

Akne Vulgariste Etyopatogenez

Etiopathogenesis of Acne Vulgaris

Sema Elibüyük Aksaç^{1*}, Serap Güneş Bilgili², İbrahim Halil Yavuz², Göknur Özaydın Yavuz²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Van

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Akne vulgaris genellikle adolesan dönemde görülen pilosebase ünitenin bir hastalığıdır. Klinik olarak lezyonlar yüz, göğüs ve sırtta hafif komedonal formdan kistik akneye kadar değişkenlik gösterebilir. Aknenin primer lezyonu komedondur. Aşırı sebum üretimi, anormal foliküler keratinizasyon, *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu ve inflamatuvar medyatörlerin salınımı aknenin patogenezinde rol oynar. Sebace bezler ve bu bezlerin aktivitesini düzenleyen peroksizom proliferatör aktivasyon reseptörleri, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü akne gelişiminde rol oynar. Ayrıca sebace bez, stres ve normal fonksiyonlara yanıt olarak kortikotropin salınan hormonları aktive ederek nöroendokrin-inflamatuvar bir organ gibi davranır. Bu derlemede akne etyopatogenezini ile ilgili teoriler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, etyopatogenez, *Propionibacterium acnes*

ABSTRACT

Acne vulgaris is a disease of pilosebase unity which is seen generally in adolescents. Clinically lesions may appear chest, back and face and they can be mild comedonal form to cystic acne. The primary lesions of acne is comedon. Excess sebum production, abnormal follicle keratinisation, colonization of *propionibacterium acnes* and inflammatory mediators can play role the pathogenesis of acne. Sebaceous gland and its regulation (peroxisome proliferator activated receptors, growth hormone and insulin like growth factor regulate the sebaceous gland) may cause the development of acne. In addition the sebaceous gland behave like a neuroendocrine-inflammatory organ which is activated corticotropin-releasing hormones in response to stress and normal functions. Pathogenic theories on acne is reviewed in this review.

Key Words: Acne vulgaris, etiopathogenesis, *Propionibacterium acnes*

Giriş

Akne vulgaris pilosebase ünitenin multifaktöryel bir hastalığıdır. Genç nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır. Primer olarak adolesan dönemin hastalığı olmakla beraber yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde, prepubertal dönemde ve ileri yaş hastalarda da karşımıza çıkmaktadır (1-3). Akne lezyonları komedon, papül, püstül, nodül ve nadiren kist gibi çeşitli varyasyonda lezyonlarla karakterizedir (4). Akne lezyonlarının dağılımı sıklıkla sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (5).

Akne vulgaris dermatoloji kliniklerinde sık rastlanan hastalıklardandır ve sıklıkla pubertenin erken bir göstergesidir ve gençlerde hakim lezyonlar komedonlardır. Kızlarda aknenin ortaya çıkması menarştan 1 yıl kadar öncedir. Yapılan çalışmalarda 8-12 yaş arası kızların %78 'inde akne gözlenmiştir. En çok vakalar ergenlik periyodunun orta-geç kısmında görülür (6).

Akne 15-17 yaş aralığındaki neredeyse tüm insanları etkiler ve genç popülasyonun %15 ile 20'sinde aknenin şiddetli formları görülebilir. Akne şiddetinin erkek çocuklarda pubertal olgunlukla korele olduğu gösterilmiştir (6).

Etyoloji ve Patogenez

Akne, pilosebase ünitenin çeşitli faktörler tarafından etkilenmesiyle ortaya çıkan derinin inflamatuvar bir hastalığıdır. Akne patogenezinde dört ana başlık rol almakta olup bunlar; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, inflamasyon ve *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu olarak sınıflandırılır (7-10).

1. Foliküler Keratinizasyon

Akne patogenezinde inflamatuvar lezyonların oluşması için kaskadı başlatan primer erüpsiyon mikrokomedondur (10,11). Komedogenez pilosebase kanalda korneositlerin birikimiyle oluşmaya başlar. Bu olay duktal keratinositlerin

*Sorumlu Yazar: Uzm Dr Sema Elibüyük Aksaç, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Van, Türkiye,

Tel: 0505 5677872, E-mail: semaeliaksac@gmail.com

Geliş Tarihi: 03.12.2017, Kabul Tarihi: 19.02.2018

aşırı çoğalması, duktal korneositlerin yetersiz ayrılması ya da bu iki faktörün kombinasyonu meydana gelir (12). Mikrokomedonun komedona evriminde belirleyici faktör kıl folikül duvarının bakteri ve sebumla irritasyonu sonucu korneositlerin aşırı üretimi ve birikimidir (11). Süreçte sıklıkla ergenlik döneminde sebace bezler ve foliküler korneositlerin androjenler tarafından uyarılmasıyla sebum üretiminde artış devam eder. Akneye eğilimli kişilerin derilerinde her sebace bezde büyük lobüller ve büyük foliküller görülmektedir (10).

