

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/286645432>

Acne vulgaris and oxidation stress: Review

Article in *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology* · January 2011

CITATIONS
0

READS
259

2 authors:



Ahu Yorulmaz

Ankara Bilkent City Hospital

92 PUBLICATIONS 419 CITATIONS

SEE PROFILE



Ahmet Metin

Ankara Yıldırım Beyazıt University

225 PUBLICATIONS 1,526 CITATIONS

SEE PROFILE

Akne Vulgaris ve Oksidatif Stres

Acne Vulgaris and Oxidative Stress: Review

Dr. Ahu YORULMAZ DEMİR,^a
Dr. Ahmet METİN^b

^aDermatoloji Kliniği,
Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi,
Ankara

^bDermatoloji AD,
Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Rize

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ahu YORULMAZ DEMİR
Çubuk Halil Şıvgın Devlet Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ahuyor@gmail.com

ÖZET Akne vulgaris pilosebace ünitenin sık karşılaşılan, kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, duktal hiperkeratinizasyon, sebum artışı, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyonunu içeren dört temel faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyon ve oksidatif stres aralarında kanser, diyabet, demans ve aterosklerozun da bulunduğu birçok hastalığın patogenezinde suçlanmıştır. Dahası, her geçen gün akne vulgarisin gelişiminde de oksidatif stresin etkili olduğunu gösteren verilerin sayısı artmaktadır. Oksidatif stres, prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin pro-oksidanlar lehine bozulmasını ifade etmektedir. Oksidatif hasarın hayati hücre yapılara verdiği tahribat nedeni ile, prooksidan ve antioksidanlar arasında uyumlu bir denge yaşamın devamı için sorgulanamaz bir gerekliliktir. Hücre fonksiyonları üzerinde oksidatif stresin yıkıcı etkileri, hücre hasarı ve neticede hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Esasen, son yıllarda yapılan çalışmalar oksidatif stres biyolojisi ve hastalıkların gelişimi arasındaki bağlantıya odaklanmıştır. Birçok araştırmacı, akne ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi *P. acnes* kolonizasyonuna dayanmaktadır. Diğer taraftan bazı araştırmacılar da, akneyi sebum artışının birincil rol oynadığı bir oksidatif stres kaynaklı hastalık olarak kabul etmektedir. Bilinen o ki, akne vulgariste oksidatif stres mekanizmalarını ortaya koyan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

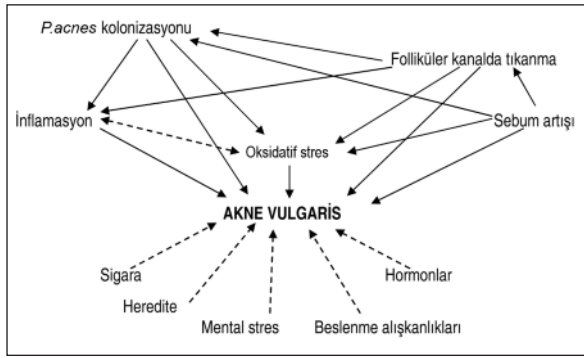
Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris; enflamasyon; oksidatif stres; reaktif oksijen türleri

ABSTRACT Acne vulgaris is a common, chronic inflammatory disease of the pilosebaceous units. The pathogenesis of acne is not yet fully understood but thought to involve four key factors: ductal hyperkeratinization, sebogenesis, *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) colonization and inflammation. Inflammation and oxidative stress appear to be involved in the pathogenesis of numerous clinical conditions including cancer, diabetes, dementia and atherosclerosis. Moreover, there is a growing body of evidence that oxidative stress plays a major role in acne development. Oxidative stress symbolizes an imbalance between pro-oxidants and antioxidants in favor of the oxidants. An appropriate equilibrium between pro-oxidants and antioxidants is an unquestionable requisite for vitality as oxidative damage results in destruction of vital cellular components. Deleterious effects of oxidative stress on cellular functions are linked to sequential development of cell injury and death. Anyway, recent reports focus on the connection between oxidative stress biology and development of diseases. Most researchers explain the relationship between acne and oxidative stress on the basis of *P. acnes* colonization. On the other hand, some believe that acne is an oxidative stress-induced disease in which sebogenesis take the primary role. Still the thing is that, further studies are needed to elucidate the exact mechanism of oxidative stress in acne vulgaris.

