

# Akne Etiyopatogenezine Güncel Yaklaşım

## Current Approach to Acne Etiopathogenesis: Review

Dr. Ragıp ERTAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Ayten FERAHBAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ragıp ERTAŞ  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, Kayseri,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ragipertas@yahoo.com

**ÖZET** Akne vulgaris, en sık görülen deri hastalıklarından biri olup kendini komedon, papül, püstül, kist ve skarlar ile göstermektedir. Akne vulgaris multifaktöriyel bir hastalıktır, etiyojisi ve patogenezi halen tam anlamıyla açıklanamamıştır. Komedon gelişimini tetikleyen mekanizma ve inflamasyonsuz lezyonun (açık ve kapalı komedon), inflame (papül, püstül ve nodül) olma sürecindeki etkenler tam olarak anlaşılamamıştır. Son zamanlarda akne vulgarisin mikrobiyolojisi ve immünolojik yansımaları, inflamatuvar akne lezyonunun patogenezinin araştırılmasında ana eksen olarak kabul edilmektedir. Bu alandaki son gelişmelerde; Toll benzeri reseptörler ile *Propionibacterium acnes* etkileşiminin keşfi, nöropeptidler, sitokinler, sebace bezlerin biyolojisi, beslenme, diyet, antimikrobiyal peptidler ve hormonların rolü üzerinde durulmaktadır. Akne vulgarisin etiyojisinde değişik faktörler rol oynadığından, tedavi yöntemleri de çok çeşitlidir. Hafif formlarda sadece topikal ilaçlar yeterli iken, daha şiddetli olgularda sistemik ilaçların da kullanılması gerekmektedir. Son yıllarda antibiyotiklere dirençli *P. acnes* suşlarındaki artış ve izotretinoin kullanımındaki kısıtlamalar nedeniyle daha etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, akne vulgaris etiopatogenezindeki yeni yaklaşımlar sayesinde, hedefe yönelik tedavi rejimlerinin ortaya çıkmasının önü açılacaktır. Biz bu derleme ile akne vulgaris etiopatogenezindeki güncel bilgileri özetleyerek sunmayı hedefledik.

**Anahtar Kelimeler:** Akne vulgaris; etiyojisi

**ABSTRACT** Acne vulgaris, one of the most common cutaneous disorder, is manifested by comedones, papules, pustules, cysts and scars. Acne vulgaris is a multifactorial disease, the etiology and pathogenesis of which have yet to be completely explained. The exact mechanism triggering the development of comedone and the stimuli causing the non-inflamed lesions (open and closed comedones) to become inflamed lesions (papules, pustules, and nodules) are poorly understood. The microbiology of acne vulgaris and its immunologic ramifications constitute the major thrust of present research in the elucidation of the pathogenesis of the inflammatory acne lesion. Recent advances have been made in this area with the discovery of *Propionibacterium acnes* interaction with Toll-like receptors, biology of sebaceous glands, neuropeptides, cytokines, nutrition, diet, antimicrobial peptides and the role of hormones. Because various factors play role in the pathogenesis of acne vulgaris the treatment methods are also very different. While in mild forms topical drugs alone are adequate, in more severe cases systemic drugs have to be used too. In recent years, due to increased antibiotic-resistant *P. acnes* strains and restrictions in use of isotretinoin, more effective treatment methods are required. Therefore these new aspects of acne etiopathogenesis will lead to targeted treatment methods. In this review, we aimed to provide a summarized update of the current knowledge of the etiopathogenesis of acne vulgaris.