Dihidrotestosteron ve testosteron gibi androjenlerin yüzdeki sebositlerin büyümesini uyardıkları ancak bacaktaikleri uyardıkları görülmüştür. Bu farklı tepkiler de akne lezyonlarının vücuttaki özellikli lokalizasyonlarını açıklamaktadır (10).

Yapılan son çalışmalar sebositlerin oluşumunda çeşitli moleküler yolların etkili olduğunu göstermektedir. Sebositlerin aktiviteleri yollar ve hormonlar tarafından yönetilir. Bu hormon ve moleküller arasında peroksizome proliferatör aktivasyon reseptörleri, substans P reseptörleri, alfa melanosit uyarıcı hormon, insülin benzeri growth hormon, kortikotropin salgılatıcı hormon, D vitamini ve ektopeptidazlar yer alır (10).

Sebum üretimi artarken aynı zamanda folikül içindeki keratinositlerin artmış proliferasyonu ve azalmış atılımı pilosebase ünitenin tıkanmasına sebep olur. Sebum ve keratinosit artıkları mikrokomedon içinde birikerek daha geniş ve klinik olarak görülebilen açık ya da kapalı komedon halini alır. Foliküllerin alt infundibuler kısımlarının *P. acnes* ile kolonizasyonu ve immunkompetan hücrelerin katılımıyla beraber perifoliküler dermise inflamatuvar mediatörlerin salınımı inflamatuvar lezyonların oluşumuna neden olur (10). Sitokinlerden özellikle IL-1 proinflamatuvar özelliktedir ve keratinizasyon sürecine katılmaktadır. Akne de görülen inflamatuvar infiltrat sadece bakteriyel ajanlar değil çok çeşitli antijenlere karşı cevaben gelişen Tip IV hipersensitivite reaksiyonudur (11).

Kıl folikül duvarının irritasyonunun yol açtığı aşırı korneosit üretimi birikime yol açar ve bu duruma tonoflanların desmozomların keratin 6 (K6) ve keratin 16 (K16) aşırı üretimi eşlik eder. Son olarak keratinize zara transglutaminaz enzimi katılır. Bu süreç boşaltım kanalını daraltır ve sebace gland içeriğinin deri yüzeyine drenajı engellenir (11). *P. acnes* inflamasyonu uyararak çeşitli mekanizmalarla immun cevaba neden olur. *P. acnes* tarafından salınan trigliseridlere indirgenen lipaz, foliküler duvarı hasarlandırarak kemotaktik

faktör gibi davranır. Bu sayede etkilenen alana öncelikle CD4 + lenfositler, sonrasında nötrofil ve monositler toplanır. Ek olarak, *P. acnes* doğal bağışıklık sisteminin işaretçilerinden olan, monositler üzerinde yer alan Toll like reseptör-2 (TLR-2)'yi aktive eder. Aktive TLR-2 nötrofillerin pilosebase üniteye göçüne neden olacak İnterlökin-8 (IL-8) benzeri proinflamatuvar sitokinlerin yapımını uyarır. *P. acnes* proteaz aktive reseptörler ve antimikrobiyal peptidler gibi doğal immunitenin diğer elemanlarıyla da etkileşime girer. IL-1 alfa, IL-1 beta ve IL-17 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi ve nötrofillerin *P. acnes* tarafından aktive edilmesi daha da önemlidir. IL-1 alfa'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon azalışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (13). *P. acnes* hücrelerin çoğalma ve büyümesini indükleyen bir süperantijen gibi davranır. *P. acnes* keratinosit farklılaşmasını uyarır ve komedon gelişimine katkıda bulunur. *P. acnes* keratinositlerdeki TLR-2'yi artırır ve proinflamatuvar sitokinlerin ve matrix metalloproteazlarının salınımını artırır (10). Komedon gelişiminde skualen ve yağ asitleri gibi lipidler de rol oynamaktadır. Ultraviyole ışınlanması sonucu derideki skualenin %60 kadarı ayrışır. Oksidatif ayrışma sonrasında keratinositlerde sitotoksik, immunsupresif peroksidasyon ürünleri ortaya çıkar. Skualen peroksidaz komedojeniktir. Skualen peroksidasyonu ve komedon boyutları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (14).

Yapılan çalışmalarda substans P'nin stresle arttığı ve sebace hücrelerdeki stoplazmik organellerin yapımını arttırdığı ve sebace bezlerin olduğu alanlarda anlamlı ölçüde fazla olduğu saptanmıştır. Substans P tek tek sebace hücreleri boyut olarak arttırmakta ve farklılaşan her hücredeki sebum vakuollerinin boyutlarını arttırarak sebace bezlerin üretimini ve farklılaşmasını uyardığı düşünülmektedir (15).