Key Words: Acne vulgaris; inflammation; oxidative stress; reactive oxygen species

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2011;21(2):75-82

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin, sık rastlanan¹ kronik inflamatuvar bir hastalıdır.² Patogenezi halen tam olarak aydınlatılmamıştır.^{3,4} Akne lezyonlarının oluşumunda yer alan dört temel patofizyolojik



ŞEKİL 1: Akne patogenezi.

mekanizma sebum artışı, infundibular hiperkeratinizasyon, folliküler *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur.³ Bununla birlikte akne etyopatogenezinde sigara,⁵ mental stres, hereditite,⁴ beslenme alışkanlıkları^{4,6} ve hormonlar⁶ gibi faktörler de sorumlu kabul edilmiştir. Son yıllarda birçok hastalığın patogenetik mekanizmaları arasında irdelenen ve rolü saptanan^{7,8} oksidatif stres akne vulgarisin etyopatogenezinine yönelik bazı yeni çalışmaların da araştırma konusunu oluşturmuştur. (Şekil 1)⁹⁻¹⁷ Bu çalışmada, güncel veriler eşliğinde akne vulgaris ve oksidatif stres ilişkisi tartışılacak ve akne patogenezinde oksidatif stresin rolü ortaya konmaya çalışılacaktır.

OKSİDATİF STRES

Atmosferin %21'ini¹⁸ insan vücudunun ise %65'ini¹⁹ oksijen oluşturur. Oksijen proteinler, karbonhidratlar ve yağlar gibi yapısal bileşikleri oluşturan temel elementtir.²⁰ Ancak oksijenin biyolojik önemi oksidatif metabolizma ile ilişkilidir.²¹ Hücrede enerji üretimi için gerekli olan oksijen yeryüzündeki canlılığın devamı için vazgeçilmezdir.²²⁻²⁵ Oksijen varlığında glikoz veya diğer organik moleküllerden adenosin trifosfat (ATP) üretimi oksidatif metabolizma ya da aerobik (oksijenli) solunum olarak adlandırılır.²¹ Diğer yandan lipid, protein ve DNA gibi temel hücre yapılarını oksitleyerek onlara zarar veren serbest radikaller, temel olarak oksijen kaynaklıdır.^{7,22,23,26-29} Yapısında oksijen atomu bulunduran bu serbest radikaller, reaktif oksijen bileşikleri (ROB) olarak adlandırılır.^{7,22,23,26,28-30}

Antioksidanlar olarak nitelendirilen çeşitli enzim ve besinler, organizmayı serbest radikallerinin

oluşturduğu oksidan hasara karşı korur.^{7,22-25,27,28,30-38} Antioksidanlar serbest radikallerin oluşumunu baskılayarak, aktivitelerini azaltarak, serbest radikalleri enzim reaksiyonları aracılığıyla temizleyerek veya oluşan hasarı yine enzimler vasıtasıyla tamir ederek^{22-24,26,29,30} etki gösterirler. Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşumu ile bunların ortadan kaldırılması bir denge içerisinde.^{22-24,26-30,33-35,37,39} Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıyla, hücre fonksiyonları üzerinde oluşan olumsuz etki "oksidatif stres" olarak adlandırılır.^{22-24,26,28,30,34,36}

SERBEST RADİKALLER

Serbest radikal, dış yörüngesinde eşleşmemiş bir veya daha fazla sayıda elektron içeren atom veya moleküldür.^{22-25,27-29,32,40,41} Serbest radikaller kısa ömürlü, kararsız, yüksek oranda reaktif ürünlerdir.^{23,27,32} Dış yörüngede bulunan eşleşmemiş elektronlarını paylaşabilmek için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerler.^{7,22-24,26} Serbest radikallerle reaksiyona giren bu moleküller de elektron sayılarının azalması sebebiyle reaktif hale gelir. Serbest radikaller diğer molekülden aldığı elektron ile kararlı hale gelirken, yarattığı yeni serbest radikalle bir zincirleme reaksiyonu başlatır.²⁶

