

## Akne Vulgaris Etiyopatogenezine Genel Bakış

Emin ÖZLÜ<sup>1</sup>, Ayşegül BAYKAN<sup>2</sup>, Ragıp ERTAŞ<sup>3</sup>

### ÖZ

Akne vulgaris başlıca pilosebace ünitesi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Akne vulgaris adolesanlarda %90'a varan prevalansıya, insanlığı etkileyen en sık görülen hastalıklardan biridir. Hastalığın epidemiyolojisi ile ilgili bilinenler nispeten az olmasına karşın; akne genç popülasyonda görülen evrensel bir durumdur. Bu hastalık gelişmiş ülkelerde dünyanın daha az endüstrileşmiş bölgelerinden daha yaygındır. Aknenin etiyopatogenezini multifaktöriyeldir. Etiyopatogenezinde sebum üretimi, foliküler epitelyal keratinizasyon, bakteriyel proliferasyon ve inflamasyon önemli rol oynar. Güncel çalışmalar akne vulgaris etiyopatogenezinde toll benzeri reseptörler ve antimikrobiyal peptidlerin de rol oynadığını göstermektedir. Akne ve diyet arasındaki ilişki ise son derece tartışmalıdır. Yüksek glisemik indeksli gıdaların akne vulgarisi şiddetlendirdiğine yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur. Ayrıca genetik yatkınlık, hormonal bozukluklar, psikolojik, çevresel ve iyatrojenik faktörler de akne gelişimine katkıda bulunur. Hastalık sıklıkla yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgesini tutar. Tedavi edilmediği zaman emosyonel ve fiziksel bozukluklara neden olarak sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intihar girişimine yol açabilmektedir. Bu makalede akne vulgarisin epidemiyolojisi ve etiyopatogenezini gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Akne vulgaris; etiyoloji; patogenez.

### An Overview of Etiopathogenesis of Acne Vulgaris

#### ABSTRACT

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease that primarily affects the pilosebace unit. Acne vulgaris remains one of the commonest diseases to afflict humanity, with prevalence up to 90% during adolescence. Relatively little is known about its epidemiology despite the fact that acne is a universal condition in younger population. This disease is more common in developed countries than in less industrialized regions of the world. The etiopathogenesis of acne is multifactorial. Sebum production, follicular epithelial keratinization, bacterial proliferation, and inflammation play significant role in etiopathogenesis. Recent studies shown that toll like receptors and antimicrobial peptides play a role in the pathogenesis of acne vulgaris. The relationship between diet and acne is highly controversial. Strong evidence shows that high glycemic loads diet may exacerbate acne. In addition, the factors contributing to the formation of acne also include genetic predispositions, hormonal abnormalities, psychological, environmental and iatrogenic factors. The disease is mainly observed face, chest, back and shoulders. When acne is untreated, it may cause social isolation, difficulty in finding jobs, depression and suicide attempt as a result of emotional and physical scar formation. In this article, the epidemiology and etiopathogenesis of acne are overviewed.

**Keywords:** Acne vulgaris; etiology; pathogenesis.

### GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), pilosebace biriminin inflamatuvar ve kronik bir hastalığıdır. AV sıklıkla adolesan çağda görülmekte ve sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu yüz, sırt, göğüs ve omuz bölgelerini etkilemektedir. AV klinik olarak açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller, nodül ve kistlerden oluşan polimorfik lezyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Lezyonlar kendi kendilerini sınırlayabilseler de atrofik veya hipertrofik skar bırakarak kalıcı sekellere yol açabilmektedir (1).

### EPİDEMİYOLOJİ

Akne vulgaris genellikle puberte göstergesi olarak ergenlik döneminde başlamaktadır. Hastalık dünyanın her yerinde ve bütün ırklarda görülebilmektedir. Oldukça sık görülen bir hastalık olup adolesan ve genç erişkin döneminde yaklaşık

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD

<sup>2</sup> Kayseri Özel Tekden Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

<sup>3</sup> Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşegül BAYKAN, aysegulbaykan@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi / Received: 06.07.2017 Kabul Tarihi / Accepted: 07.07.2017

%80-85 oranında bildirilmektedir. Kadınlarda pubertenin erken başlamasından dolayı daha erken görülmektedir; ancak klinik olarak erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (2). Şiddetli akne hastalarının genellikle ailelerinde de benzer şikâyetlerin olduğu bilinmektedir. Klinik tablo, hafif komedonal aknedan çok ağır nodulokistik hastalığa kadar değişebilmektedir (3).

### ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Akne vulgaris gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler; anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (4,5).

#### Anormal Foliküler Keratinizasyon

Akne vulgaris oluşumunda saptanan ilk değişikliğin anormal foliküler keratinizasyon olduğu ve mikrokomedon oluşumuyla sonuçlandığı bilinmektedir. Komedogenez sırasında görülen ana değişiklikler arasında duktal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve keratinositler arasındaki adezyon artışı bulunmaktadır. Keratinositler arasındaki adezyon artışında keratinozomlar, hücre membranları ve epidermal lipidler rol oynamaktadır (1,6).

Komedogenez, pilosebace kanalda keratinositlerin birikmesiyle gerçekleşmektedir. Komedogenez esnasında görülen ilk değişiklikler, üst kıl folikülü epiteli olan infundibulumun alt kısmında meydana gelmektedir. Hücre sayısındaki artış ve yapışıklığın artması foliküler ağzıda bir tıkaç oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan tıkaç keratin, sebum ve bakterilerin folikül içerisinde birikmesine yol açmaktadır. Folikül içerisinde biriken bu katı madde üst kıl folikülünün dilatasyonuna ve mikrokomedon oluşumuna neden olmaktadır. Duktal keratinositlerin hiperproliferasyonundaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir ancak androjenler, lokal sitokin üretimi, sebum yapısındaki değişiklikler ve *P. acnes*'in rolü üzerinde durulmaktadır (6,7).

Proinflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-1 $\alpha$ 'nın lokal irritasyona cevap olarak foliküler keratinositlerden salgılandığı gösterilmiştir. Bu maddenin keratinosit hiperproliferasyonunun yanı sıra mikrokomedon oluşumuna da katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca akne hastalarında, normal görünümü deride ve komedonlarda IL-1 $\alpha$  seviyesi belirgin oranda yüksek bulunmuştur. IL-1 $\alpha$ 'nın özellikle infundibulumun alt kısmındaki hiperkeratinizasyon ve deskuamasyon artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (6-11).

Erken komedonların yaklaşık %30'unda bakteri saptanmaması, foliküler keratinizasyonda mikrobiyal kolonizasyonun gerekli olmadığını düşündürmektedir; ancak antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma görülmesi *P. acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (12,13). Son yapılan çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 $\alpha$  ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) üretimini indüklediği gösterilmiştir (14). Ayrıca *P. acnes* ürettiği lipaz sayesinde sebumdaki trigliseritten serbest yağ asidi oluşumunu tetikleyerek de komedogenez katkıda bulunmaktadır (4). Antibakteriyel tedavinin komedon sayısını hangi mekanizma üzerinden azalttığı net olarak bilinmemektedir. Jeremy ve arkadaşları (15), antibakteriyel tedavinin komedon sayısını folikül çevresinde bulunan makrofajlar, CD 3 ve CD 4 (+) T hücreler gibi inflamatuvar hücreleri baskılayarak azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Sebum lipid kompozisyonunda görülen değişiklikler, duktal keratinositlerdeki hiperproliferasyonu indükleyen önemli faktörlerden birisidir. AV'li hastalarda, sebase foliküllerde linoleik asit konsantrasyonunun düşük olduğu gözlenmiştir. Linoleik asidin düşük değerleri foliküler keratinosit proliferasyonunu uyarmasının yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin de üretimine yol açmaktadır (16). Yapılan çalışmalarda oral ve topikal  $\gamma$ -linolenik asidin akne gelişiminde önemli rolü bulunan prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) sentezini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği ileri sürülmüştür (17,18). Hastaların sebumunda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen oksitin artması sonucunda da foliküler hiperkeratinizasyon tetiklenebilmektedir (19,20).

Androjenik hormonların foliküler keratinizasyona olan etkileriyle hiperproliferasyonu tetikleyebileceği ileri sürülmektedir. Akne oluşumunda önemli rolü olan androjen dihidrotestosteron (DHT)'dur. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 5 $\alpha$ -redüktaz aracılığıyla DHT'ye dönüştürülebilmektedir. Foliküler keratinositlerde bu enzim aktivitesinin arttığı ve böylece DHT üretiminin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca komplet androjen duyarsızlığı olan kişilerde akne gelişmemesi androjenlerin akne oluşumundaki rolünü ortaya koymaktadır (1).

Anormal foliküler keratinizasyon sonucu oluşan komedonlar, kendiliğinden gerileyebilse de bazı hastalarda papül, püstül ve nodül gibi inflamatuvar akne lezyonlarına ilerleyebilmektedir. Bu spontan düzelmenin komedonal siklus hipotezi üzerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze göre; normal pilosebace folikülün ve komedonların siklik büyüme gösterdiği ve normal folikül siklusu ile komedonal siklusun bağlantılı olduğu düşünülmektedir (4,6,7).

#### Aşırı Sebum Üretimi

Akne patogenezinde anahtar rol oynayan faktörlerden bir diğeri de aşırı sebum üretimidir. Özellikle yüz ve saçlı deride yoğun olarak bulunan sebase bezlerden salgılanan sebum; trigliseridler, yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol esterleri ve kolesterol gibi bir grup kompleks yağdan oluşmaktadır (21,22).

Sebumun büyük bir kısmı (%57,5) trigliseridler ve yağ asitleri, %26'sı balmumu esterleri, %12'si de skualenden oluşmaktadır. Sebumda en az bulunan lipidler ise %4,5 ile kolesterol ve kolesterol esterleridir (23). Sebum salgılanmasındaki artış, lipid bileşimi ve deri yüzey lipidlerinin oksidan/antioksidan oranlarındaki değişiklik akne oluşumuyla ilişkili başlıca faktörlerdendir (24). Akneli hastalarda sebum üretiminin aknesi olmayanlara nazaran daha fazla olduğu bildirilmiştir. Trigliseridler de akne patogenezinde rol oynayabilir. Trigliseridler, *P. acnes*'in ürettiği mikrobiyal lipaz tarafından serbest yağ asitlerine yıkılmaktadır. Oluşan bu serbest yağ asitleri, *P. acnes* kolonizasyonuna, ayrıca inflamasyon artışı ve komedon oluşumuna yol açmaktadır (1).

Akne vulgariste sebumu oluşturan lipid bileşenleri de büyük önem taşımaktadır. Akneli ikiz hastalarla aknesi olmayan ikizler karşılaştırıldığında, aknesi olan grupta esansiyel yağ asidi seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (25). Yapılan çalışmalarda doymuş ve doymamış yağ asidi oranlarında da belirgin farklılık görüldüğü bildirilmiş, yüzey trigliseridleri ile balmumu esterlerinde yağ asidi oranının arttığı gösterilmiştir (26).