Akne lezyonu olan hastalarda deri yüzey lipidlerinden linoleik asidin azaldığı gözlenmiştir. Linoleik asit beta oksidasyona girerek asetil CoA'ya oradan da squalen ve balmumu esterlerine dönüşür. Linoleik asit miktarındaki azalma komedon formasyonuna hazırlayıcı bir ortam sağlar. Ayrıca linoleik asidin seviyesinde azalma epidermal bariyerin fonksiyonunda bozulmaya neden olarak inflamatuvar maddelerin komedonal duvarı aşmasına olanak sağlar (14).

2. Aşırı Sebum Üretimi

Akne patogenezi de anahtar rol oynayan dört faktörden bir diğeri de aşırı sebum üretimidir. Sebace bezler avuç içi, ayak tabanı ve ayak

dorsumu dışında tüm vücut yüzeyinde, özellikle de yüz ve saçlı deride yoğun olarak bulunur ve bu bezlerden salgılanan sebum; trigliseridler, yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterol gibi bir grup kompleks yağdan oluşmaktadır. (14,16). Sebum üretimindeki ilk artış doğumdan saatler sonra başlar ve sonraki hafta içerisinde yavaşça azalır. İkinci bir artış ise 9 yaş civarı başlar ve erişkin seviyesine ulaştığı dönemde ortalama 17 yaş civarına kadar bu artış devam eder (17).

Sebase bezlerin birincil görevi kompleks lipidlerin bir karışımı olan sebumu üretmek ve salgılamaktır. Sebum holokrin salgı olarak pilosebase ünitenin foliküler kanalına salgılanır (14). Androjenlerin sebase bez üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır ancak, nükleer androjen reseptörleri ile androjen-reseptör kompleksi oluşturarak sebase bez hücre DNA'larındaki hücre büyümesi ve lipid üretiminden sorumlu genleri etkiledikleri düşünülmektedir (16). Androjen reseptörlerinin akne ile ilişkili ana görevi sebase bezlerde hücre büyümesini ve farklılaşmasını uyarmaktır (18).

Skualen ve balmumu esterleri vücuttaki başka hiçbir epidermal yüzey bileşeninde bulunmazlar. Bu lipidler derinin korunmasında primer rol oynayan lipidlerdir (14).

Akne batı tipi diyet ile yakından ilişkilidir. Üç tür yiyecek tipi akne lezyonlarını arttırır. Bunlar, hiperglisemik karbonhidratlar, süt ve süt ürünleri ile trans ve poliansatüre yağ asitleridir. Diyet ile indüklenen İnsülin/insülin benzeri büyüme faktörü sinyali puberte boyunca artan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri ile üst üste biner ve böylece alınan gıdaların da etkisiyle sebase bez düzenlenmesi etkilenir (19).

Batı tipi diyet bol miktarda dallı zincirli aminoasit (DZAA), glutamin ve palmik asit sağlar. İnsülin ve IGF-1 metabolik transkripsiyon kutusu O1 (FoxO1)'in aktivitesini baskılar. İnsülin/IGF-1 ve DZAA'lar glutamin palmitat lipogenezin anabolizmasında anahtar rol alan besin duyarlı kinazın mekanik hedefi olan rapamisin kompleksi 1 (mTORC1)'i aktive eder. Forkhead box protein O1 (FoxO1) androjen reseptörlerinin, peroksisomal proliferasyon aktivasyon reseptörü γ (PPAR γ), karaciğer X reseptör α , sterol yanıt elementi bağlayıcı protein 1-c (SREBP-1c) ve sebase lipogenezin önemli transkripsiyon faktörlerinin negatif düzenleyicisidir. mTORC 1, PPAR γ ve SREBP-1c'nin üretimini uyararak sebum üretimini arttırır. SREBP-1c, steril CoA ve $\Delta 6$ desaturazı arttırarak sebum trigliseridindeki tekli doymamış yağ asidi oranını arttırır (19). $\Delta 6$

desaturaz palmitik asidi sapienik aside çevirir ve sapienik asit sebum için esansiyeldir (14). PPAR reseptörleri nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesi, lipid metabolizması özellikle de sebase bezler için önemli mediatörlerdir. PPAR görevleri arasında hücre farklılaşması, lipid sentezi, hücreye yağ asidi alımı bulunmaktadır. Fare modellerinde sebase bez farklılaşmasında rol oynadıkları gösterilmiştir. Sonuç olarak PPAR sinyal yolağı epidermal homeostazda önemli görevler üstlenirler (20).