**Key Words:** Acne vulgaris; etiology

**A**kne vulgaris kendini komedon, papül, püstül kist ve skar ile göstermektedir.<sup>1</sup> Akne vulgaris, adölesan çağda erkeklerin %91'ini, kadınların %79'unu, yetişkinlerde ise erkeklerin %3'ünü ve kadınların %12'sini etkileyen; son derece sık görülen bir hastalıktır.<sup>2,3</sup> Türkiye'de lise öğrencilerinde yapılan bir çalışmada akne prevalansı %23,1 olarak bulunmuştur.<sup>4</sup> Akne birçok bireyin yaşamları boyunca en az bir kez görülmektedir.<sup>5</sup> İnflamatuar aknenin ve akne skarının hasta üzerinde depresyon, anksiyete ve benlik algısında azalma da dâhil olmak üzere önemli psikolojik etkileri vardır.<sup>6</sup> Bu derleme ile akne vulgaris etiopatogenezindeki en son yenilikler özetlenerek sunulmaktadır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Akne vulgaris, multifaktöriyel bir hastalıktır ve etiopatogenezini halen tamamıyla açıklanamamıştır.<sup>7</sup> Akne yıllardır bilinen dört temel patogenetik faktör vardır. Bunlar; foliküler epitelyal hiperproliferasyon ve sonucunda foliküler tıkanma, sebum salgısının artışı, *Propionibacterium acnes* varlığı ve aktivitesinin artışıdır. Buna rağmen, komedon gelişimini tetikleyen mekanizma ve inflamasyonsuz lezyonun (açık ve kapalı komedon), inflame (papül, püstül ve nodül) olma sürecindeki etkenler tam olarak anlaşılammıştır.<sup>1</sup> Mikrokomedon oluşumundan sorumlu uyarıcılar halen bilinmemekle birlikte son görüşler ile biyofilm tabakanın biyolojik tutkal gibi davranarak mikrokomedon oluşumunda olası bir rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Biyofilm tabaka, *P. acnes* dâhil bakteriler tarafından salgılanan, hücre dışı polisakkarid kaplı mikroorganizmaların karmaşık bir bileşimidir.<sup>9</sup>

Akne etiopatogenezinde genetik faktörlerin rolü ise halen net değildir. İkizler üzerinde yapılan çalışmalar herediter ve ailesel faktörlerin de akne patogenezinde rol oynadığını göstermiştir.<sup>10</sup> Akne etiopatogenezini; sebase bezlerin biyolojisi ve sebum salgısı, nöropeptidler, sitokinler ve Toll benzeri reseptörler (TLR), hormonlar, hiperkeratinizasyon, bakteriler, beslenme ve diyetin rolü olmak üzere altı ana başlık altında değerlendirilebilir (Tablo 1).

**TABLO 1:** Aknenin etiopatogenezini.

1. Sebase bezlerin biyolojisi ve sebum salgısı
2. Nöropeptidler, sitokinler ve Toll benzeri reseptörler
3. Hormonlar
4. Hiperkeratinizasyon
5. Bakteriler
6. Beslenme ve diyet

## SEBASE BEZLERİN BİYOLOJİSİ VE SEBUM SALGISI

Sebase bezlerin embriyolojik gelişimi saç folikülü ve epidermin farklılaşması ile olmaktadır. Sebase bezlerinin sayısı hayat boyunca aynı kalırken, büyüklüğü ise yaşla birlikte artmaktadır. Bu bezlerin en belirgin fonksiyonu sebum salgılamaktır. Doğumdan birkaç saat sonra sebum salgısında güçlü bir artış ortaya çıkmakta, yaşamın ilk haftasında bu pik devam ederek sonrasında yavaş yavaş azalmaktadır. Adrenarş ile birlikte yeni bir artış yaklaşık 9 yaşında gerçekleşmekte ve 17 yaşına yani erişkin seviyesine ulaşıldığı zamana kadar sürmektedir.<sup>11</sup> Yaşlı bireylerde görülen yaşa bağlı sebase bez aktivitesinde azalma ise deride kserozise yol açmaktadır.<sup>12</sup> İnsan sebumu, kolesterol, kolesterol esterleri, skualen, yağ asitleri, digliseridler, trigliseridler ve mum esterlerini içermektedir. Yağ bezi lipidlerinden bazılarının pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar özelliklerinin bulunduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Artmış sebum salgısı ile akne lezyonlarının gelişimi arasında büyük bir paralellik vardır. Birçok çalışma göstermiştir ki; insan sebase bezleri, nöropeptid reseptörlerini içererek ve bağımsız bir periferik endokrin fonksiyon göstererek adeta derinin beyni gibi çalışmaktadır. Bu sayede akne vulgaris gibi sebase bez hastalıklarının patogenezini ve tedavisinde pek çok yeni yaklaşım ortaya çıkmaktadır.<sup>14,15</sup>