Serbest radikaller enerji üretimi ve diğer metabolik süreçlerde elektron transferi için gereklidir.^{22,24,34,42,43} Fizyolojik koşullarda birçok reaksiyonda yan ürün olarak kontrollü şekilde ortaya çıkarlar.^{7,22-24,26,29,30,32,33,37-39,42} Ancak serbest radikallerin kontrolsüz salınımı organizmaya zarar verir.^{22,24,33,34,42} Serbest radikaller etkilediği molekülü, dolayısıyla bu molekülün ait olduğu hücreleri işlev göremez hale getirir. Organizmanın gördüğü zarar, bu dokunun fonksiyon ve önemine bağlıdır.^{22,34}

SERBEST RADİKAL TÜRLERİ

Serbest radikaller organik veya inorganik bileşiklerdir.²² Oksijen, klor,²² nitrojen^{22,24,30,43,44} veya karbon^{22,30,44} kaynaklı olabilen serbest radikallerin kaynağı ise başlıca, moleküler oksijendir.^{22,28,30,32,34,40} Moleküler oksijen (O₂) dış yörüngede iki adet eşleşmemiş elektron içermesinden dolayı diradikal (biradikal) yapıya sahiptir.^{22,23,25,44,45} Oksijen radikal olmayan moleküllerle yavaş, diğer serbest radikallerle kolay reaksiyona girer.⁴⁴ Oksijenin sırasıyla 1,

2 ve 3 elektron ile indirgenmesi; O_2^- , hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\cdot OH$) oluşumuna yol açar.^{7,22,23,28,46,47}

REAKTİF OKSİJEN BİLEŞİKLERİ (ROB)

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Diğer radikallere oranla reaktivitesi az olan $O_2^{\cdot-}$ moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır. H_2O_2 kaynağı olması ve sekonder olarak ürettiği radikaller nedeni ile önemlidir.⁴⁸ Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ 'ye dönüştürülür.^{23,28,36,44,46} $O_2^{\cdot-}$ bakterisidal aktivite,^{28,43} apoptozis, inflamasyon ve vasküler fonksiyonların regülasyonunda etkin rol alır.⁴⁷ İntrasellüler düzeyde ise DNA ve proteinlerin yıkımına sebep olur.⁴⁹

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Oksijenin iki elektronla indirgenmesiyle oluşan⁴⁴ H_2O_2 , yapısında paylaşılmamış elektron içermez, bu nedenle radikal değildir. Ancak potansiyel oksitleyici özelliği nedeni ile ROB arasında yer alır.^{23,24,29,44} H_2O_2 katalaz, peroksidaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle H_2O ve O_2 'ye dönüştürülür.^{23,28,36,44,46} H_2O_2 'nin de antibakteriyel etkinlik gösterdiği bilinmektedir.^{28,48}

Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

H_2O moleküllerinin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmasıyla oluşur.⁴⁴ ROB arasında en toksik olarak kabul edilen $\cdot OH$ 'nin^{23,28,37,46,48} oldukça kısa yarı ömrü vardır.^{19,44} $\cdot OH$ DNA, protein, karbonhidrat ve lipidler üzerinde yıkıcı etki gösterir.^{23,48}

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından üretilen,⁴⁸ nitrojen merkezli bir radikaldir.^{23,39,44} NO; guanilat siklaz aktivitesini arttırarak düz kas kasılması, vasküler tonus ve kan akışının düzenlenmesinde etkin rol alır.^{24,46,48} Hücreyi lipid peroksidasyonundan koruyarak antioksidan gibi davranan NO,^{44,48} hücre içi konsantrasyonunun fazla arttığı durumlarda çeşitli reaktif NO türlerine dönüşür.⁴⁴

Singlet Oksijen (1O_2)

Ortaklanmamış elektronu olmayan 1O_2 radikal değildir.^{24,44} O_2 'nin enerji alması ile oluşur, oldukça yüksek reaktiviteye sahiptir.^{44,46}

