

## Sebase Bezlerin Fizyolojik Fonksiyonları

### Physiological Functions of Sebaceous Glands

✉ Naciye İŞBİL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fizyoloji AD,  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Bursa

Received: 17.07.2018  
Received in revised form: 25.09.2018  
Accepted: 27.09.2018  
Available online: 02.11.2018

Correspondence:  
Naciye İŞBİL  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji AD, Bursa,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nisbil@uludag.edu.tr

**ÖZET** Sebase bezler immünolojik, endokrinolojik ve bariyer fonksiyonları gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahip ve deri homeostazında önemli yeri olan bezlerdir. Bezlerin normal gelişim ve devamlılığının olması derinin fizyolojik etkileri için gereklidir. Sebase bezlerin gelişimindeki anormallikler, onların fizyolojik işlevlerinde bozukluklara neden olarak, sonuçta birçok hastalığa yol açabilmektedirler. Bezin hücreleri olan sebositlerin en iyi bilinen fonksiyonları sebum üretmeleridir. Lipit karışımı olan sebum, deriyi koruyan fizikokimyasal ve biyolojik bir bariyer olarak görev yapmaktadır. Sebositler proinflamatuvar sitokinleri ve lipit türevi inflamatuvar mediyatörleri de üretime yeteneğindedir. Sebosit membran ve çekirdeğinde reseptörleri bulunan çeşitli hormon ve mediyatörler sebase bezlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Sebase bezler; çeşitli mediyatörlerin reseptörlerinin eksprese edildiği bir hedef organ olmakla birlikte, bunların sentezlendiği/metabolize edildiği bir nöroendokrin organ/doku bölümüdür. Böylece sebase bezler immünolojik fonksiyonların ve inflamatuvar süreçlerin regülasyonuna da katılmaları nedeni ile aktif nöro-immüno-endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sebaceous glands; yağ bezleri

**ABSTRACT** Sebaceous glands have physiological functions such as immunological, endocrinological and barrier functions, and are therefore important glands in skin homeostasis. Normal development and continuity of the glands are necessary for the physiological effects of the skin. Abnormalities in the development of sebaceous glands can lead to disorders in their physiological functions, resulting in many diseases. The best-known function of the glands cells, sebocytes, is to produce sebum. The lipid mixture, sebum, acts as a physicochemical and biological barrier to protect the skin. In addition, sebocytes are capable of producing proinflammatory cytokines and lipid-derived inflammatory mediators. Various hormones and mediators with receptors in the sebaceous membrane and the nucleus play a role in the regulation of sebaceous gland functions. They are neuroendocrine organ/tissue compartments in which various mediators are synthesized/metabolized and are also target organs on which receptors of those mediators are expressed. Sebaceous glands are also recognized as an active neuroimmunoendocrine organ by participating in the regulation of immunological functions and inflammatory processes.

**Keywords:** Sebaceous glands; homeostasis

G eçmişte sadece derimizi koruyan sebumu üreten önemsiz bir oluşum olarak düşünüldüğü için araştırmacıların çok ilgisini çekmeyen sebase bezlerin ilerleyen yıllarda çok çeşitli fonksiyonları olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>1,2</sup> Kıl, kıl folikülü ve erekteör pili kası ile birlikte pilosebace üniti oluşturan sebase bezler karada yaşayan tüm memelilerde bulunmaktadır, ancak vücudun farklı bölgelerindeki bezlerin yoğunluğu ve sebum içeriği türe özgüdür.<sup>3,4</sup> İnsanda sebase bezler el ayası ve ayak tabanı hariç

tüm deride bulunmakla birlikte; yüz, alın ve baş derisinde diğer bölümlere göre daha yoğundur. Pilo-sebase ünit dışında kıl folikülünden bağımsız olarak oluşan sebese bezler; göz kapağında “Meibom Bezleri” ya da oral epiteldeki “Fordyce Noktaları” gibi cildin farklı bölgelerinde yerleşmiş olarak bulunabilmektedirler.<sup>5</sup>