Diğer yandan histamin ve antihistaminlerin de sebase bezler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Sebase bezlerde tanımlanan histamin-1 reseptörleri ve bir histamin-1 reseptör antagonisti olan difenhidraminin sebase bezlerde yer alan skualen düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (16). Sebase bezler aktif androjenlerin etkisi altındadır, sebosit farklılaşmasındaki son basamak PPAR ligand tarafından düzenlenir. Androjenlerin yanısıra östrojenler, glukokortikoidler ve prolaktinin de sebase bez fonksiyonlarına etkili olduğu gösterilmiştir (17). Deri; skualen peroksidazın yıkıcı etkilerine adapte olarak E vitamini ile bariyer fonksiyonuna destek olur. E vitamini deri yüzey lipidleri arasında insan sebumunun önemli bir bileşeni olarak bulunur (14).

3. Propionibacterium Acnes Kolonizasyonu

Pilosebase ünitenin inflamatuvar bir hastalığı kabul edilen ve enfeksiyöz bir hastalık olmadığı bilinen akne vulgarisli hastalarda lezyonlarda antibakteriyel tedaviler sonucu gerileme gözlenmesi etyolojide mikroorganizmaların rol oynayabildiğini düşündürmektedir (21).

P. acnes, gram (+), anaerob/mikroaerobik bir mikroorganizmadır ve lipidden zengin mikrokomedonlardaki sebase foliküllerde kolonize olur. Akne lezyonu olan adolesan hastalar kendi yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında kontrol gruplarına göre anlamlı oranda yüksek miktarda *P. acnes* saptanmıştır. *P. acnes* ürettiği selüler lipaz ile sebum trigliseridlerini gliserole ve serbest yağ asitlerine hidroliz eder. Gliserol bir büyüme substratı olarak görev alırken; serbest yağ asitleri, komedon oluşumuna katkı da bulunurlar ve inflamasyonu indüklerler. *P. acnes* bütün bunlara ek olarak komedon duvarının parçalanmasına sebep olan enzimlerde üretir (22).

P. acnes'i baskılayan antibiyotiklerin kullanılmasıyla akne lezyonlarında iyileşme olması yine *P. acnes*'e karşı direnç olan hastalarda lezyonlarda klinik yanıtızsızlık gözlenmesi, *P. acnes*'in akne etyolojisinde yer alan en önemli mikroorganizma olduğunu düşündürmektedir (21).

4. İnflamasyon

Akne gelişiminde çeşitli immunolojik ve inflamatuvar faktörler farklı patofizyolojik mekanizmalar ile rol oynamaktadır. Hücresele inflamatuvar olaylar, akne lezyonlarının başlangıcından itibaren tüm evrelerinde önemli rol oynar. İnflamatuvar süreç aynı zamanda sebum üretimini de arttırmaktadır (23).

Aknede inflamasyonun hangi mekanizmalarla başlatıldığı henüz netlik kazanmamış olmasına rağmen bu süreçte rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişimindeki mekanizmalarının IL-1 α ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu ve ek olarak sebositlerin T lenfositlere antijen sunarak onları aktive ettiği de bilinmektedir. Sebositlerin bir başka mekanizması da TLR2, TLR4, TLR6 ve CD14 ekspresyone ederek *P. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda rol almasıdır (24,25).

Keratinositler ise TLR2 ve TLR4 ekspresyonuyla proinflamatuvar sitokinleri uyararak sebositlere benzer şekilde T lenfositlere antijen sunarak onları aktive edebilmektedir. Ayrıca keratinositler ve sebositler katelisin ve beta defensinler gibi antimikrobiyal peptidler, antilökoproteazlar ve nitrik oksit üreterek kolonize olmuş mikroorganizmaların öldürülmesinde görev alırlar. Sebositlerce üretilen palmitik asit ve oleik asit gibi doymamış yağ asitlerinin de gram pozitif organizmalar üzerinde bakterisidal etki gösterdiği saptanmıştır (24).

Lökotrien ve prostaglandin gibi lipid mediyatörleri de akne inflamasyonunda rol oynamaktadır. Bu moleküller arasıdonik asit veya linolenik asitten sırasıyla lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimlerince sentezlenmektedir. Akne lezyonu olan hastalarda sebace bezlerde COX-2 ekspresyonunda artış saptanmıştır. Lökotrienler, nötrofiller için kemoatraktan görevi görürler ve sentezleri için 5-LOX ve LTA4 hidrolaz enzimleri gereklidir. Bu enzimlerin akne lezyonu olan deride normal deriye göre daha fazla ekspresyone edildiği saptanmıştır (26). LTB₄, 5LOX tarafından kontrol edilir ve inflamasyonun en önemli basamağıdır. Ciddi birçok hastalıkta ve hiperkeratozla giden psoriasis gibi deri hastalıklarında LTB₄ inhibitörleri kullanılmış ve inflamasyonun baskılandığı gözlenmiştir. Akne gibi inflamatuvar bir deri hastalığında da LTB₄ inhibitörlerinin kullanımı inflamasyondaki rolünü desteklemektedir (27).