Sebumun akne oluşumu üzerindeki bir diğer etkisi de skualenin peroksidasyonu ve önemli bir sebum antioksidanı olan vitamin E'nin azalmasına bağlı lipoperoksit üretimidir (27). Lipoperoksitler ve monosature yağ asitleri keratinosit proliferasyonunu artırmaktadır. Ayrıca peroksitler peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler (PPAR)'in aktivasyonuna neden olmaktadır (26,27). Prostaglandinlerin de sebosit biyolojisinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmüştür. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve PGE2 düzeyleri artmış olan farelerde sebum üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (28). PPAR'lar lipid metabolizması ve inflamasyon kontrolünde rolleri olan nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$ , sebosit biyolojisinde etkili izoformlardır. PPAR $\alpha$ 'nın aktivasyonu lipid katabolizmasıyla, PPAR $\gamma$  aktivasyonu ise lipogenezle ilişkilidir. LTB4 ve 15-Hidroksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$ 'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (29,30).

Sebase bez aktivitesi üzerindeki etkili faktörlerden birisi de androjenlerdir. Androjenler; gonadlar ve adrenal bezler gibi pilosebace birim dışında ya da 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD), 17 $\beta$ -HSD ve 5 $\alpha$ -redüktaz gibi enzimler aracılığıyla sebase bezlerde üretilmektedir (1). Sebase bezde bulunan androjen reseptörleri potent androjenler olan testosteron ve DHT'ye duyarlıdır (31,32). Testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'ye dönüştürülmesini sağlayan 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin yüz ve göğüs gibi akne oluşumuna yatkın bölgelerde çok yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca akneli hastalarda deride sentezlenen testosteron ve DHT miktarının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (33).

Sebum üretimi üzerinde rolü olan diğer androjen ise DHEAS'tır. Adrenarşla birlikte adrenal bezden DHEAS salınımı artmaktadır, bu da dolaşımdaki DHEAS düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Prepubertal dönemde artan serum DHEAS düzeylerinin artmış sebum üretimi ve komedonal akne gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (1).

Östrojenlerin sebum üretimindeki rolü aydınlatılamamıştır. Yeterli dozda östrojenin sistemik uygulanması sebum üretimini azaltmaktadır. Akneli hastaların bazılarında 0,035-0,050 mg etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerle lezyonlarda gerileme görülebilse de sebum sekresyonunda azalma olması için daha yüksek doz östrojen gerekmektedir (1).

Sebum üretiminde büyüme hormonu (growth hormone-GH), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor, IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (corticotropin releasing hormone-CRH), melanokortinler ve bazı nöropeptidlerin de etkili olabileceği ileri sürülmektedir (34). Akromegalili hastalarda GH seviyelerinin artışının sebum sekresyonunda artış ile ilişkili olması bu hormonların sebum üretimi üzerinde etkili olduklarını düşündürmektedir (35,36).

#### **Propionibacterium acnes Kolonizasyonu**

Akne vulgarisli hastalarda antibakteriyel tedaviyle lezyonlarda gerileme görülmesi, etiyolojide

mikroorganizmaların da rolü olduğunu düşündürmektedir (37,38). AV'de rol oynayan başlıca mikroorganizmalar; *P. acnes*, *Pityrosporum ovale* ve *Staphylococcus epidermidis*'tir (39,40). *P. acnes*'i baskılayan antibiyotiklerle akne lezyonlarında iyileşme görülmesi, buna ek olarak *P. acnes* direnciyle yanıtızlık arasında ilişki saptanması *P. acnes*'in akne etiyolojisinde en önemli mikroorganizma olduğunu düşündürmektedir (37,40).

*P. acnes*, özellikle yüz, göğüs ve sırt gibi sebumdan zengin foliküllerde yerleşmektedir. AV'li adolesanlarda akneli olmayanlara oranla daha yüksek konsantrasyonlarda *P. acnes* varlığı saptanmıştır (1).

*P. acnes*'in hücre duvarı, antikor üretimini uyaran bir karbonhidrat antijen taşımaktadır. Oluşan bu anti-propionibacterium antikorları komplemanı aktive ederek inflamatuvar cevabı uyarmakta ve proinflamatuvar olay yolağını başlatmaktadır. Bunun yanı sıra *P. acnes*; proteaz, lipaz, hyaluronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek gecikmiş tip hipersensitivite cevabına neden olmakta ve inflamasyonu indüklemektedir (1). *P. acnes*'in akneli hastalarda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı, ayrıca sebace folikül çevresindeki monosit ve polimorfonükleer hücrelerdeki TLR-2'ye bağlanarak IL-8 ve IL-12 üretimini indüklediği gösterilmiştir (41,42).