Birkaç yıl öncesine kadar yaygın olarak androjenlerin yağ bezi hücrelerinin farklılaşmasından ve lipid sentezinden sorumlu oldukları kabul edilmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile sebase lipid sentezinin androjenler tarafından tetiklenen, çoğunlukla peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) ligandları tarafından düzenlenen bir süreç olduğu gösterilmiştir. Bu ligandların aynı zamanda insülin duyarlaştırıcı, anti-inflamatuar ve anti-hiperlipidemik etkinlikleri bulunmaktadır.<sup>16-18</sup>

Yağ asitleri, PPAR gibi nükleer reseptörlerinin ligandı olarak hareket ederek sebositlerde 5-lipoksijenaz (5-LOX) ve siklooksijenaz -2 (COX-2) yollarının indüksiyonu ile pro-inflamatuar lipidlerin üretimine yol açmaktadırlar.<sup>19</sup> Lipoksijenaz (LOX)'lar lipoperoksit oluşumunda rol almakta ve keratinositlerin hiperproliferasyonunu uyararak inflamatuar deri lezyonlarının gelişimine neden olmaktadır. Son kanıtlar lökotrien B4 (LTB4) gibi LOX ürünlerinin inflamatuar akne lezyonlarının gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir. Bunu destekler şekilde, akneli hastalarda 5-LOX'a spesifik inhibitör kullanımı ile inflamatuar lezyonların sayısı ve sebum peroksit düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Sebum antioksidan etkisini, E vitaminini deri yüzeyine taşıyarak göstermektedir. Alfa-tokoferol, antioksidan olarak bilinen E vitamininin birincil şeklidir. Sebace glandların daha çok görüldüğü yüzde daha fazla bulunmaktadır bu nedenle alfa tokoferolün cildin ana antioksidanı olduğuna inanılmaktadır. Akneli hastalarda sebumda özellikle skualen peroksidasyonu sonucu oluşan lipoperoksitlerin varlığı sebumun başlıca antioksidanı olan E vitamini seviyesinin azalmasına neden olmaktadır.<sup>20,21</sup> Sebum bileşenleri olan oleik ve palmitoleik asitlerin aynı zamanda antibakteriyel etkinliklerinin olduğu varsayılmaktadır.<sup>22</sup>

### NÖROPEPTİDLER, SİTOKİNLER VE TOLL-BENZERİ RESEPTÖRLER

Nöropeptidler (NP), merkezi ve periferik sinir sistemindeki nöronlarda biyolojik olarak aktif halde bulunan bir grup peptittir. Son yıllarda; sinir sistemi ile immün ve endokrin sistemler arasında dinamik bir etkileşim olduğu gösterilmiştir. Nöropeptidler, hormonlar ve sitokinler tarafından yönetilen bu iletişim, vücudun biyolojik dengesi, iç ve dış yanıtları açısından önemlidir.<sup>23</sup> Bu maddeler arasında bulunan; taşikininler, P maddesi (SP), nörokinin A (NKA), kalsitonin gen-ilişkili peptid (C-GRP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve somatostatin (SOM) gibi nöropeptidlerin, hücre proliferasyonu, sitokin üretimi ya da antijen sunumu gibi derinin immün hücre fonksiyonlarını modüle ettikleri bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Sebace bezler; kortikotropin releasing faktör (CRH), ürokortin, propiomelanokortin, VIP, nöropeptid Y, C-GRP ve serbest  $\beta$ -endorfin için reseptörler eksprese etmektedir. Liganda bağlandıktan sonra NP reseptörleri, sebositlerin içinde inflamatuar sitokinlerin üretimini, çoğalmayı, farklılaşmayı, lipogenezi ve androjen metabolizmasını düzenlemektedirler.<sup>25</sup>