Akne Patogenezinde Rol Alan Diğer Faktörler

1. Beta Defensinler

Akne hastalarında doğal ve özellikle antimikrobiyal peptidlerin üretiminde düzensizlik olduğu ileri sürülmektedir (21). Beta defensin 1 ve 2 sağlıklı saç foliküllerinde bulunmakla beraber komedon, papül püstül gibi akne lezyonlarında ya da lezyon çevresinde bulunabilen antimikrobiyal peptidlerdir (28). Defensinler granülositlerin antimikrobiyal aktivitesine katkıda bulunan, ince barsak mukozal bariyeri ve derinin epidermal bariyerinin korunmasına katkıda bulunan büyük antimikrobiyal peptit ailesinin bir üyesidirler (29).

P. acnes'in farklı türleri incelendiğinde, human beta defensin 2 (hBD-2) mRNA'sının üretimini arttırdığı görülmüştür. Dört farklı *P. Acnes* türünün daha IL-8 mRNA üretimini arttırdığı görülmüştür. *P. acnes* keratinositlerdeki TLR2 ve TLR4 bağımlı çözülebilir faktörlerin sekresyonunu uyarır. *P. acnes*'in keratinositlerdeki kemokin üretimini ve antimikrobiyal peptit oluşumunu düzenlediği ve böylece enfeksiyon sahasına inflamatuvar hücrelerin toplanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (30). Akne lezyonlarında beta defensin üretiminin artışı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında beta defensinlerin akne patogenezinde rol alabilecekleri görüşü ortaya çıkmıştır (28). IL-1beta, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakkaridlerin hBD üretimini arttırdıklarını gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur (21). Akne vulgariste hBD miktarındaki artışın sebebinin perilezyonel infiltrat olduğu düşünülmektedir. Bunlara ek olarak laurik asit, palmitik asit ve oleik asit gibi sebum yapısında bulunan serbest yağ asitlerinin de hBD-2 ekspresyonunu arttırdığı ve bu sayede sebositlerin *P. acnes*'e karşı gelişen antimikrobiyal aktivitelerini arttırdıkları bilinmektedir (31).

2. Diyet ve Akne

Diyet ve akne arasındaki ilişki tarih boyunca tartışmalı olmuştur. 1930'lardan 1960'lara kadar diyetin akne oluşumunu tetiklediği ve oluşumunda büyük rol oynadığı düşünüldükten hastalar diyet alışkanlıkları ile ilgili olarak devamlı bilgilendirildiler. Diyet ve akne gelişimi arasındaki en önemli yayın 2007 yılında yapılmış ve özellikle rafine karbonhidratlar ve yağsız süt gibi ürünlerin akne ile ilişkisi gösterilmiştir (32).

Sebace bez üretiminin diyet ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Diyette yağ ve karbonhidrat alımının sebace bez üretiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Karbonhidratların çeşitliliği sebum içeriğini de değiştirebilmektedir.

Kalori alımında kısıtlama yapılması sebüm üretim hızında anlamlı düşümlere yol açmaktadır. Diyet serum lipidlerine substrat sağlayıcı olduğundan diyet alışkanlıklarının sebüm üretim mekanizmasının bir parçası olduğu varsayılabilir (14).

İnsülin benzeri büyüme faktörü -1(IGF-1) düzeyleri ve beden kitle indeksi (BKİ) ve akne vulgaris şiddetinin karşılaştırıldığı bir çalışmada normal deri akne vulgaris lezyonları olan deri ile karşılaştırıldığında, lezyonlu deride epidermis ve pilosebase ünitenin her ikisinde de IGF-1 düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Yüksek IGF-1 yoğunluğu, BKİ yüksekliği ve ciddi akne vulgaris lezyonları ile ilişkili bulunmuştur. Akne lezyonları ve akne lezyonlarının alevlenmesi durumları ile günlük süt ürünü alımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. IGF-1'in keratinosit proliferasyonu, yağ lipogenezi ve androjen sentezi rolü ile akne vulgaris patogenezinde bir rolü olduğu düşünülmektedir. Güçlü IGF-1, yüksek BKİ ve şiddetli akne arasında anlamlı bir ilişki akne vulgaris yönetiminde diyetin değerini vurgular (33).

Özellikle İnsülin /IGF sinyal yolağını arttırarak çekirdekteki FoxO1 seviyesini azaltan fakat mTORC1 seviyesini arttıran gıdalar akneden en çok sorumlu tutulan yiyeceklerdir. Yapılan çalışmalarda akne en çok 3 başlıkla ilintili bulunmuştur bunlar; 1) Aşırı şeker tüketimi (yüksek glisemik indeks), 2) Günlük süt tüketiminin artması, 3) Trans yağ asidi ve doymuş yağ tüketiminin artması olarak sıralanmıştır (19).