#### **Inflamasyon**

İnflamasyon akne patogenezinde anahtar rolü olan faktörler arasındadır. Foliküler hiperkeratinizasyon ve komedon oluşumundan sonra inflamatuvar süreç başlamaktadır. Komedon keratin, sebum ve bakteri birikiminin sonucunda genişler ve folikül duvarı rüptüre olur. Dermiste açığa çıkan keratin, sebum ve bakteriler inflamatuvar cevabı başlatmaktadır. Komedon rüptürünü takiben ilk 24 saat içinde predominant hücre tipi lenfositlerdir. Yapılan çalışmalarda 6 saatlik akne papüllerinde lenfositik infiltratta CD3 (+) ve CD4 (+) T lenfositlerin baskın olduğu saptanmış ve dolayısıyla akne inflamasyonunun başlangıç safhasında özellikle CD4 (+) T lenfositlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Komedon rüptüründen bir iki gün sonra ise nötrofiller predominant hücre haline gelmektedir (1,43). Akne lezyonlarında erken dönem inflamasyonda oluşan lenfositik infiltratın spesifik antijenik bir yanıt sonucunda oluşup oluşmadığı net değildir. Ancak bu lenfositik infiltratın *P. acnes*'in kendisi veya hücre duvarındaki karbonhidratların oluşturduğu spesifik antijen yanıtına karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite cevabı olabileceği ileri sürülmektedir (44,45). Geç dönemde ise *P. acnes* TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Böylece nötrofil kemotaksisi artarak *P. acnes*'in sebace foliküllerde fagositozuna ve hidrolaz salınımıyla folikül duvarının hasarlanmasına neden olmaktadır. Açığa çıkan folikül içeriği ise inflamasyonu artırmaktadır (46-48).

Akne inflamasyonun hangi mekanizmalarla tetiklendiği henüz net değildir; ancak inflamasyonda rol oynayan başlıca hücrelerin makrofajlar, nötrofiller, Langerhans hücreleri, lenfositler, keratinositler ve sebositler olduğu bilinmektedir. Sebositlerin inflamasyon gelişiminde IL-1 $\alpha$  ve serbest yağ asitleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra sebositlerin TLR-2, TLR-4, TLR-6 ve CD14 eksprese ederek *P. acnes*'in tetiklediği inflamasyonda rol oynadığı bildirilmiştir (49-51).

Akne lezyonlarında, birçok proinflatuvar sitokin genlerinin upregülasyonunda anahtar rol oynayan nükleer faktör kapp B (NFκB)'nin aktive olduğu gösterilmiştir. Akneli hastalarda aknesi olmayanlara oranla TNF-α, IL-1β, IL-8 ve IL-10 mRNA gen ekspresyonunun önemli derecede arttığı bildirilmiştir (52).

Lökotrienler ve prostaglandinler gibi lipid mediyatörleri de akne inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Bu moleküller yapılar araziidonik asit veya linolenik asitten sırasıyla lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimlerince sentezlenmektedir. Akneli hastalarda sebese bezlerde COX-2 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Lökotrienlerin sentezi için gerekli olan 5-LOX ve LTA4 hidrolaz enzimlerinin akne lezyonlarında normal deriye göre daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır (53). LTB<sub>4</sub>'ün de PPARα için doğal ligand olduğu ve reseptöre bağlanarak sebositlerdeki lipid metabolizması üzerine etki gösterdiği bilinmektedir. Spesifik LOX inhibitörlerinin kullanımıyla inflamatuvar lezyonlarda belirgin azalma görülmesi LTB<sub>4</sub>'ün inflamasyondaki rolünü desteklemektedir (54).

Yapılan çalışmalarda aknenin inflamasyon fazında vasküler inflamatuvar mediyatörlerden olan vasküler intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in de rol oynadığı ileri sürülmüştür. İnflamatuvar akne lezyonlarında sağlıklı kontrollere göre özellikle vasküler alanlarda olmak üzere ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonlarında artış gösterilmiştir. IL-1α, IL-4, TNF-α ve IFN-γ gibi inflamatuvar sitokinlerin vasküler endotelial hücreleri ve inflamatuvar hücreleri uyurarak bu mediyatörlerin artışı sağladıkları ileri sürülmektedir (15,55).

Komedon oluşumunun inflamasyonu tetiklediği düşünülse de yapılan çalışmalardan elde edilen veriler dermal inflamasyonun komedon oluşumundan önce geliştiği yönündedir. Komedonun görülmediği ancak akne oluşumuna yatkın bölgelerden alınan biyopsilerde normal deriye oranla dermal inflamasyonun artmış olduğu izlenmiştir. Yeni oluşan komedonlardan alınan biyopsilerde ise daha fazla inflamasyon olduğu görülmüştür (1).

#### AKNEDE ROL OYNAYAN DİĞER FAKTÖRLER

##### Toll Like Reseptörler

Patojenlere karşı konakçı savunmasında iki tip immünite rol almaktadır. Bunlar; doğal ve kazanılmış immünitedir. Doğal immünite, patojenlerin algılanması ve yok edilmesinde rol oynamasının yanında, kazanılmış immünitenin de ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bu fonksiyonlarını patent tanıyıcı reseptörler (PRR) ile gerçekleştirmektedir. PRR'lerden transmembran protein grubu yapısında olan olan TLR'ler bu görevi potent immünoadjuvan yetenekleri ve antijen sunan hücreleri aktive ederek gerçekleştirmektedir (56).

İmmün hücreler üzerinde bulunan ve patojeni tanıyan reseptörler ilk kez 1991 yılında "Drosophila melanogaster" türü sinekte bulunarak "Toll" ismi verilmiştir (57). Günümüzde interlökin-1 reseptör 1'in homologu olan bu moleküllere Toll benzeri reseptörler (toll like receptor-TLR) denilmektedir. İnsanlarda 11 tane TLR tanımlanmış olup bunlardan TLR 1-10 arası fonksiyoneldir. TLR patojene spesifik immün yanıtın oluşmasını sağlamaktadır (58,59). Doğal immün yanıtta

esas olarak dendritik hücreler, monositler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), lenfositler ve epitel hücrelerinin rol aldıkları ve bunların TLR eksprese ettikleri gösterilmiştir. TLR'ler mikrobiyal ürünlerin sensörleri gibi davranarak immün genlerin sentezini başlatacak mekanizmaları ve adaptif cevapları etkilerler (58).