## BEZİN YAPISI/SEBOSİTLER

Sebese bezler tam olarak gelişimini tamamladığında, epidermisin asiner holokrin salgı yapan ekleridir.<sup>6</sup> Bezin iç kısmında yer alan sebositlerin parçalanması özel bir kanal yoluyla deri yüzeyine farklı lipitlerin, sebumun sekresyonuna neden olmaktadır. Sebositler sebum üretimi ve sekresyonuna hazırlanırken bezin farklı yerlerinde olgunlaşma evrelerine girmektedirler. Sebese bezler farklılaşmanın değişik evrelerinde olan hücrelerin bulunduğu 3 zona bölünmektedir. Periferik zon mitotik olarak aktif, küçük hücrelerden (proliferatif hücreler) oluşmaktadır ve kıl folikülünün en dış tabakasıyla bitişiktir. Farklılaşmaları sırasında, bu hücreler bezin merkezine doğru hareket etmekte, mitoz aktivitelerini kaybetmekte, boyutları artmakta ve lipit damlacıkları birikmekte; matürasyon/olgunlaşma zonu oluşmaktadır. Sebese bezin özelleşmiş keratinositleri olan lipit dolu sebositler bezin daha iç tabakasındadır. Sebositler olgunlaştıkça ve aşamalı olarak lipit birikimi oldukça bezin merkezine doğru- nekroz zonuna doğru itilmektedirler. Burada tamamen olgun sebositler piknot çekirdeğe sahiptir. Bu hücrelerin parçalanması önemli lipitlerin/sebumun sağlanmasına neden olmaktadır. Yani merkezi nekroz zonunda, terminal olarak diferansiye olan sebositler parçalanmakta ve içeriğini holokrin salgı yoluyla serbest bırakmaktadır.<sup>1,5,6</sup> Çünkü olgun sebositler dejenere olabilen piknotik hücrelerdir ve dejenerasyon interfoliküller epidermisin en dış tabakasında meydana gelmektedir. Sonuç olarak, matüre sebositlerin lizisi ile lipit içeren sebumun özelleşmiş bir kanalla kıl folikül kanalına birleşerek deri yüzeyine çıkışı gerçekleşmektedir.<sup>6</sup> Devamlı sebum üretimi ve sebese bezin rejenerasyonu için proliferatif bazal tabakadaki undiferansiye hücreler tarafından sebositlerin tamamlanması gerekmektedir. Bu sürekli farklı-

laşma programı sebositlerdeki bir dizi reseptör üzerinde etkili olan çeşitli parakrin, endokrin ve nöral mediyatörlerin kontrolü altındadır.<sup>7</sup> Bunlar sebese bezlerin fizyolojik proseslerini etkilemektedir. Sebese bezlerin fizyolojik gelişimi ve devamlılığı deri homeostazı için gereklidir, eğer sebese bez atrofisi ve lipit içeriğinde bozukluk ortaya çıkarsa derinin fonksiyonlarında önemli defektler gelişmektedir.<sup>3,4</sup> Bez diferansiyasyonu çok hızlı olduğundan kültür ortamında uzun bir süre yaşamazlar. Bu nedenle; sebese bez işlevlerinin patolojik değişiklikleri (örneğin; akne vulgaris) sadece insan hastalığı olmasına rağmen son yıllarda yapılan araştırmalar, in vitro hayvan modellerinde yapılmaktadır. Kemirgenlerin prepusyonel bezleri ve hamstırların kulak yağ bezleri insan sebasöz bez- kaynaklı hücre hatları yerine kullanılmaktadır ki bunlar SZ95, Seb-1 ve Seb-E6E7 olarak adlandırılan modellerdir. Bunlar insan sebese bezleri biyolojisine yeni bir bakış açısı sağlayarak, bezin farklı fonksiyonları ve moleküler mekanizmalarını açıklamaya elverişlidir. Böylece patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve sebese bez ilişkili hastalıkların aydınlatılması kolaylaşmaktadır.<sup>1</sup>

