: 187-194.



15. Fluhr JW, Mao-Qiang M, Brown BE, Wertz PW, Crumrine D, Sundberg JP, ve ark. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 728-737.
16. Gungor E. Akne Turk J Dermatology 2012; 6: 138-149.
17. Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment? *Drugs* 2005; 65: 1919-1934.
18. Reichrath J, Mittmann M, Kamradt J, Muller SM. Expression of retinoid-X receptors (-alpha,-beta,-gamma) and retinoic acid receptors (-alpha,-beta,-gamma) in normal human skin: an immunohistological evaluation. *Histochem J* 1997; 29: 127-133.
19. Tsukada M, Schroder M, Roos TC, Chandraratna RA, Reichert U, Merk HF, ve ark. 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 321-327.
20. Kramer C, Seltmann H, Seifert M, Tilgen W, Zouboulis CC, Reichrath J. Characterization of the vitamin D endocrine system in human sebocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 113: 9-16.
21. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 323-333.
22. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 441-447.
23. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 722-724.
24. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6: 27-35.
25. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 931-938.
26. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence* 2010; 1: 440-464.
27. Grafe F, Wohlrab W, Neubert RH, Brandsch M. Transport of biotin in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 428-433.
28. Szabo K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Koreck A, Kemeny L. TNFalpha gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 19-27.
29. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 895-901.
30. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, ve ark. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1120-1125.
31. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl)* 2006; 84: 75-87.
32. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol* 2009; 48: 339-347.
33. 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: 333-338.
34. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci* 2008; 50: 41-52.
35. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 160: 345-352.
36. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 316-23.
37. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, ve ark. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 4-12.
38. Suh DH, Kwon TE, Youn JI. Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 139-144.
39. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145: 100-104.
40. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, ve ark. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol* 2014; 26: 11-16.
41. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 763-767.