TLR aktivasyonu çeşitli antibakteriyel moleküllerin salınmasını da uyarılmaktadır. TLR, farede reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin üretimine ve salgılanmasına neden olur (60). İnsan keratinositleri *S. aureus* ile uyarıldığı zaman TLR-2 tarafından, NF-κB aracılığıyla nitrik oksit sentetaz, siklo-oksijenaz-2 ve IL-8 gen aktivasyonları sağlanmaktadır (61). TLR aktivasyonu apoptoza da yol açabilmektedir. Lipopolisakkaritler (LPS)'in ya da lipoproteinlerin, TLR-4 ve TLR-2/6 üzerinden apoptoza uyarabildikleri gösterilmiştir (58).

İnsan keratinositlerinde eksprese edilen TLR'ler içinde, TLR-2 ve TLR-4'ün ayrı bir rolü bulunmaktadır. TLR-4 gram (-) bakterilerdeki lipopolisakkaritlerin sinyal reseptörüdür. TLR-4 bunun yanı sıra gram (+) bakterilerin lipoteikoik asitlerini de bağlayabilmektedir. TLR-2 lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan, lipoteikoik asit, lipoarabinomannan, glikoinositolfosfolipid, glikolipid ve zimosan gibi farklı molekülleri tanımaktadır (62).

TLR'lerin derideki saprofit bakterilerle etkileşmesi, immün sistemin devamlı uyarılmasına ve konak hücrelerinin harabiyetine yol açmaktadır. Travma ya da stres durumlarında salınan TLR-4'ün deri immünolojisinde ayrı bir önemi bulunmaktadır (63).

İnflamatuvar akne pilosebace foliküllerdeki *P. acnes* miktarı artmıştır. *P. acnes*'in proinflatuvar sitokinler yoluyla kemotaktik faktörleri ve doku enzimlerini aktive ettiği düşünülmektedir. Bu yüzden akne tedavisindeki temel hedef noktalarından biri de *P. acnes*'in eliminasyonu olmuştur. *P. acnes* ile uyarılan keratinositlerden kaynaklanan sitokinlerin inflamatuvar akne de rol oynadığı düşünülmektedir. Kim ve ark. (42)'ları aknedeki lokal inflamatuvar yanıtın, *P. acnes* ile uyarılan TLR-2+ monositlerden salınan sitokinlerle oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada akne lezyonlarında ve pilosebace folikül çevresinde TLR-2+ makrofajlar bulunmuş ve sayılarının hastalığın seyri sırasında arttığı tespit edilmiştir.

Çeşitli *P. acnes* ekstreleriyle muamele edilen keratinositlerde in vivo koşullarda, TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonlarında artış görülmüştür. TLR-2 ve TLR-4 ile uyarılan keratinositte, akne matriks metalloproteinaz 16, IL-8 ve hBD-2 ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (64). Her iki molekül de aknedeki inflamatuvar reaksiyon ve doku harabiyetiyle ilişkili bulunmaktadır. Bu bulgular inflamatuvar akne de, *P. acnes*'in TLR aracılı olarak keratinositleri ve/veya makrofajları uyardığını düşündürmektedir (65). Anti TLR-2 antikollarının veya TLR yanıtını düzenleyecek ajanların akne tedavisinde kullanılması yönünde araştırmalar mevcuttur (58).

##### Human Beta Defensin-1 ve Katelisidinler

Akne vulgarisli hastalarda doğal ve spesifik antimikrobiyal peptidlerin (AMP) üretiminde regülasyon bozukluğu olduğu da ileri sürülmektedir (37). Defensinler küçük bir AMP ailesidir, tüm insan epitelyal dokularında eksprese olur ve mikrobiyal enfeksiyonlara cevap olarak salgılanmaktadır. α ve β olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. α-defensinler nötrofil granüllerinde veya

ince bağırsak Paneth hücrelerinde bulunmaktadır.  $\beta$ -defensinlerin ise şimdiye kadar human human beta defensin-1 (hBD-1), hBD-2 ve hBD-3 olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır ve çeşitli epitellerce eksprese edildiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (40).