## BARİYER FONKSİYONLARI

En iyi bilinen fonksiyonu sebum üretimi olan sebositlerin epidermal bariyerde ve kıl folikülü bütünlüğünün sağlanmasında rol oynamasının yanı sıra antibakteriyel ve antioksidan özellikler gibi çeşitli işlevleri bilinmektedir. Buna rağmen kesin rolünün hâlâ belirsiz olduğunu ileri süren araştırmacılar bulunmaktadır.<sup>4</sup> Sebese bezler, sebum üretimi yaparak hem deriyi çevresel etkenlere karşı koruyan fizikokimyasal bir bariyer hem de aynı zamanda biyolojik bir bariyer olarak fonksiyon yapmaktadırlar. Sebum esas olarak, nispeten yüksek miktarda trigliseridler, serbest yağ asitleri, balmumu esterleri, kolesterol ve skualen gibi nötral lipitlerin karışımıdır. Bunların arasında, skualen ve balmumu esterleri diğer dokular tarafından üretilmeyen, sebumun özgün ve tipik bileşenleridir. Sebositlerde sebumdaki tüm lipit içeriğin sentezinde gerekli olan enzimatik içerik bulunmaktadır.<sup>1,3,4,8</sup> Sebese bez ilişkili deri hastalıklarında sebum miktarı değil, bileşimindeki değişikliklerin önemli ol-

duğu ileri sürülmektedir.<sup>3</sup> Sebace bezin lipit içeriğinin rölatif miktarları, serbest ve kıl folikülü ile birlikte olan bezlerde farklıdır.<sup>3,4</sup> Salgılanan sebum, deri yüzeyini kaplamakta ve yüzeydeki lipitlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (lipid manto). Sebace bez lipitlerinin benzersiz kompozisyonu deri bariyer fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Örneğin; oksidasyona karşı diğer lipitlere göre daha dirençli olan mumlar yüzeyin su kaybına karşı direncini artırmakta ve termoregülatör fonksiyonunu yürütmektedir. Güneş yanığı ve ultraviyole (UV) ışınlarına karşı koruma sürecinde skualen ve onun peroksitlerinin rolü bulunmaktadır. Sebum E vitamini gibi antioksidanların da kaynağıdır ve sebace bezler derinin daha elastik ve yaşlanmaya karşı daha dirençli olmasını sağlamaktadır.<sup>1</sup>

### İMMÜNOLOJİK FONKSİYONLARI

Sebositler çoğunlukla proinflamatuvar sitokinleri ve lipit türevi inflamatuvar mediyatörleri üretme yeteneğine sahiptir. İnsan sebace bezlerinde bulunan sitokinler arasında interlökin (IL) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF $\alpha$ ) bulunmaktadır.<sup>4,9</sup> Ayrıca sitokinlerin ekspresyonu ve salınımının inflamatuvar sinyaller gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenebildiği de gösterilmiştir. Böylece sebositler immünojenik fonksiyonların ve inflamatuvar süreçlerin regülasyonuna katılmaktadırlar.<sup>1,4</sup> Çeşitli hormonlar ve nöropeptitler sebositlerin sitokin salınımını etkileyebilmektedir; bunlar arasında kortikotropin salgılatıcı hormon [corticotropin-releasing hormone (CRH)] ve  $\alpha$ -melanosit uyarıcı hormon [melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ MSH)] gibi hormonlar ve bir nöropeptit olan P maddesi [substance P (SP)] bulunmaktadır. Bu mediyatörler hücrelerdeki inflamatuvar süreçleri de etkileyebilir.<sup>1,3,5,10</sup> İnflamatuvar sinyaller olarak bazı lipit mediyatörleri de önemli rol oynayabilmektedir. Bu maddeler, siklooksijenaz veya lipoksijenaz yolları tarafından üretilen araşidonik asit (AA) deriveleridir. Sebositler her iki yolun anahtar enzimlerini eksprese ettiklerinden lökotrien B4 (LTB4) ve prostaglandin E2 (PGE2)'yi sentezleyebilmektedirler. Bunların üretimi UV ışınlama veya AA uygulaması gibi inflamatuvar uyarılarla artırılabilir.<sup>1,5</sup>

Sebace bezin ürettiği inflamatuvar mediyatörler akne vulgaris gibi inflamatuvar sendromların patogeneğinde anahtar faktör olarak etki yapabilmektedir. Androjenik hormonların artması, peroksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR)'in aktifleşmesi, SP-ilişkili stres yanıtı ve bazı diğer hormonlar keratinosit ve sebositlerin ürettikleri inflamatuvar mediyatörlerin üretimini artırmakta ve hiperseboreye neden olmaktadır.<sup>11</sup>