Papua Yeni Gine'nin Kitavan Adası yerlileri ve Paraguay'ın Ache avcı-toplayıcı halkının beslenme alışkanlığı az miktarda işlenmiş bitki ve hayvan etinden oluşmaktadır, ayrıca batı tipi karbonhidratlardan yoksundur. Düşük glisemik indeksle beslenen bu toplumlarda akne lezyonu bulunmamaktadır (19,34).

Yüksek miktarda ve rafine edilmiş karbonhidrat tüketiminin akne patogenezinde anahtar rol oynadığı kanısı yaygındır. Yüksek glisemik yüklü diyetlerin akne alevlenmesi üzerine etkisi birkaç plasebo ve vaka-kontrollü çalışma ile teyit edilmiştir (19).

Glisemik indeks (Gİ) karbonhidrat alımıyla tetiklenen kan glukozu yüksekliğini ölçen numerik bir sistemdir. Glisemik yük (GL) ise karbonhidrat içeriğine glisemik indekse ve porsiyon büyüklüğüne bağlıdır. Kısaca yüksek Gİ/GL diyet, insülini ve IGF-1 aktivitesini arttırır. Sinyal kaskadını başlatan hiperinsülinemiye ve IGFBP-3 aktivitesinde azalmaya neden olur. Azalan IGFBP-3, IGF-1 biyoyararlanımının artmasına neden olur.

IGF-1 sebosit üretimi, lipogenez ve keratinosit üretimi gibi akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerin yapımını uyarır. İnsülin ve IGF-1 ikisi beraber gonadal ve adrenal androjenlerin sentezini arttırır; seks hormon bağlayan globülin (SHBG) hepatik sentezini azaltır, androjen reseptörlerinin işlevini engelleyerek androjenlerin aktivitelerinin artmasına ve böylece biyoyararlanımında artmaya neden olurlar. Androjenler, sebüm üretimini arttırarak akne patogenezinde katkıda bulunurlar (34).

Resveratrol kırmızı üzüm ve şarapta bulunan bir flavonoiddir ve *P. acnes*'in biyofilm tabakasını inhibe ederek büyümesini engeller (19).

Bazı çalışmalar süt tüketiminin akne lezyonlarının bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Süt düşük Gİ'ye olmasına rağmen, IGF-1 düzeylerini arttırarak akneyi kötüleştirebilir. Bu etki özellikle yağsız süt ile görülmüştür, çünkü yağsız sütte yer alan IGF (yağlı süt kısmında yer almamaktadır) keratinosit proliferasyonuna ve apoptoza neden olmaktadır. Süt aynı zamanda östrojen, progesteron, androjen öncülleri ve 5 α -redüktaz gibi komedojenik hormonlar içermektedir. Akne ve IGF arasındaki ilişkiyi gösteren bir başka klinik durum da Laron Sendromu'dur. Laron sendromu konjenital IGF-1 eksikliği ile karakterizedir. IGF-1 eksikliğinde sivilce oluşumu gözlenmemiştir. Tüm bu sonuçlar akne oluşumu için IGF-1 ve androjenlerin varlığının anahtar rolü olduğunu göstermektedir (35).

3. Hormonlar

Androjenler (total testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat) akne gelişiminde rol oynamaktadır. Androjen fazlalığı olan akne vulgaris lezyonu olan hastalar arasında yapılan bir çalışmada total testosteron hastaların %80'inde, androstenedione %70'inde, DHEAS %30'unda artarken, SHBG %33'ünde azalmış olarak saptanmıştır. Karrer-Voegeli, Rahman ve Slayden bu sonuçlara benzer sonuçlar bulmuşlardır. Sonuç olarak hirsutizm problemi olan kadınlarda akne daha fazla saptanmıştır. PCOS olan hastalarda bu oran çok daha yüksektir (36-38).

Çeşitli çalışmalarda lokal olarak aktif androjenlerin yapımında artma ile akne lezyonları arasında ilişki saptanmıştır. Akne hastalarının derisi sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında testosteron ve 5 α -dihidrotestosteron (5 α -DHT) üretiminde belirgin artış saptanmıştır. Yüksek testosteron seviyeleri akne vulgaris gibi sebese bez aktivitesinin artmasıyla sonuçlanan hastalıklarda gözlenmektedir (16).

Büyüme hormonu etkilerini esasen IGF üzerinden göstermekle beraber insan derisinde direk kendisi

etki göstermektedir. Akromegalide artmış serum büyüme hormonu düzeyleri sebum sekresyonunda atma ile doğrudan ilişkilidir (16).

IGF-1 serum seviyeleri, akne lezyonu olan erişkin erkek ve kadınlarda artmış olarak gözlenmiştir. Aynı zamanda inflamatuvar lezyonlar, serum 5 α -DHT ve DHEA sülfat düzeyleri ile akne lezyonu olan kadınların serum IGF-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (16).