SERBEST RADİKAL KAYNAKLARI

İnsan vücudu yaşadığı sürece devamlı olarak endojen ve ekzojen kökenli serbest radikal oluşumu yapan faktörlere maruz kalır.^{27,28,41,50} Egzoz gazı, iyonlaştırıcı radyasyon, sigara dumanı, tarım ilaçları, endüstriyel atıklar, ilaçlar başlıca ekzojen kaynaklardır.^{23,24,27,28,36,44,50} Endojen kaynakların temelinde ise fizyolojik koşullarda gerçekleşen metabolik olaylar vardır.^{36,51} Bunlar arasında mitokondriyal elektron taşıma sistemi,^{22-24,28,29,36,39,43,44,46,47,52} endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron taşıma sistemleri,^{28,29,36} hücre zarı olayları (lipid peroksidasyonu,²³ prostaglandin sentezi²²), otooksidasyon reaksiyonları,^{28,51} oksidan enzimler (NADPH oksidaz,^{23,24,36,51} ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz,^{23,24,51} aminoasit oksidaz²⁴), fagositik hücreler,^{22,23,28,29} peroksizomlar,^{29,36} oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi,^{23,24} travma, metal intoksikasyonları,²³ inflamasyon,^{23,24} kanser,^{23,24,53} yaşlanma^{23,24,54,55}) sayılabilir.

SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Serbest radikaller DNA, lipid ve proteinler gibi temel hücresel biyomoleküllere zarar vererek, hücrelerin yapı ve fonksiyonunu bozarlar.^{22,24,25,28-30,36,43,56} Hücre zarı serbest radikallerin en önemli hedeflerindedir.^{24,57} Hücre zarının bütünlüğünün bozulması, hücre içi komponentlerin oksidatif hasara açık olmasına sebebiyet verir.^{57,58}

Zar lipidlerinde başlatılan radikal tepkimeler zincir reaksiyonu şeklinde ilerleme eğilimindedir ve hücreler için oldukça zararlıdır.^{24,44} Hücre zarı yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir.^{44,56} Lipid peroksidasyonu, zar yapı ve fonksiyonlarında bozulma, zar geçirgenliğinde artma ve hücre ölümüyle sonuçlanır.^{44,57}

Serbest radikallerin proteinler üzerindeki etkisi proteinin aminoasit kompozisyonuna bağlıdır.^{56,59} Triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin,⁵⁶ metiyonin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinlerin serbest radikal hasarına daha açık olduğu bilinmektedir.^{53,59} Oksidatif hasar proteinlerin de yapılarını dolayısıyla fonksiyonlarını etkiler.^{24,29} Serbest radikaller proteinleri denatürasyon⁶⁰ ya da

peptid zincirlerinde kırılma^{45,56} yoluyla tahribata uğratar; neticede akut^{24,25} veya kronik dejeneratif^{24,25,29,60} birçok hastalığa zemin hazırlar. Hücre zarındaki proteinleri hedef alan serbest radikaller ise hem yapısal,²⁴ hem de enzim^{24,56} ve reseptörlerin oksidasyonu³⁹ nedeniyle fonksiyonel bozukluğu sebep olur.

Oksidatif hasarın en yıkıcı etkilerinden biri de nükleik asitler üzerinde gerçekleşir.^{24,57,61} Aslında DNA iyi korunan bir moleküldür^{23,57} ve normal koşullarda oluşan hasarın büyük bir kısmı onarılır.⁶² Serbest radikallerin nükleer zarı geçerek genetik kodu taşıyan DNA ile etkileşimi, DNA bazlarında değişiklik, hasar veya kayba, tek veya çift zincir kırıklarına,^{23,24,45,56,63} deoksiriboz şekerinde hasara, DNA-protein çapraz bağına^{23,24,63} ve DNA onarım mekanizmalarında bozukluğa²³ neden olabilir. Serbest radikallere bağlı DNA hasarı, hasarın şiddetine bağlı olarak mutasyon, apopitoz veya nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanabilir.^{24,29,37,57,61,63,64}

AKNE VULGARİS PATOGENEZİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres kanser,^{65,66} kronik böbrek yetmezliği,⁶⁷ kronik obstrüktif akciğer hastalığı,⁶⁸ diyabet,^{65,69} hipertansiyon⁶⁶ gibi birtakım hastalıkların gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Akne patogeneğinde oksidatif stresin varlığına dikkat çeken birçok araştırmacı ise çalışmalarında inflamasyon, oksidatif stres ve akne ilişkisini irdelemiştir.⁹⁻¹⁷