Sebositler proinflamatuvar immün mediyatörlerin salınımına benzer şekilde, antimikrobiyal peptitler gibi bazı peptitleri/proteinleri sekrete edebilmekte ve böylece doğal immünitenin bir parçası olmaktadır. Nitekim, SZ95 sebositler bakteriyel uyarıların etkisiyle fonksiyonel katetlicidin,  $\beta$ -defensin ve histon H4 eksprese etmektedirler. Ek olarak, sebace bezlerin doğal bağışıklığın gerçekten tartışmasız oyuncuları olduğunu daha fazla destekleyen, Toll-like reseptörlerini de eksprese etmektedir.<sup>1</sup>

### RESEPTÖRLER

Sebace bezlerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olan çeşitli hormon ve mediyatörlere ait reseptörler sebosit membranında ya da çekirdeğinde yer almaktadır.<sup>2,7</sup> Bu reseptörler (Tablo 1);

- Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü (CRH-R) 1 ve 2; sebositlerde CRH-R1'in daha fazla bulunduğu ve CRH aktivitesini düzenlediği ileri sürülmektedir. CRH bu reseptörüne bağlandığında sebosit proliferasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca CRH nötral lipitlerin sentezini ve IL-6 ile IL-8'in salıverilmesini (artırarak) düzenlemektedir.<sup>1,2,4,7</sup>

- $\alpha$ -MSH-1 ve 5 reseptörleri (MC-1R ve MC-5R); MC-5R, sadece lipit içeren farklılaşmış sebositlerde eksprese edilmektedir. MC-1R'nin ise inflamasyonu regüle ettiği gösterilmiştir.<sup>1,2,4,7</sup>

- $\mu$ -opiat reseptörleri;  $\beta$ -endorfin bağlandığında aktive olarak lipogenezini stimüle etmektedir.

- Vazoaktif intestinal peptit reseptörleri; vazoaktif intestinal peptit, nöropeptit Y ve kalsitonin gen ilişkili peptidin bağlandığı reseptördür.<sup>2,7</sup> Nöropeptit Y ile aktive olduğunda IL-6 ve IL-8 sekresyonuna neden olmaktadır.<sup>2</sup>

**TABLO 1:** Sebase bezlerin fonksiyonlarını etkileyen hormon/mediyatörler ve reseptörleri.<sup>1,2,7</sup>

Reseptörler	Ajanlar	Etkiler
CRH-R 1 ve 2	CRH, ürokortin	Lipit sentezini, IL-6 ve IL-8'i artırır, proliferasyonu azaltır
MC-1R ve MC-5R	$\alpha$ -MSH	IL-8'i azaltır, diferansiyasyonu ve lipit sentezini artırır
$\mu$ -opiat reseptörü	$\beta$ -endorfin	Lipit sentezini ve diferansiyasyonu artırır, proliferasyonu azaltır
VPAC reseptörleri	VİP, NPY, CGRP	NPY ile stimüle olduğunda IL-6 ve IL-8 sekresyonunu artırır
IGFR-1	IGF-1, insülin	Lipit sentezini artırır
GH reseptörü	GH	Lipogenezde diferansiyasyonu ve 5 $\alpha$ -DHT'yi artırır
EGFR	EGF	Diferansiyasyonu azaltır, proliferasyonu artırır
Androjen reseptörü	Testosteron, 5 $\alpha$ -DHT	Kofaktörlerin (PPAR agonistleri) bulunmasıyla lipit sentezi ve proliferasyonu artırır
PPAR; $\alpha$ ve $\gamma$	Linoleik asit	Lipit sentezini artırır
Progesteron reseptörü	Progesteron	?
ER; $\alpha$ ve $\beta$	17 $\beta$ östradiol	Lipit üretimini baskılar
RAR; $\alpha$ ve $\gamma$	all-trans RA	Proliferasyonu azaltır
RXR; $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	9-cis RA	Lipogenezin regülasyonu
LRX	22 (R)-hidroksikolesterol	Proliferasyonu azaltır, lipogenezi artırır
CB1 ve 2	Endokannabinoidler	Lipit sentezini artırır
Vitamin D reseptörü	Vitamin D3	Proliferasyon, siklus, lipit içeriği, IL-6 ve IL-8 sekresyon regülasyonu
Histamin reseptörü 1	Histamin	Squalen sentezinin regülasyonu