4. Akne ve Genetik

Akne vulgaris her hastada skar bırakmamakla beraber bazı hastalarda orta yaşlara dek sürebilmekte ve ailede diğer bireyleri de etkileyebilmektedir. Bu durum genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (39). Akne vulgariste genetik yatkınlık ve tek yumurta ikizleri arasında yüksek bir birliktelik oranı mevcuttur. Herediter mekanizmalar hakkında bilinenler az olmakla beraber birçok genin akne lezyonlarına yatkınlığa sebep olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında adrenal bezlerden androjen yapımını sağlayan 21 hidroksilaz ve sitokrom P 450 genleri yer almaktadır. Ayrıca XYY karyotipindeki kişilerde sıklıkla akne ciddi seyretmektedir (40).

Yapılan çalışmalarda özellikle annesinde akne anamnezi olanlarda yatkınlığın daha fazla olduğu gösterilmiştir. Genetik geçişte en önemli prognostik faktör annede akne öyküsü olurken deri kalitesi ve beslenme alışkanlıkları da akneyi etkileyebilen diğer etkenler olarak değerlendirilmiştir. Ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 2.3 – 4.69 kat arttığı bildirilmiştir (39).

5. İlaçlar

Akne ve akne benzeri döküntüler bir takım ilaçların yan etkisi olarak görülebilirler. İlaça bağlı akne lezyonları aniden ortaya çıkan aynı boyut ve şekilde inflamatuvar, eritemli papül ve püstül morfolojisindedir. Neden olan ilaçlar arasında anabolizan steroidler (danazol, testosteron), kortikosteroidler, kortikotropin, izoniazid, bromide, progesteron, iyot yer almaktadır. Azatiyopürin, siklosporin, disulfiram, propiltiurasil, psoralen, UVA, kinidin, vitamin B6 ve B12 daha nadiren akneye sebep olan ilaçlar arasındadır (1).

Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) ailesinden olan erlotinib, afetinib gibi EGFR'ler ve tirozin kinaz inhibitörleri de akne lezyonlarına sebep olmaktadır (41). Epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptiklerin akne, saç dökülmesi, kilo alımı ve hirsutizm yan etkileri bulunmaktadır (42).

6. Sigara

Sigara ile akne arasındaki ilişki tartışmalı olmakla beraber Schäfer ve ark'nın yaptığı bir çalışmada sigara kullananlarda akne sıklığının arttığı ve içilen miktar ile şiddet arasında pozitif bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (43).

Sigara ve akne ilişkisi özellikle adolesan sonrası dönemde görülen akne kliniği olan postadölesan akne de belirgindir. Capitanio ve ark tarafından yapılan bir çalışmada postadölesan akne tanısı alan hastaların %73'ünün sigara içtiği saptanmıştır. Bu sonuçlar da sigara ile özellikle postadölesan akne arasındaki sıkı ilişkiyi göstermektedir (44).

7. Kozmetik Akne

Kozmetik ürünlerden olan bronzlaşma arttırıcılar sık kullanılan ürünlerdir ve akne ile kızarıklık en sık yan etkilerindedir (45). Folikülleri oklüzyona uğratan pomad bazlı kozmetikleri kullananlarda sadece yüzle sınırlı olarak komedon ağırlıklı akne, saç ürünleri kullananlarda da kozmetik aknesi oluşabilmektedir (1).

8. Güneş Işığı

Çoğu yazar için görünür ışığın ya da ultraviyolenin akneyi arttırıp arttırmadığı ya da herhangi bir etkisinin bulunup bulunmadığı tartışma konusu olmuştur (6). Yedi çalışmanın sistematik taramasında görünür ışığın akneyi arttırdığına dair inandırıcı bir kanıt bulunamamıştır (46). Fotodinamik tedavinin kullanımının artması yine çalışmalarda göz önüne alınmış ve sınırlı yan etkiler beraberinde kısa dönemde akne lezyonları için faydalı bulunmuştur. Doğal güneş ışığının akne üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmaları yönetmek takibinin zorluğu sebebiyle sınırlıdır. Işık temelli tedavilerde akneden yakınlara fayda görmesi güneş ışığının faydalı olduğunun kanıtı niteliğindedir; ancak aşırı maruziyetin deri kanseri riskini arttırdığını unutmamak bu sebeple de tedavi amaçlı da olsa dikkat etmek gerekmektedir (6).

9. Stres

Stres akne lezyonlarının artmasını tetikleyici faktör olarak bilinmektedir ve bu görüş retrospektif çalışmalarla desteklenmiştir (6). Yapılan bir çalışmada akne lezyonu olan hastalara gevşeme teknikleri, stresi azaltma teknikleri gösterilmiş ve bu grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akne lezyonlarında gerileme saptanmıştır ve bu tekniklerin yapılması bırakıldığında açık-kapalı komedonların tekrar oluştuğu gözlenmiştir (47).