SEBUM, İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES

Akneli olgularda sebace bezlerin boyut ve aktivitesinin, dolayısıyla üretilen sebum miktarının arttığı bilinmektedir.⁷⁰⁻⁷² Sebum miktarı arttıkça kompozisyonu da değiştirmektedir.^{13,73-77} Örneğin; bu olgularda sebumdaki linoleik asit konsantrasyonunun azalması,^{13,73-77} palmitik asit konsantrasyonunun arttığı kanıtlanmıştır.^{13,75} Dahası, linoleik asidin nötrofiller tarafından ortama salınan ROS'lardan O_2^- , H_2O_2 ve $\cdot OH$,^{13,76,77} palmitik asidin de H_2O_2 oluşumunu bastırıldığı¹³ gösterilmiştir. Akneli olgularda sebumdaki linoleik asit düzeylerinin düşük olması, nötrofil fagositozunun ve ROS üretimini baskılamamasına, dolayısıyla inflamasyonun artmasına yol açmakta-

dır.^{10,13,74,77,78} Palmitik asidin ise nötrofil kemotaksisi, fagositoz ve O_2^- ile $\cdot OH$ üretimine kayda değer bir etkisi yoktur. Ancak, palmitik asit H_2O_2 çöppüsü gibi davranıp, hem nötrofiller tarafından ortama salınan hem de ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından üretilen H_2O_2 miktarını azaltmaktadır. Komedonal lezyonlarda palmitik asit miktarının artması akne inflamasyonunun gerilemesine katkıda bulunur. Buna rağmen akne ortamına salınan H_2O_2 miktarının palmitik asidin nötralize etme kapasitesini aştığı, neticede mevcut H_2O_2 'nin doku hasarına yol açtığı düşünülmektedir.^{13,79}

Sebum temel olarak skualen, trigliserid, digliserid, bal mumu esterleri, serbest yağ asitleri, kolesterol ve esterlerinden oluşmaktadır.⁷⁰ Doğal lubrikan⁷⁰ ve nonkomedojenik⁸⁰ özellikte olduğu kabul edilen skualen yapısındaki altı çift bağ nedeni ile kolaylıkla fotooksidasyona uğramaktadır.⁸¹ Ultraviyole (UV) maruziyeti ile başta skualen monohidroperoksit olmak üzere skualen peroksit ürünleri açığa çıkmaktadır.⁸¹⁻⁸³ Skualen oksidasyon ürünlerinin folliküler infundibulum epitelinde hiperplazi ve hiperkeratozu,^{80,84} sebace bezlerde proliferasyonu tetiklediği,⁸⁰ keratinositlerde sitotoksikite,^{85,86} komedojenite^{80,81} ve immünsüpresif etkiler⁸⁴ yarattığı çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.

Lipid peroksidasyon ürünleri bu etkilerin yanı sıra interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediyatörlerin üretim ve sekresyonunu arttırmakta,^{65,81} peroksizom proliferatör aktive edici reseptörleri (PPAR) uyarmaktadır.⁷⁴ PPAR'ler α , β , γ olmak üzere üç izoforma sahip nükleer transkripsiyon faktörleridir.⁸⁷ PPAR'ler hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde,^{88,89} lipid metabolizmasında^{75,87} ve inflamasyonun kontrolünde^{77,88-90} etkilidir. Hiperproliferasyon, anormal diferansiyasyon ve inflamasyonun patofizyolojide etkili olduğu psöriazis, akne, yara iyileşmesi gibi durumlarda PPAR'nin anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir.⁸⁸ Özellikle PPAR α serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ve lipid katabolizması, PPAR γ ise lipidogenez ile ilişkilendirilmiştir.⁹¹ Lipid okside edici ajanlar PPAR γ 'yı aktive ederek sebositlerde lipidogenezin başlamasına neden olmaktadır.⁹²

Akne lezyonlarının gelişimden sorumlu diğer proinflatuar mediyatör prostaglandinlerdir.⁷⁴ Yapılan çalışmalarda, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E2 (PGE2)'nin sebese bez hiperplazisi ve sebum üretimini arttırdığı kanıtlanmıştır.⁹³ Oksidatif strese bağlı COX-2 salınımı ise PPAR γ bağımlıdır.⁹² Bununla birlikte PPAR γ ve PPAR γ 'ya bağlı COX-2 salınımının oksidatif strese cevaben oluştuğu ileri sürülmektedir.⁹² Ayrıca COX-2 ve PGE2 salınımının proinflatuar sitokin yapımını ve lipoperoksidasyonu tetikleyerek akne oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir.⁷⁴