**CRH:** Kortikotropin salgılatıcı hormon; **CRH-R:** Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü; **MSH:** Melanosit uyarıcı hormon; **MC-1R ve MC-5R:** MSH-1 ve 5 reseptörleri; **OPR:** Opiat reseptörleri; **VPAC:** Vazoaktif intestinal peptid reseptörleri; **VİP:** Vazoaktif intestinal peptid; **NPY:** Nöropeptid; **Y, CGRP:** Kalsitonin gen ilişkili peptid; **IGF:** İnsülin benzeri büyüme faktörü; **IGFR:** İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü; **GH:** Büyüme hormonu; **EGFR:** Epidermal büyüme faktörü reseptörü; **PPAR:** Peroksisom proliferatör-aktive reseptörler; **ER:** Östrojen reseptörleri; **RAR:** Retinoik asit reseptörleri; **RXR:** Retinoid X reseptörleri; **LRX:** Karaciğer X reseptörü; **CB:** Kannabinoid reseptörleri; **DHT:** Dihidrotestosteron.

- İnsülin benzeri büyüme faktörü [insulin-like growth factor (IGF)] 1; IGF-1 ve yüksek insülin dozlarıyla aktive olmaktadır.<sup>1,2,4,7</sup>

- Büyüme hormonu [growth hormone (GH)] ve insülin büyüme faktörü [insulin growth factor (IGF)] reseptörü; GH ve IGF reseptörleri sebese bezlerde bulunurlar ve hem GH (daha etkili) hem de IGF-1 lipit sentezini artırmaktadır. Puberte döneminde GH sekresyonu maksimal olduğunda ve IGF-1 düzeyleri en yüksek seviyeye ulaştığında sebese bezlerde IGF-1, androjenlerin etkilerine aracılık etmektedir. GH'nin etkisi insülin varlığında daha fazladır. GH ve IGF-1 üretimindeki artışın, puberte sırasında veya akromegalili hastalarda görülen sebese bezlerin artmasında tamamlayıcı bir yol olarak katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, insülin ve IGF-1'in adrenal androjen sentezini uyardığı ve hepatik seks hormonu bağlayan globulin üretimini inhibe ettiği; böylece androjen biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir.<sup>1,2,4</sup> Sebosit- lerde ayrıca fib-

roblast büyüme faktörü reseptörleri de bulunmaktadır.<sup>7</sup>

- Epidermal büyüme faktörü reseptörü; sebese bezlerde proliferasyon, farklılaşma, lipogenez ve inflamatuvar sinyal yollarında multimodal bir rol oynayabildiği ileri sürülmektedir.<sup>12</sup>

- Androjen reseptörleri (AR); deride en fazla sebese bezlerde bulunan AR'ler bazal ve diferansiyasyon hücrelerinde daha yoğun bulunduğu ve androjenlerin hücre proliferasyonu ve lipogenezin regülasyonunda rolü olduğu kabul edilmektedir.<sup>7,13</sup> Testosteron ve 5- $\alpha$  dihidrotestosteron (5- $\alpha$  DHT) sebese bez fonksiyonlarındaki düzenleyici etkilerini nükleer AR'ler aracılığıyla gerçekleştirmektedir.<sup>1,2,7</sup> Sebese lipitler üzerinde androjenlerin etkilerinin peroksisom proliferatör-aktive reseptör [peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)] ligandlarıyla oluşturulduğu ileri sürülmektedir. PPAR'leri stimüle eden linoleik asit gibi bazı koaktivatörlerin varlığında androjenlerin lipojenik etkileri gözlenmektedir. Testosteron ve di-

hidrotestosteronun sebosit proliferasyonunu stimüle edici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2,8</sup>

- PPAR; PPAR- $\alpha$  ve  $\gamma$  alt tipleri sebositlerdeki dominant alt tiplerdir. Mitokondri, peroksizom ve mikrozomlarda bulunmakta ve çeşitli lipid metabolik genleri regüle etmektedirler. Sebositlerdeki lipogenez en fazla androjenler ve PPAR ligandlarıyla oluşmaktadır.<sup>2</sup>

- Progesteron reseptörü (PR); bazal sebositlerin çekirdeğinde bulunmaktadır.