Akne hastalarının sebace bezlerinin çevresindeki sinirlerde substance P (SP) maddesi bulunmuştur. SP'nin akne oluşumunda etkili olan lipid sentezini hızlandırdığı gösterilmiştir.<sup>26</sup> Son zamanlarda, dipeptidyl peptidase IV (DP IV veya CD 26) ve aminopeptidaz N (APN veya CD13) gibi ektopeptidazların, birkaç nöropeptidin özellikle de SP'nin parçalanması ile oluştuğu ve sebositlerin çevresinde yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır. İleri çalışmalarda; DP IV ve APN inhibitörlerinin proliferasyonu engelledikleri ve nötr lipidlerde azalmaya neden oldukları gösterilmiştir. Böylece bu inhibitör maddelerin gelecekte muhtemelen tek başına ya da birlikte kullanımlarının, akne tedavisinde yeri olabilecektir.<sup>27</sup>

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın (HPA) aktivasyonu kronik sistemik strese karşı ortaya çıkan ana yanıttır. Bu süreç CRH'nin salınması ve üretimini içermektedir. Sonrasında proopiomelanokortin peptid salgılanması olmaktadır. İnsan sebositlerinde tam bir CRH sisteminin varlığı doğrulanmıştır. CRH, CRH bağlayıcı proteini (CRHBP) ve CRH'nin reseptörleri (CRHR) HPA aksının merkezi bir düzenleyicisi olarak hareket etmektedirler.<sup>15</sup> CRHR'nin baskın formu olan CRHR-1 reseptörü dış stresi kontrol ve koordine etmede önemli bir rol oynamaktayken, CRHR-2 ekspresyonu adneksiyal yapılarda, sebace ve ektrin bezlerde düz kas, kan damarları ve immün kökenli hücrelerde düzenleyici rol oynamaktadır. Normal keratinositlerde CRH'nin pro-inflamatuar etkileri bulunmaktadır. CRH, NF- $\kappa$ B (inflamasyonda ana regülatör)'i aktive eder ve hücre içi adezyon molekülü-1, HLA-DR ve sitokinlerin [interlökin (IL)-10 hariç, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, IL-1 $\beta$  ve IL-6] üretimini uyarır. Ayrıca, lipopolisakkaridler [Toll-benzeri reseptör-4 agonisti (LPS)] CRH üretimini uyarmakta, CRHR-1 ekspresyonu ve LPS aktivasyonuna bağlı, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve

IL-6 ortaya çıkmaktadır. CRH'nin epidermal keratinosit farklılaşmasını ve sebace lipidlerin sentezini uyardığı daha önceleri bildirilmiştir. UV'nin CRH salınımını arttırdığı da gösterilmiştir. CRH ve diğer reseptörler, bakteriyel antijenlere karşı oluşan inflamatuvar yanıtın lokal arttırıcıları olarak görev alarak akne veya diğer inflamatuvar dermatozların patogeneğinde yer almaktadırlar.<sup>28-30</sup> CRH ayrıca insan sebositlerinde D5-3b-hidroksi steroid dehidrogenazı mRNA üzerinden arttırmaktadır. Bu enzim dehidroepiandrosteronun testosterona dönüşümünü sağlayarak androjen aktivasyonundan sorumludur. Antalarmin, CRH-R1'e özel CRH inhibitörü olarak, sebace nötral lipid sentezini azaltarak etki göstermektedir.<sup>1</sup>