P. ACNES, İNFLAMASYON VE OKSİDATİF STRES

Akne patogenezinde rol oynayan bir diğer önemli temel faktör de *P. acnes* kolonizasyonudur.⁶ Duktal hiperkornifikasyon, follikül hücrelerinin hiperproliferasyonu³ ve anormal keratinosit diferansiyasyonu⁹⁴ folliküler kanalının üst kısımlarında tıkanmaya yol açmaktadır. Sebumdaki linoleik asit eksikliği de keratin tıkaçta yapışkanlığı arttırmaktadır.⁷⁴ Folliküler kanalın tıkanması ve aşırı sebum üretimi normal deri flora üyesi *P. acnes*'in kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır.⁶ *P. acnes* düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler salgılayarak polimorfonükleer lökositleri (PMNL) ortama çekmekte ve inflamatuvar süreci başlatmaktadır.^{3,6,10,95}

P. acnes'in ürettiği lipaz ile ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin de nötrofiller için kemotaktik olduğu bilinmektedir.⁹⁶ *P. acnes* ayrıca proteaz, lesitinaz, hiyaluronidaz ve nöraminidaz gibi lizozomal enzimler salgılamaktadır.⁹⁷ Artan follikül içi basınca ek olarak *P. acnes* ve nötrofiller tarafından salgılanan proteolitik enzimler follikül duvarında harabiyete yol açmaktadır.⁹⁸ Follikül içeriğinin dermise sızmasına, yabancı cisim reaksiyonuna ve inflamasyonun daha da artmasına sebebiyet vermektedir.^{10,11,15-17} Aktive nötrofiller proteolitik enzimlerin yanısıra ROB'u da içeren toksik kimyasallar salgılayarak doku hasarı ve inflamasyonu artırır.^{11,15,16} İnflamasyon sahasındaki bu doku tahribatı otooksidatif hasar olarak adlandırılmaktadır.⁹⁹

Her ne kadar, duktal hiperkornifikasyon akne gelişiminde inflamatuvar süreci başlatan temel faktör olarak kabul edilegelmiş olsa da,^{2,3} son yıllarda

subklinik inflamatuvar olayların keratinosit hiperproliferasyon ve anormal diferansiyasyonuna öncülük yapabileceği ileri sürülen görüşler arasındadır.¹⁰⁰ Öyle ki, akne hastalarının klinik olarak normal görünümlü pilosebase folliküllerin çevresinde proinflatuar mediyatörlerin arttığı gösterilmiştir.¹⁰¹ *P. acnes*'in kolonizasyonu için uygun mikroaerofilik ortamın oluşumunda, suçlanan duktal hiperkornifikasyon, diğer bir ifade ile folliküler mekanik stres^{2,3} yerine aslında oksidatif stresin etkin rol oynadığı, sebum oksidasyonunun folliküllerdeki oksijen miktarını değiştirdiği düşünülmektedir.¹⁰¹ Anlaşılan o ki, oksidatif stres akne gelişiminde kabul görmüş patogenetik faktörlere bir alternatif olarak gündeme gelmiştir^{7,13,81,101} ve yapılan çalışmaların akne patogenezinde oksidatif stresin rolünü aydınlatmaya odaklandığı görülmektedir.⁹⁻¹⁷ Buna rağmen, oksidatif stresi kayda değer bir etiyolojik faktör yerine, akne gelişiminde yer alan inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak gören araştırmacılar da bulunmaktadır.^{15,16,101}