- Östrojen reseptörleri [estrogen receptor (ER)];  $\alpha$  ve  $\beta$  izotipleri bulunmaktadır. ER  $\beta$ , bazal ve kısmen de farklılaşmış sebositlerde, ER  $\alpha$  ise bazal ve farklılaşmaya başlamış hücrelerde bulunmaktadır.<sup>7</sup>

- Retinoik asit reseptörleri (RAR;  $\alpha$  ve  $\gamma$ ) ve retinoid X reseptörleri (RXR;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ); RAR  $\alpha$  ve  $\gamma$  ile RXR  $\alpha$  sebositlerde en fazla bulunan retinoid reseptörleridir. Doğal ligandları all-trans retinoik asit (RA) ve 9-cis RA'dır. Sebosit proliferasyon ve farklılaşmasında rol almaktadırlar.<sup>2,7</sup>

- Karaciğer X reseptörü; RXR'ler ile heterodimer olan bu reseptörler kolesterol sensörü olarak etki göstermektedir ve ligandlarının sebosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve lipogenezi artırdığı kabul edilmektedir.<sup>7</sup>

- Kannabinoid reseptörleri 1 ve 2 [cannabinoid receptor (CB1 ve 2)]; endokannabinoid sistemin sebum üretiminde anahtar bir rolünün olduğu ve lokal olarak üretilen bu sistemin üyelerinin, CB2 reseptörü-ERK1/2 MAPK-PPAR yoluyla etkilerini oluşturarak sebositlerin terminal diferensiyasyonuna ve sebum üretiminde artışa neden olduğu ileri sürülmüştür.<sup>14</sup> Ancak, bitki kaynaklı kannabinoidlerin etkileri bu yönde değildir; en çok araştırma yapılan bir fitokannabinoid olan kannabidiolün etkili bir sebostatik ajan olduğu; pro-akne ajanlarca patolojik olarak artan lipogenezi normale çevirdiği, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, lipostatik ve antiproliferatif etkileri "transient reseptör potansiyel vanilloid kanalı-4" (TRPV4) iyon kanallarının aktivasyonu yoluyla ve hücre içindeki kalsiyum artışı yoluyla oluşturduğu gösterilmiştir. Antiinflamatuvar aktivite ise bu kanallardan bağımsızdır.<sup>15</sup>

Sebositlerde yer alan diğer bir anandamid reseptörü; "kapsaisin reseptörü" olan TRPV1'dir. Ancak anandamid, sebositlerde bu reseptörü aracılığıyla etki göstermezken bu reseptörün kapsaisin ile stimülasyonu hem bazal hem de AA ile uyarılan lipid sentezini ekstraselüler kalsiyum miktarı ile ilişkili olarak inhibe etmektedir. Sebositlerde TRPV1 ve TRPV4'ün yanı sıra TRPV2 TRPV3 varlığı da olasıdır. Bu kanalları aktive eden bitkisel ya da sentetik bazı maddeler (timol, eugenol, 2-aminoethoksidifenil borat gibi) hücre içi kalsiyum miktarında geçici bir artışa neden olabilmektedirler. Bunun sonucunda AA ilavesiyle oluşturulan sebum üretimini baskılayabilmektedirler.<sup>1</sup>

- Vitamin D reseptörü (VDR); vitamin D3 sebosit kültürlerinde hücre proliferasyonu, siklus regülasyonu, lipid içeriği, IL-6 ve IL-8 sekresyonunda etkileri olan bir maddedir. Vitamin D3 uygulanması VDR ekspresyonunu artırmaktadır.<sup>7</sup> Metaboliti kalsitriol de sebosit biyolojisinde önemli bir yer almaktadır.<sup>1</sup>

-Histamin reseptörü; sebese bez fonksiyonları histamin ve antihistaminler tarafından önemli derecede modifiye edilebilmektedir. H1 reseptörünün varlığının analizi ile histamin reseptörü ile ilişkili akne tedavisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu, sebositlerde reseptör antagonist aktivitesi aracılığıyla olmaktadır. Ayrıca histamin 1 reseptör antagonisti di-phenhydramine ile sebese bezlerdeki squalen düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Sebositlerde tanımlanmış diğer reseptörler arasında; fibroblast büyüme faktör reseptörü, endotoksin reseptörü, Toll-like reseptörü gibi reseptörler yer almaktadır.<sup>7</sup>