TLR-2 ve TLR-4 *P. acnes*'in tanınmasında anahtar moleküllerdir. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile hücrelerin sitoplazmasında bulunan sinyal kaskatı başlatılır ve NF- $\kappa$ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile TNF- $\alpha$  ve IL-1a salgılanır. Bu sitokinler, akne lezyonlarının hem başlamasından hem de inflamatuvar ve immün yanıtın devamından sorumludurlar.<sup>31,32</sup> *P. acnes*'in TLR'nin tetiklediği sitokin üretimi (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8) sayesinde ortaya çıkan doğal bağışıklık, akne patogeneindeki yerini almıştır.<sup>33</sup>

## HORMONLAR

Akne vulgarisi olan birçok hastada normal androjen düzeyleri görülmesine rağmen androjenler akne patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Şiddetli kistik akneli hastalarda yüksek serum androjen düzeylerinin yanı sıra konjenital adrenal hiperplazi, over ve adrenal bez tümörü veya polikistik over sendromu gibi endokrin bozukluklar tespit edilmiştir. Sebositlerin testosteron sentezi için gerekli olan tüm enzimleri içerdikleri bilinmektedir. Sebositlerde; dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEA-S) metabolize olmasıyla dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşümü, sonrasında androstenediona, testosterona ve son olarak 5-alfa dihidrotestosterona (DHT) dönüşümü gerçekleşmektedir. Hormonal etkide, serum androjen düzeyinden çok, testosteronu dihidrotestosterona dönüştüren 5-alfa redüktaz enziminin rolü olduğu düşünülmektedir. Akneli hastalardan alınan deri biyopsilerinde 5-alfa

redüktazın oranının arttığı tespit edilmiştir.<sup>34,35</sup> Androjenler sebositlerin proliferasyonunda, sebosit diferansiyasyonunda ve lipogenezde rol oynamaktadırlar.<sup>14</sup> Androjenler, sebosit diferansiyasyonundaki artışı PPAR-gama ligandı ile birlikte etki göstererek gerçekleştirirler ki bu ligandların aynı zamanda inflamatuvar yanıtı düzenleyici rolü bulunmaktadır.<sup>36</sup> Kortikosteroidler TLR2 gen ekspresyonunu artırarak aknenin şiddetlenmesine neden olabilmektedir.<sup>9</sup> Diğer hormonların da akne vulgaris patogeneğinde önemli rolleri vardır. Daha öncede belirttiğimiz gibi strese karşı nöroendokrin tepkilerin, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinden koordinatörü olarak görev yapan sebositlerin, CRH vasıtasıyla stres durumunda akneyi şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Östrojenler, LH ve FSH salınımı, overde androjen üretimini inhibe ederken; SHBG sentezini artırarak, androjen reseptörünü bloke ederler ve 5-alfa redüktaz aktivitesini inhibe ederek, serbest testosterondan DHT dönüşümü inhibe olmaktadır.<sup>23</sup> Bu nedenle oral kontraseptiflerin akne tedavisinde yeri bulunmaktadır.

## HİPERKERATİNİZASYON

Foliküler hiperkeratinizasyonun akne patogeneğinde önemli bir rolü vardır ve foliküler hiperkeratinizasyon retinoid aktivitesinin ana hedefi olması nedeniyle anahtar bir unsurdur.<sup>37</sup> Akne lezyonlarının gelişmesinde önemli etkenlerden biri foliküler infundibulum ve sebace kanal içindeki hiperkeratinizasyonun neden olduğu mikrokomedon oluşumudur.<sup>38</sup> Foliküler hiperkeratinizasyonun patogenezi hâlâ net değildir. Artmış DHT'nin ve *P. acnes* ekstrelerinin, sebumda bulunan linoleik asitin ve peroksitlerin eksikliğinin birlikte hiperkeratinizasyonda rol oynadıkları gösterilmiştir.<sup>14</sup> IL-1 $\alpha$ 'nın in vitro ve in vivo olarak foliküler infundibulum içinde hiperkeratinizasyona neden olduğu bildirilmiştir. Artmış fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR2) sinyali ile Apert sendromundaki akne lezyonları arasındaki bağlantıya dayanılarak, FGFR2'nin akne vulgaris etiopatogeneğinde yeri olabileceği öne sürülmüştür.<sup>39</sup> Bu sendromdaki anormal infundibular keratinizasyonun, filagrin (filament agrege edici protein) ekspresyonundaki artışa bağlı olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup>