Mikrobiyal veya proinflatuvar uyarılara yanıt olarak  $\beta$ -defensin salınımı artmaktadır (66). IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi proinflatuvar sitokinler ve bakteriyel lipopolisakaritlerin  $\beta$ -defensin üretimini artırdığına dair veriler mevcuttur (67-69). Bu nedenle AV'de  $\beta$ -defensin artışının perilezyonel infiltrata sekonder geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca palmitik asit ve oleik asit gibi sebunda bulunan tipik yağ asitlerinin de hBD-2 ekspresyonunu artırarak sebositlerin *P. acnes*'e karşı olan antimikrobiyal aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (70). Dermal hasar sonrası salınan düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asidin de TLR-2 ve TLR-4 aracılığıyla keratinositlerce hBD-2 üretimini artırdığı gösterilmiştir (50).  $\beta$ -defensinler mikroorganizmaların öldürülmesinde görev almaktadır. Peptidin hidrofobik kısmı nükleik asit sentezinin inhibisyonuna neden olmakta ve hücrenin yok olması sağlanmaktadır (71). Yapılan çalışmalarda AV lezyonları ile sağlıklı kişilerin pilosebase foliküllerindeki hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon paternleri değerlendirilmiş ve özellikle dış kök kılıfı distali ile pilosebase kanalda her iki  $\beta$ -defensin ekspresyonunda belirgin yükseklik olduğu gözlenmiştir (37). Pilosebase kanalda ve interfoliküler hücrelerde defensin ekspresyonunun suprabazal tabakalarda sınırlı olduğu ancak; dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde defensin ekspresyonunun bazal keratinositlerde daha belirgin olduğu görülmüştür. Dış kök kılıfı merkezinde ve kıl kökünde epidermal kök hücrelerinin yerleşim göstermesi bu bölgede eksprese olan  $\beta$ -defensinlerin bu kök hücreleri mikrobiyal invazyondan koruma görevini üstlendiklerini düşündürmektedir (72,73). Chronell ve ark. (37)'nin yaptıkları 11 AV'li ve 5 sağlıklı gönüllünün sırtından alınan biyopsi örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada lezyonlu deride hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunda belirgin artış olduğu bildirilmiştir. hBD-1 ve hBD-2 ekspresyon paternlerinin lezyon tipine göre farklılık gösterdiği; hBD-1'in en fazla papüler lezyonlarda eksprese olduğu, hBD-2 ekspresyonunun ise püstüler lezyonlarda maksimum seviyede olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada farklı *P. acnes* suşları keratinosit kültürleriyle muamele edilmiş ve bazı *P. acnes* izolatlarıyla hBD-2 mRNA ekspresyonunda artış gözlenirken, bazı izolatların hBD-2 ekspresyonunu etkilemediği ve keratinositlerin önemli bir hBD-2 kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca *P. acnes* aracılı hBD-2 yükselişinin anti TLR-2 ve anti TLR-4 antikolarla inhibe edildiği saptanmıştır. Bu da keratinositlerden *P. acnes* aracılı AMP salınımının TLR-2 ve TLR-4 bağımlı olduğunu akla getirmektedir (74).

Bunlara ek olarak, hBD-1 ve hBD-2 ekspresyonunun yaş, cinsiyet, yüz ve sırt derisi ile kıl folikülü tipleri arasında farklı olması, akne tedavilerine iyi ve kötü cevap veren bireylerde  $\beta$ -defensin seviyelerinde de farklılık olabileceğini düşündürmektedir (55).

Katilisidinler ilk olarak değişik türlerin miyeloid hücrelerinden izole edilmiştir ve yapılan birçok

çalışmadan sonra epitel hücrelerinde tanımlanmıştır. Bilinen tek insan katelisidin proteini hCAP-18'dir. Bu proteinin moleküler ağırlığı 18 kDa olup, N-terminal ve C-terminal olmak üzere 2 farklı zincirden oluşmaktadır. hCAP-18'in olgun AMP'i C-terminal zinciridir ve LL-37 olarak bilinmektedir (75). LL-37, hızlı ve geniş spektrumlu öldürme aktivitesine sahiptir ve bu nedenle herhangi bir patojenite durumunda, en erken tespit edilen memeli AMP'lerinden bir tanesidir (76).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada; sürüngenlerde tanımlanan ilk AMP'nin katelisidin olduğu ve Bungarus fasciatus isimli yılan venomunda katelisidin-BF isminde bir AMP bulunduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada; katelisidin-BF'nin *P. acnes*'e karşı güçlü antibakteriyel aktivitesinin olduğu bunun yanı sıra güçlü antiinflatuvar etkinliğinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle katelisidinlerin AV tedavisinde yeni bir tedavi alternatifi olabileceği gösterilmiştir (77).

### **Premenstrüel Alevlenme**

Kadınların çoğu menstrüel dönemlerinde akne lezyonlarında alevlenme olduğuna dair düşünceye sahiptirler. Yapılan bir çalışmada kadınların %27'sinde akne lezyonlarında premenstrüel dönemde alevlenme olduğu saptanmıştır (78). Menstrüel siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki net değildir; ancak yapılan çalışmalarda menstrüel dönemde sebun üretiminde azalma olduğu görülmüştür. Bu yüzden akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, premenstrüel dönemde oluşan cilt ödeminin sebunun deri yüzeyine salınımını engellemesine bağlı gerçekleştiği ileri sürülmüştür (79).

### **Diyet**

Akne vulgarisli hastaların çoğu çikolata ve yağlı yiyeceklerle lezyonlarında artış olduğunu düşünmektedir. Yapılan çalışmalar diyetin akne gelişimi üzerinde önemli bir rolü olmadığını ve diyetle alınan yiyeceklerin genetik predispozisyon ve hormonal etki aracılığıyla akne oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir (80). Son yıllarda süt ve süt ürünleri tüketimi ile akne gelişimi arasında ilişki saptanmış ve sütte bulunan IGF-I, 5 $\alpha$ -steroidler ve  $\alpha$ -laktalbumin gibi hormonların pilosebase birimi etkilediği ileri sürülmüştür (80,81). Bunun yanı sıra çalışmalarda glisemik yük, insülin direnci, hormonal mediyatörler ve akne gelişimi arasındaki etkileşimlerden de bahsedilmektedir. Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerin fazla tüketimi serum insülin konsantrasyonunu yükseltmektedir. İnsülinin serum konsantrasyonundaki artış sebosit proliferasyonunu uyarmakta, ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılayarak serbest androjen miktarının artışına yol açmaktadır (80,82).

### **Stres**

Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipid sentezi ve steroidogenezi uyarak akne oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İn vitro ortamda sebositlerin CRH reseptörleri taşıdığına görülmüş bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebese bezlerin proliferasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (16).