## ENDOKRİN FONKSİYONU

Sebese bezler sadece çeşitli mediyatörlerin reseptörlerinin eksprese edildiği bir hedef organ değil, aynı zamanda bunların sentezlendiği/metabolize edildiği bir endokrin organ/doku bölümüdür. Salgılanan hormonların etkileri esas olarak otokrin, parakrin, endokrin ve intakrin yol ile gerçekleşmektedir, özellikle seks hormonlarıyla ilgili olarak intakrin yol çok önemlidir.<sup>10</sup>

**Androjenler;** sebace bezlerde androjenlerin sentezi ve metabolizmalarında gerekli olan enzimler bulunmaktadır. Androjenler sebace bezlerde sadece bazalde ilk diferansiye olan sebositlerde bulunmaktadır. Sebum üretiminin artmasında androjenlerin serumdaki düzeylerinden çok sebace bezler üzerindeki lokal etkileri sorumlu tutulmaktadır. Sebace bezlerin doğumdan sonra azalan aktivitesi puberte döneminde androjenlerin etkisiyle en aktif döneme girmektedir.<sup>1,10</sup> Androjenler sebumdaki lipit sentezini bir transkripsiyon faktörü olan “sterol regülatör element binding protein” (SREBP) yolu ile regüle etmektedir.<sup>16</sup>

**Östrojenler;** Androjenlerin aksine östrojenler sebace bezdeki lipit üretimini baskılamaktadır. Mekanizması hakkında çok az şey bilinmekle birlikte, östrojenler ya androjen aktivitesini direkt antagonize ederler ya negatif “feedback” yoluyla gonadal dokular tarafından androjen üretimini inhibe ederler ya da lipit üretimindeki genlerin regülasyonu ile ilişkili olarak lipit üretimini baskılamaktadırlar.<sup>8</sup>

**Adipokinler;** Sebositler adipositlere benzer olan hücrelerdir ve primer olarak adipoz dokuda sentezlenen ve sekrete edilen adipokinlerin hepsi olmasa da bazılarını içermektedir. Adiponektin, IL-6, resistin, leptin, serpin E1 ve visfatin sebace bezlerde bulunan adipokinlerdir. Sebositler bu proteinleri stimulusa bağımlı olarak sekrete edebilmektedirler. Akne patogenezi sırasında proinflatuar uyaranlara yanıt olarak sebositlerdeki adipokinlerden sadece IL-6'nın sekrete edilerek inflamasyonun başlatıldığı gösterilmiştir. Anti-akne ajan olarak geniş bir şekilde kullanılan “13CRA” leptini artırıp adiponektini azaltmakta, diğer inflamatuvar adipokinleri ise etkilememektedir. Ayrıca “13CRA”nın adipokinler aracılığıyla sebositlerin diferansiyasyon ve metabolizmasını etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Sebositler leptin için hem hedef hücre hem de leptin sekrete edebilen hücrelerdir, böylece derideki inflamatuvar ve metabolik yolların regülasyonunda sebositlerden salgılanan leptin etkili olabilmektedir. Ayrıca, sebosit kaynaklı leptin deri rejenerasyonu ve yara iyileşmesinde de etkilidir.<sup>17</sup> Diğer adipokinlerin de benzer etkiler oluşturmaları nedeni ile genel olarak sebositlerden sekrete olan adipokinlerin dermis homeostazında

etkili olduğu ve derinin inflamatuvar olaylarına katıldığı düşünülmektedir.<sup>4</sup>

**Retinoidler;** Vitamin A (Vit A) ve derivelerinin (retinoidlerin), özellikle aktif bir metabolit olan RA'nın belirli bir seviyede bulunması sebace bezler için çok önemlidir. Bunların sentez ve sinyalizasyonlarında gerekli tüm komponentler bulunmakta ve kök hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyonlarında rol oynamaktadırlar.<sup>4</sup>

**Endokannabinoidler;** Sebositlerde prototipik endokannabinoidler üretilmekte, reseptörleri ve metabolik enzimleri eksprese edilmektedir.<sup>4,7</sup>