## BAKTERİLER

Deride yaşayan gram-pozitif anaerob bir basil olan *P. acnes*'in akne vulgaris gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu bakteri aknenin oluşumunun indüksiyon ve inflamatuvar fazlarında rol almaktadır.<sup>40</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar ile, *P. acnes*'e karşı ortaya çıkan doğal immün yanıtın daha iyi anlaşılması sağlanmıştır. Bu çalışmalar in-sanda *P. acnes*'e karşı hem hücresel ve hem de humoral bağışıklığın bulunduğunu göstermiştir. *P. acnes*, konağın immün yanıtın sorumlu hücrelerinde  $\beta$ -defensin 2 gibi antimikrobiyal peptidlerin üretimini uyararak koruyucu bir antimikrobiyal yanıtın oluşmasına yol açmaktadır.<sup>41</sup> TLR, bakteri, mantar ve parazitler gibi mikroorganizmalara karşı oluşan yanıtın katılan bir grup tanıma reseptörüdür. Akneli hastalarda, *P. acnes* tarafından aktive edilen bu reseptörler keratinositlerde, monositlerde, Langerhans hücrelerinde ve pilosebace ünit çevresindeki makrofajlarda bulunmakta ve IL-12 ve IL-8 (nötrofiller için güçlü kemoatraktan) gibi sitokinlerin artmasına neden olmaktadır.<sup>42</sup> *P. acnes* aynı zamanda bu inflamatuvar hücrelerin hücre duvarında bulunan TLR aktivasyonu ile inflamasyona ve doğal immüniteye katkıda bulunmaktadır. *P. acnes*'e yanıt olarak, TLR aktivasyonu ile artan sitokinler (IL-15 ve GM-CSF) ile, CD209 ve CD1b hücrelerinin farklılaşması gerçekleşmektedir. CD209 hücreleri makrofaja benzer bir fenotipe sahiptir ve mikobakterilere bağlama ve fagositozda etkili olmaktadır. Buna karşılık, CD1b hücreleri immatür dendritik hücre fenotipine sahiptir ve adaptif T hücre yanıtında sitokinlerin salınmasında düzenleyici rol almaktadır. CD209 ve CD1b hücreleri, Th1 immün yanıtın düzenlenmesinde önemli sitokinlerden IL-12 veya IL-23'ün heterodimer formu olan IL-12p40 salgılamaktadırlar.<sup>43</sup> Yakın gelecekte, TLR-2 ve diğer TLR'leri hedefleyen *P. acnes* aşısının ya da başka immünoterapilerin geliştirilmesi ile klasik tedaviye yeni alternatifler eklenebilecektir.<sup>41</sup>

## BESLENME VE DİYET

Batı tarzı diyetle bulunan süt ürünlerinin ve yüksek glisemik indekse sahip gıdaların tüketilmesi ile artan insülin ve insülin büyüme faktörü (IGF)-1