### **İlaçlar**

Birçok ilaç akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine sebep olabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen

foliküler epitel hasarı inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. Bu tetikleyici ilaçlar arasında; 8-metoksipsoralen+UVA, aktinomisin D, androjenler, anabolik steroidler, projestinler, disülfiram, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), izoniazid, fenitoin, lityum, tetrasiklinler ve siyanokobalamin bulunmaktadır. Solid tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları olan gefitinib ve erlotinib gibi epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör antagonistlerinin de akne oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (83).

#### Genetik

Aknenin her insanda görülmemesi, bazılarında skar geliştirip bazılarında geliştirmemesi, bazı hastalarda da orta yaşlara kadar sürmesi AV'ye genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda akneye ailesel bir yatkınlık olduğu, bu hastalarda aknenin daha erken yaşta görüldüğü ve daha uzun sürdüğü ileri sürülmüştür. Ailede akne hikâyesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 2,3-4,69 kat fazla olduğu bildirilmiştir (84,85). Androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olması da akne oluşumunda önem taşımaktadır. Fibroblast büyüme faktör reseptör 2 (FGFR2) mozaisizmi de Apert sendromunda görülen nodüloistik akne oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (86).

#### Kozmetikler ve Nemlendiriciler

Kozmetikler de akne oluşumuna neden olabilecek ekzojen faktörler arasındadır. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearyl alkol gibi komedojenik ajanlar içeren ve yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler komedojenik etki gösterebilmektedir. Aynı şekilde pomad ve saç jöleleri de akne lezyonlarının oluşumuna sebep olabilmektedir (83).

#### Ultraviyole

Ultraviyole sebumun komedon oluşturma özelliğini artırabilmektedir. Ayrıca AV'li hastaların bir kısmı güneş maruziyeti ile akne lezyonlarında düzelme olduğunu belirseler de yapılan çalışmalarda bu durumun doğruluğu ispat edilememiştir (87).

#### Sigara

Sigara ile akne arasındaki ilişki net olmasa da Schafer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sigara içenlerde aknenin daha sık görüldüğü ve içilen sigara miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Sigaranın AV gelişimi üzerindeki etkisini polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonunu değiştirerek gösterdiği ileri sürülmüştür (88).

#### SONUÇ

Akne vulgaris çok sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, etiopatogenezi hala bilinmeyenlerle doludur. Etiopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve ileri klinik, mikrobiyolojik ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Etiopatogeneze yönelik yapılacak çalışmalar akne vulgaris tedavisindeki gelişmelere de ışık tutacaktır.

#### Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı

Bu yazıda çıkar çatışması ve finansman desteği alındığı beyan edilmemiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 690-703.
- 2- Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Brethnach SM, editors. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p.1927-84.
- 3- Ermertcan AT. Akne ve yaşam kalitesi. Dermatose. 2007; 2(1): 91-7.
- 4- Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne. Drugs. 2003; 63(15): 1579-96.
- 5- Jappe U. Pathological mechanism of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. Acta Derm Venereol. 2003; 83(4): 241-8.
- 6- Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. Clin Dermatol. 2004; 22(5): 367-74.
- 7- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol. 2000; 142(6): 1084-91.
- 8- Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and p. acnes GroEL. Br J Dermatol. 2004; 150(3): 421-8.
- 9- Antilla HA, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. Br J Dermatol. 1992; 127(6): 585-8.
- 10- Guy R, Kealey T. Modelling the infundibulum in acne. Dermatology. 1998; 196(1): 32-7.
- 11- Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Proinflammatory levels of interleukin 1 alpha like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 1992; 98(6): 895-901.
- 12- Forsmann T. Antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. Curr Probl Dermatol. 1995; 22(3): 91-7.
- 13- Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The pathological and aetiological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. J Med Microbiol. 1985; 20(1): 11-6.
- 14- Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: Failure of skin microorganisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. Dermatology. 1998; 196(1): 86-8.
- 15- Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003; 121(1): 20-7.
- 16- Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. Med Electron Microsc. 2001; 34(1): 29-40.
- 17- Wertz PW, Miethke MC, Long SA, Strauss JS, Downing DT. The composition of the ceramides from human stratum corneum and from comedones. J Invest Dermatol. 1985; 84(5): 410-2.
- 18- Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. Br J Dermatol. 2008; 158(1): 201-2.