**Nöromediyatörler;** Deride fonksiyonel hipotalamik-pitüiter eksen eş değerinin varlığı saptanmıştır.<sup>1,2,18</sup> Sebace bezlerde CRH reseptörleri olduğu gibi CRH'de bulunmaktadır ve reseptörlerini otokrin yolla etkileyerek lipit sentezini ve androjenik hormon üretimini artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>1</sup> CRH, immün ve inflamatuvar yolları aktive ederek akne oluşumuna ve stres ile ilişkili akne lezyonlarının artmasına neden olmaktadır.<sup>18</sup> CRH aynı zamanda proopiomelanokortin [proopiomelanocortin (POMC)] bölünmesini regüle etmektedir. Sebositlerde POMC ve POMC türevi peptitler;  $\alpha$ -ve  $\beta$  MSH (melanokortin), adrenokortikotropik hormon [adrenocorticotropik hormone (ACTH)],  $\beta$ -endorfin gibi peptitlerin bulunduğu ileri sürülmektedir.<sup>1</sup> MSH ve ACTH gibi POMC türevi peptitler sebosit farklılaşmasını stimüle etmektedirler. Melanokortin ve analoglarının farklılaşmamış sebositlerde MC1R yoluyla IL-8 salgısını azalttığı, farklılaşmış hücrelerde MC-5R ile lipit sentezine neden olduğu gösterilmiştir. Duysal nöronlardan kaynaklanan SP proinflatuar sitokinlerin salınımını uyarmakla birlikte, sebace bezlerin çoğalması ve farklılaşmasını hızlandırmaktadır.<sup>1,4</sup> Sebositlerde eksprese edilen nöroendokrin ajanların ve reseptörlerinin fazla miktarda bulunması psikoduygusal stres ile akne gelişimi arasında ilişki olduğunu gösterebilmektedir.

## SONUÇ

Sebace bezler (nöro) endokrin, immünolojik ve kompleks metabolik fonksiyonlara sahiptir ve yerel homeostazın devamlılığını sağlayan deri

nöroendokrin sistemi olarak fonksiyon göstermektedir.<sup>3</sup>

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Tóth BI, Oláh A, Szölösi AG, Czifra G, Bíró T. "Sebocytes' makeup" novel mechanisms and concepts in the physiology of the human sebaceous glands. *Pflugers Arch* 2011;461(6): 593-606.
2. Zouboulis CC. The brain of the skin: sebaceous gland. In: Pappas A, ed. *Lipids and Skin Health*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer Science + Business Media; 2015. p.109-25.
3. Picardo M, Mastrofrancesco A, Bíró T. Sebaceous gland-a major player in skin homeostasis. *Exp Dermatol* 2015;24(7):485-6.
4. Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, Kurokawa I, Töröcsik D, Bíró T, et al. Beyond acne: current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3): 319-34.
5. Niemann C, Horsley V. Development and homeostasis of the sebaceous gland. *Semin Cell Dev Biol* 2012;23(8):928-36.
6. Schneider MR, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(2):181-5.
7. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* 2009;1(2):77-80.
8. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 2008;49(2):271-81.
9. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-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(1):75-87.
10. Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(2):81-6.
11. Zouboulis CC. Acne an sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22(5):360-6.
12. Zouboulis CC. Epidermal growth factor receptor and the sebaceous gland. *Exp Dermatol* 2013;22(11):695-6.
13. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 2001;116(5):793-800.
14. Dobrosi N, Tóth BI, Nagy G, Dózsa A, Géczy T, Nagy L, et al. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor -2- mediated signaling. *FASEB J* 2008;22(10):3685-95.
15. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szölösi AG, Czifra G, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest* 2014;124(9): 3713-24.
16. Rosignoli C, Nicolass JC, Jomard A, Michel S. Involvement of the SREBP pathway in the mode of action of androgens in sebaceous glands in vivo. *Exp Dermatol* 2003;12(4):480-9.
17. Kovács D, Lovászi M, Póliska S, Oláh A, Bíró T, Veres I, et al. Sebocytes differentially express and secrete adipokines. *Exp Dermatol* 2016;25(3):194-9.
18. Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes--a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13 Suppl 4:31-5.