düzeylerinin, androjen üretimini arttırdığı ve akne vulgaris oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Süt doğal işlevi olan büyümeyi uyarmak için, anabolik steroidleri, büyüme hormonlarını ve diğer büyüme faktörlerini içermektedir.<sup>44</sup> Böylece, bu hormonların vücuda ekzojen olarak alımı gerçekleşmektedir. IGF-1, 5 $\alpha$ -redüktazı, adrenal ve gonadal androjen sentezini, androjen reseptör sinyal iletimini, sebosit çoğalmasını ve lipogenezi uyarmaktadır.<sup>45</sup> Yüksek glisemik indeksli gıdalar içeren diyet sonrasında hiperglisemi, buna reaktif hiperinsülinemi ve IGF-1 artışı görülmektedir. Düşük glisemik yüklü diyet ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada serum IGF-1 seviyelerinde düşüş ve akne skorunda belirgin azalma saptanmıştır.<sup>46</sup> Akneli 12 erkek hastada yapılan diğer bir çalışmada ise, yüksek glisemik diyet ile düşük glisemik diyet karşılaştırılmış, düşük glisemik diyet grubunda IGFBP-1 ve IGFBP-3'te (insülin growth faktör binding protein 1 ve 3) önemli bir artış saptanmış böylece düşük glisemik diyetin IGF-1'in aktivite ve biyoyararlanımını azalttığı gösterilmiştir.<sup>47</sup> Ergenlik döneminde artmış GH etkisiyle anahtar regülatör IGF-1 yükselir ve bu durum aynı zamanda aknenin klinik seyri ile de korelasyon göstermektedir. Erişkinde yüksek IGF-1 seviyeleri ile birlikte görülen persistan akne, artmış kanser riski için bir gösterge olarak kabul edilebilmekte ve uygun diyet ile beslenme veya insülin sensitize edici ajanlar ile tedavi edilebilmektedir.<sup>45</sup> Ayrıca 56 akneli hastada yapılan bir çalışmada ise; aknenin alevlenmesi ile yağlı yiyecekler ve glisemik yük arasında pozitif bağlantı saptanmıştır.<sup>48</sup>

Genellikle gençlerde yetersiz miktarda bulunan A vitamini normal foliküler işlev için gereklidir ve A vitamini desteği ile gözeneklerin tıkanması azaltılabilir. Diyetle bulunan yağ asitlerinin pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle aknenin optimal kontrolü için dikkatli beslenme önemlidir. Örneğin; linoleik asitin akne patogene-zinde çelişkili bir rolü olmasına rağmen omega-3 esansiyel yağ asitleri (omega-3 EYA) ve diğer EYA içeren besin takviyeleri, inflamasyonun kontrol edilmesine yardımcı olabilmektedir.<sup>14</sup>

Akne vulgaris toplumun büyük kısmını etkileyen önemli bir hastalıktır. Akne vulgarisin eti-

yopatogenezinin multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Son yıllarda antibiyotiklere dirençli *P. acnes* suşlarındaki artış ve izotretinoin kullanımındaki kısıtlamalar nedeniyle daha iyi ve yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda yapılan birçok çalışma ile; PPAR'lar, lipoksijenazlar, lökotrienler, nöropeptitler, sitokinler, TLR'ler, HPA

aksı, CRH, AMPs, IGF, vitamin ve antioksidanlar gibi birçok yeni etiyopatolojik faktör ortaya çıkarılmıştır. Bu faktörlerin aydınlatılması ve oluşum mekanizmalarının daha net ortaya konulması ile gelecekte, akne vulgarisin tedavisinde daha hedefe yönelik ve etkili yaklaşımlar ortaya çıkabilecektir.