Halvorsen ve ark tarafından yapılan bir çalışmada üniversite sınavları, uykusuzluk, beslenme düzeninde değişiklik gibi stres durumlarında kişilerin akne lezyonlarında artmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Stres aknenin artmasına sebep olan

patojenik mekanizmaları tetikleyen lokal nöropeptitlerin yapımını indükler (48).

Çok küçük gözlemsel bir çalışmada travmanın akne lezyonlarını kötüleştirdiği ve inflamasyonu arttırdığı gözlenmiştir (6). Akne lezyonu olan 56 kişinin takip edildiği bir başka çalışmada akne yolma davranışı daha sıklıkla obsesif davranış özelliği gösteren hastalarda sık bulunmuştur. Yolma davranışı sıklıkla yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek skar gelişme olasılığını arttırmaktadır (49). Sebace bezler derinin bağımsız endokrin fonksiyonu olarak hormonal üretim yaparlar, direk ve indirek (TLR-2 reseptörü aracılığıyla) antibakteriyel etki gösterirler. Sebace bezler antibakteriyel peptidlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimiyle karakterizedirler. İlginç olarak sebace bezler kortikotropin hormonunu ve reseptörünü de üretirler. Stres durumlarına yanıt olarak gerçekleşen kortikotropin üretimi aknenin stres dönemlerinde artmasının muhtemel sebeplerindendir (11, 17).

Kaynaklar

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain, Mosby Elsevier Inc 2008; 495-508.
2. Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Graham GF, Dailey M, et al. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol* 2004; 151(1): 183-189.
3. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(7): 639-651.
4. Zanglein AL, Graber ME, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York, McGraw Hill. Inc 2008; 690-703.
5. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd. Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(4): 171-176.
6. Bhat K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013; 168(3): 474-485.
7. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 367-374.
8. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(4): 241-248.
9. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* 2003; 206(2): 96-105.
10. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(5): 1-7.
11. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? *Int J Cosmet Sci* 2014; 36(3): 187-194.
12. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142(6): 1084-1091.
13. Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology*. 1998; 196(1): 32-37.
14. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(2): 68-71.
15. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001; 34(1): 29-40.
16. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(1): 41-49.
17. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22(5): 360-366.
18. Azmahani A, Nakamura Y, McNamara KM, Sasano H. The Role of Androgen Under Normal and Pathological Conditions in Sebaceous Glands: The Possibility of Target Therapy. *Curr Mol Pharmacol* 2016; 9(4): 311-319.
19. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 371-88.
20. Niemann C. Differentiation of the sebaceous gland. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1(2): 64-67.
21. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117(5): 1120-1125.
22. Akay BN, Şanlı H. Akne Vulgariste Etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J med Sci* 2009; 2(3): 11-16.
23. Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24(2): 79-83.
24. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with

- gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005; 73(8): 4512-4521.
25. Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, et al. Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology* 2006; 213(3): 266.
 26. 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.
 27. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* 2003; 139(5): 668-670.
 28. Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol* 2003; 40(7): 457-462.
 29. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(9): 710-20.
 30. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény 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(5): 931-938.
 31. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010; 130(4): 985-994.
 32. Mahmood SN, Bowe WP. Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(4): 428-435.
 33. Seleit I, Bakry OA, Abdou AG, Hashim A. Body mass index, selected dietary factors, and acne severity: are they related to in situ expression of insulin-like growth factor-1? *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2014; 36(5): 267-278.
 34. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6): 1039
 35. Emiroğlu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32(4): 281-285.
 36. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 32-45.
 37. Rahman MD, Sikder UA, Rashid MM, Khondker L, Hazra CS, Nessa M. Association of Serum Testosterone with Acne Vulgaris in Women. *BSMMU J* 2012; 5(1): 1-5.
 38. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75(5): 889-892.
 39. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009; 129(9): 2136-2141.
 40. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(4): 316-323.
 41. Joshi M, Rizvi SM, Belani CP. Afatinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2015; 7: 75-82.
 42. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Moeller J, Javed A, Kato K, et al. Cosmetic side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 42: 129-137.
 43. Schäfer 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(1): 100-104.
 44. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(5):782-788.
 45. Herrmann JL, Cunningham R, Cantor A, Elewski BE, Elmets CA. Tanning accelerators: prevalence, predictors of use, and adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(1): 99-104.
 46. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract* 2005; 22(1): 62-70.
 47. Hughes H, Brown BW, Lawlis GF, Fulton JE Jr. Treatment of acne vulgaris by biofeedback relaxation and cognitive imagery. *J Psychosom Res* 1983; 27(3): 185-191.
 48. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health* 2009; 9: 340.
 49. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ. Psychological factors affecting self-excoriative behavior in women with mild-to-moderate facial acne vulgaris. *Psychosomatics* 1996; 37(2): 127-130.