- 19-Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14(2): 221-5.
- 20-Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalen and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol.* 1983; 109(2): 191-8.
- 21-Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: An update. *J Invest Dermatol.* 1987; 88(3): 2-6.
- 22-Ramasastri P, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *J Invest Dermatol.* 1970; 54(2): 139-44.
- 23-Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. *J Invest Dermatol.* 1970; 54(3): 240-7.
- 24-Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004; 22(5): 360-6.
- 25-Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol.* 1992; 11(2): 100-5.
- 26-Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci.* 2008; 50(1): 41-52.
- 27-Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco 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.
- 28-Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: Relationships with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2004; 53(2): 43-50.
- 29-Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010. pii: 858176. doi: 10.1155/2010/858176. Epub 2010 Aug 25.
- 30-Weindl G, Schafer-Korting M, Schaller M, Korting HC. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Entry into the post-glucocorticoid era of skin treatment. *Drugs.* 2005; 65(14): 1919-34.
- 31-Choudhry R, Hodgins M, Van der Kwast, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: Implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol.* 1992; 133(3): 467-75.
- 32-Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol.* 1993; 100(5): 663-6.
- 33-Sansone G, Reisner RM. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin-a possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol.* 1971; 56(5): 366-72.
- 34-Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004; 22(5): 360-6.
- 35-Burton JL, Libman LJ, Cunliffe WJ, Wilkinson R, Hall R, Shuster S. Sebum excretion in acromegaly. *Br Med J.* 1972; 12(1): 406-8.
- 36-Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology.* 1999; 140(9): 4089-94.
- 37-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): 1120-5.
- 38-Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. *Clin Dermatol.* 2004; 22(5): 380-4.
- 39-Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The microbial colonization of inflamed lesions. *Br J Dermatol.* 1988; 118(2): 203-8.
- 40-Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol.* 2003; 40(7): 457-62.
- 41-Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(1): 2-7.
- 42-Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169(3): 1535-41.
- 43-Yüksek J. Akne vulgarisli hastalarda isotretinoin tedavisinin CD 3 (+), CD 4(+) T hücre ve ICAM-1 üzerine etkisi [Uzmanlık tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
- 44-Zouboulis CC, Seltmann H, Neitzel H, Orfanos CE. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line. *J Invest Dermatol.* 1999; 113(6): 1011-20.
- 45-Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: A comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004; 150(3): 72-81.
- 46-Puhvel SM, Sakamoto M. Cytotoxin production of comedonal bacteria (*Propionibacterium acnes*, *P.granulosum* and *Staphylococcus epidermidis*). *J Invest Dermatol.* 1980; 74(1): 36-9.
- 47-Webster GF, Leyden JJ. Characterization of serum-independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by *Propionibacterium acnes*. *Inflammation.* 1980; 4(3): 261-9.
- 48-Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol.* 1988; 118(5): 651-9.
- 49-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.
- 50-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): 4512-21.
- 51-Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, et al. Differential regulation of toll-like receptor and CD 14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology.* 2006; 213(3): 66.
- 52-Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol.* 2005; 166(6): 1691-9.
- 53-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.* 2006; 84(1): 75-87.
- 54-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): 668-70.
- 55-Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 1998; 7(4): 191-7.
- 56-Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(5): 979-87.
- 57-Gay NJ, Keith F. Drosophila Toll and IL-1 receptor. *Nature.* 1991; 351(6325): 355-6.
- 58-McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(1): 1-8.
- 59-Pinhal-Enfield G, Ramanathan M, Hasko G, Vogel SN, Salzman AL, Boons GJ, et al. An angiogenic switch in macrophages involving synergy between Toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 and adenosine A (2A) receptors. *Am J Pathol.* 2003; 163(2): 711-21.
- 60-Thoma-Uszynski S, Kiertscher SM, Ochoa MT, Bouis DA, Norgard MV, Miyake K, et al. Activation of Toll-like receptor 2 on human dendritic cells triggers induction of IL-12 but not IL-10. *J Immunol.* 2000; 165(7): 3804-10.
- 61-Köllisch G, Kalali BN, Voelcker V, Wallich R, Behrendt H, Ring J, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology.* 2005; 114(4): 531-41.
- 62-Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M, et al. Expression of functional toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2002; 30(3): 185-94.
- 63-Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 335-76.
- 64-Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol.* 2008; 158(4): 691-7.
- 65-Andreakos E, Foxwell B, Feldmann M. Is targeting Toll-like receptors and their signaling pathway a useful therapeutic approach to modulating cytokine-driven inflammation? *Immunol Rev.* 2004; 202: 250-65.
- 66-Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 206(1): 9-18.
- 67-Diamond G, Russell JP, Bevins CL. Inducible expression of an antibiotic peptide gene in lipopolysaccharide-challenged tracheal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(10): 5156-60.
- 68-Harder J, Barters J, Christophers E, Schroder JM. A peptide antibiotic from human skin. *Nature.* 1997; 387(6636): 861.
- 69-Stolzenberg ED, Anderson GM, Ackermann MR, Whitlock RH, Zasloff M. Epithelial antibiotic induced in states of disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(16): 8686-90.
- 70-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): 985-94.
- 71-Ganz T. Defensins: Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(9): 710-20.
- 72-Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell.* 1990; 61(7): 1329-37.
- 73-Sun TT, Cotsarelis G, Lavker RM. Hair follicular stem cells: The bulge activation hypothesis. *J Invest Dermatol.* 1991; 96(5): 77-8.
- 74-Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(5): 931-8.
- 75-Bals R, Wilson JM. Cathelicidins--a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60(4): 711-20.
- 76-Gennaro R, Zanetti M. Structural features and biological activities of the cathelicidin-derived antimicrobial peptides. *Biopolymers.* 2000; 55(1): 31-49.
- 77-Wang Y, Zhang Z, Chen L, Guang H, Li Z, Yang H, et al. Cathelicidin-BF, a Snake Cathelicidin Antimicrobial Peptide, Could Be an Excellent Therapeutic for Acne Vulgaris. *PLoS One.* 2011; 6(7): 1-6.
- 78-Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43(3): 498-503.
- 79-Burton JL, Carlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol.* 1973; 53(2): 81-4.
- 80-Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 63(1): 124-41.
- 81-Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: More than just syndrome X. *Comp Biochem Physiol.* 2003; 136(1): 95-112.
- 82-Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2002; 4(6): 454-61.
- 83-Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5(4): 316-23.
- 84-Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(8): 953-7.
- 85-Ghodszi 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): 2136-41.
- 86-Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: Acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011; 21(3): 323-33.
- 87-Aksakal AB. Akne vulgarisli kadın hastalarda siproteron asetat+etinil estradiol kombinasyonunun tedavi etkinliği ve serum hormon düzeyleri üzerine olan etkisi [Uzmanlık tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 1993.
- 88-Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji.* 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp; 2008. s.1189-216.