## KAYNAKLAR

- Burkhart CG, Burkhart CN, Lehmann PF. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. *Postgrad Med J* 1999;75(884): 328-31.
- Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):439-45.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(4):577-80.
- Aktan Ş, İnanır I, Şanlı B, Uz N. [The prevalence of acne in high school students: an epidemiological study]. *TURKDERM* 1999;33(1): 37-9.
- Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1 Suppl):S36-8.
- Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clin Dermatol* 2004;22(5):380-4.
- Fabbrocini G, Cacciapuoti S, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Montecroce G. The effect of aminolevulinic acid photodynamic therapy on microcomedones and macrocomedones. *Dermatology* 2009;219(4):322-8.
- 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(4): 722-4.
- Bhambri S, Del Rosso JQ, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol* 2009;8(7):615-8.
- Gollnick H. Current perspectives on the treatment of acne vulgaris and implications for future directions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl 3):1-4.
- Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 1974; 62(3):191-201.
- Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(7): 600-7.
- Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* 2010;2010. Article ID 858176 doi:10.1155/2010/858176
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009;18(10):821-32.
- 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(2):345-52.
- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21(4):363-92.
- Chen W, Yang CC, Sheu HM, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003;121(3):441-7.
- Yessoufou A, Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med Wkly* 2010 Sep 15;140:w13071. doi: 10.4414/sm.w.2010.13071.
- Alestars 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.
- Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 2008;49(2):271-81.
- Ottaviani M, Alestars T, Flori E, Mastrolfrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006;126(11):2430-7.
- Thiele JJ, Weber SU, Packer L. Sebaceous gland secretion is a major physiologic route of vitamin E delivery to skin. *J Invest Dermatol* 1999;113(6):1006-10.
- Lotti T, Bianchi B, Panconesi E. Neuropeptides and skin disorders. The new frontiers of neuro-endocrine-cutaneous immunology. *Int J Dermatol* 1999;38(9):673-5.
- Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998;7(2-3):81-96.
- Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, Zouboulis CC. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol* 2009;1(3):170-6.
- Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol* 2002;12(5):422-7.
- Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, Bank U, Helmut M, Hartig R, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol* 2007;127(5):1042-51.
- Slominski A. On the role of the corticotropin-releasing hormone signalling system in the aetiology of inflammatory skin disorders. *Br J Dermatol* 2009;160(2):229-32.
- Zbytek B, Slominski AT. CRH mediates inflammation induced by lipopolysaccharide in human adult epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2007;127(3):730-2.
- Slominski A, Zbytek B, Szczesniowski A, Semak I, Kaminski J, Sweatman T, et al. CRH stimulation of corticosteroids production in melanocytes is mediated by ACTH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288(4):E701-6.
- Szabó K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Korcek A, Kemény L. TNF $\alpha$  gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):19-27.
- 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.

33. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* 2009; 55(1):47-52.
34. Saçar T, Saçar H. [Acne vulgaris]. *The Journal of Medical Investigations* 2010;8(2):126 - 30.
35. Junkins-Hopkins JM. Hormone therapy for acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):486-8.
36. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000; 54(5-6):230-42.
37. Thiboutot DM. The role of follicular hyperkeratinization in acne. *J Dermatol Treat* 2000; 11(2):S5-S8.
38. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974; 62(3):288-307.
39. Melnik BC, Schmitz G, Zouboulis CC. Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol* 2009;129(8): 1868-77.
40. Isard O, Knol AC, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by Propionibacterium acnes extracts. *Dermatoendocrinol* 2009;1(2):96-9.
41. Kim J. Acne vaccines: therapeutic option for the treatment of acne vulgaris? *J Invest Dermatol* 2008;128(10):2353-4.
42. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008;24:71-87.
43. Liu PT, Phan J, Tang D, Kanchanapoomi M, Hall B, Krutzik SR, et al. CD209(+) macrophages mediate host defense against Propionibacterium acnes. *J Immunol* 2008;180(7): 4919-23.
44. Danby FW. Nutrition and acne. *Clin Dermatol* 2010;28(6):598-604.
45. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009; 18(10): 833-41.
46. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):247-56.
47. Smith R, Mann N, Mäkeläinen H, Roper J, Braue A, Varigos G. A pilot study to determine the short-term effects of a low glycemic load diet on hormonal markers of acne: a nonrandomized, parallel, controlled feeding trial. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(6):718-26.
48. Engin B, Gümüşel M, Özdemir M, Tavlan ÖŞ, Mevlitoğlu İ. [The role of diet in acne]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19(1):9-13.