SONUÇ

Akne patogenezinde sebum artışı, infundibular hiperkeratinizasyon, *P. acnes* kolonizasyonu, inflamasyon, oksidatif stres, sigara, hormonlar, beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktör suçlanmıştır. (Şekil) Bununla beraber son yıllarda yapılan araştırmalar sebum artışı, *P. acnes*, inflamasyon gibi kabul görmüş faktörlerin hangi mekanizmalarla akneye yol açtığını ortaya koyma çabasıdadır. Bu amaçla araştırılan temel mekanizma olan oksidatif stresin inflamasyona, sonuç olarak da kanser, diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklara neden olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Akne gerektiren sebum artışı gerekse *P. acnes* inflamasyon nedeni olarak gösterilmiştir. Ancak *P. acnes* ya da sebum artışının tek başına inflamasyon nedeni olarak görülmesi çok faktörlü olan bu hastalığın etiyopatogenezini aydınlatmak için yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte inflamasyon ve oksidatif stres, oksidatif stres ve akne arasında kayda değer bir ilişki olduğu açıktır. İleride yapılacak araştırmaların oksidatif stresin sebum artışı, *P. acnes* ve inflamasyonla ilişkisini hedeflemesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rzyan B, Kahl C. [Epidemiology of acne vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(1): 8-9.
2. Webster GF. The pathophysiology of acne. *Cutis* 2005;76(2 Suppl):4-7.
3. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14(2):143-52.
4. 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.
5. 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):100-4.
6. 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.
7. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol* 2006;126(12):2565-75.
8. Essick EE, Sam F. Oxidative stress and atherogenesis in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3(3):168-77.
9. Abulnaja KO. Oxidant/antioxidant status in obese adolescent females with acne vulgaris. *Indian J Dermatol* 2009;54(1):36-40.
10. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation. *Int J Dermatol* 2003;42(5):366-9.
11. Arican O, Kurutas EB, Sasmaz S. Oxidative stress in patients with acne vulgaris. *Mediators Inflamm* 2005;2005(6):380-4.
12. Aybey B, Ergenekon G, Hekim N, Yarat A, Kurai Y, Onsun N. Glutathione peroxidase (GSH-Px) enzyme levels of patients with acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(6):766-7.
13. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(6):663-9.
14. El-Akawi Z, Abdel-Latif N, Abdul-Razzak K. Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition? *Clin Exp Dermatol* 2006;31 (3): 430-4.
15. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(7):763-7.
16. Abdel Fattah NS, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008;159(5):1086-91.
17. Kurutas EB, Arican O, Sasmaz S. Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2005;14(2):39-42.
18. Kump LR. The rise of atmospheric oxygen. *Nature* 2008;451(7176):277-8.
19. Chang R. Atoms, molecules, and ions. Chemistry. 9th ed. McGraw-Hill; 2007. p.52.
20. Aluise VA, Hall RT, Staats JC, Becker WW. Oxygen in organic compounds. *Anal Chem* 1947;19(5):347-51.
21. Thannickal VJ. Oxygen in the evolution of complex life and the price we pay. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;40(5):507-10.
22. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol* 2009;27(2):175-94.
23. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002;30(6):620-50.
24. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4(2):89-96.
25. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995;61:1-31.
26. De Gálvez MV. Antioxidants in photoprotection: do they really work? *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(3):197-200.
27. Bagchi K, Puri S. Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterr Health J* 1998;4(2):350-60.
28. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl 10):5-12.
29. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2007; 2(2):219-36.
30. Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* 2007; 2(3):377-87.
31. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994;344(8924):721-4.
32. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49(3):481-93.
33. Kerr ME, Bender CM, Monti EJ. An introduction to oxygen free radicals. *Heart Lung* 1996;25(3):200-9; quiz 210-1.
34. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr* 1996;63(6):985S-90S.
35. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91(3C):14S-22S.
36. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408(6809):239-47.
37. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007;35(Pt 5):1147-50.
38. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001;54(3):176-86.
39. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82(1):47-95.
40. Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1994;65(1):27-33.
41. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988;63(4):381-9.
42. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri. 2. Baskı. Konya: Mimoza Yayınları; 1995. s.3-24.
43. Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
44. Kılınc K, Kılınc A. [Reactive oxygen species as mediators of oxygen toxicity]. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33(2):110-8.
45. Uzun K. [Oxidative stress in smokers and COPD]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999; 19 (2):123-9.
46. Darr D, Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1994;102(5):671-5.
47. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000;29(3-4):222-30.
48. Memişoğulları R. [The role of free radicals in diet and the effects of antioxidants]. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;(3):30-9.
49. Benov L. How superoxide radical damages the cell. *Protoplasma* 2001;217(1-3):33-6.
50. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987;1(6):441-5.
51. Koca N, Karadeniz F. [Production mechanisms of free radical and antioxidant defence system within the body]. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2003;16(1):32-7.
52. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972;20(4):145-7.
53. Valko M, Rhoads CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazlum M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.

54. Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. The role of oxidative stress in the aging process. *Scientific World Journal* 2010;10:1121-8.
55. Lu T, Finkel T. Free radicals and senescence. *Exp Cell Res* 2008;314(9):1918-22.
56. Akpoyraz M, Durak I. [The biological effects of free radicals]. *Ankara Tıp Mecmuası* 1995;48(2):253-62.
57. Đurović B, Selaković VM, Spasić-Jokić VM. Does occupational exposure to low-dose ionizing radiation induce cell membrane damage? *Arch Oncol* 2004;12(4):197-9.
58. Ko KS, McCulloch CA. Partners in protection: interdependence of cytoskeleton and plasma membrane in adaptations to applied forces. *J Membr Biol* 2000;174(2):85-95.
59. Picot CR, Petropoulos I, Friguet B. Peptide methionine sulfoxide reductases in aging and oxidative stress. In: Grune T, ed. *Free Radicals and Diseases: Gene Expression, Cellular Metabolism and Pathophysiology*. 1sted. Amsterdam: ISO Press; 2005. p. 83.
60. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Free Radic Res* 2006;40(12):1250-8.
61. Rao KS. Free radical induced oxidative damage to DNA: relation to brain aging and neurological disorders. *Indian J Biochem Biophys* 2009;46(1):9-15.
62. Yokuş B, Çakır DÜ. [In vivo oxidative DNA damage biomarker; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2002;22(5):535-43.
63. Atmaca E, Aksoy A. [Oxidative DNA damage and chromatographic methods for analysis]. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi* 2009;20 (2): 79-83.
64. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med* 2002;32(11):1102-15.
65. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391(5):499-510.
66. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2009;3 (1):73-80.
67. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmel-farb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19 (3): 593-9.
68. Ben-Zaken Cohen S, Paré PD, Man SF, Sin DD. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):113-20.
69. Rosado-Pérez J, Mendoza-Núñez VM. Chronic inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *Bioquimia* 2007;32(2):58-69.
70. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1(3):157-61.
71. Janiczek-Dolphin N, Cook J, Thiboutot D, Harness J, Clucas A. Can sebum reduction predict acne outcome? *Br J Dermatol* 2010;163 (4):683-8.
72. Stewart ME, Benoit AM, Downing DT, Strauss JS. Suppression of sebum secretion with 13-cis-retinoic acid: effect on individual skin surface lipids and implications for their anatomic origin. *J Invest Dermatol* 1984;82 (1):74-8.
73. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *JAAD* 1986;14(2 Pt 1):221-5.
74. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* 2010;2010. pii: 858176.
75. Pappas A, Anthonavage M, Gordon JS. Metabolic fate and selective utilization of major fatty acids in human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 2002;118(1):164-71.
76. Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology* 1998;196(1):82-5.
77. Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, Niwa Y. Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *J Invest Dermatol* 1990; 95 (3): 271-4.
78. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, et al. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol* 2004;14(1):4-12.
79. Akamatsu H, Niwa Y, Matsunaga K. Effect of palmitic acid on neutrophil functions in vitro. *Int J Dermatol* 2001;40(10):640-3.
80. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 1983;109(2):191-8.
81. Ottaviani M, Alestas 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.
82. Kohno Y, Sakamoto O, Nakamura T, Miyazawa T. Determination of human skin surface lipid peroxides by chemiluminescence-HPLC. *J Jpn Oil Chem Soc* 1993;42(3):204-9.
83. Ekanayake Mudiyanse S, Hamburger M, Elsner P, Thiele JJ. Ultraviolet A induces generation of squalene monohydroperoxide isomers in human sebum and skin surface lipids in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2003; 120(6):915-22.
84. Picardo M, Zompetta C, De Luca C, Cirone M, Faggioni A, Nazzaro-Porro M, et al. Role of skin surface lipids in UV-induced epidermal cell changes. *Arch Dermatol Res* 1991;283 (3):191-7.
85. Picardo M, Zompetta C, De Luca C, Amantea A, Faggioni A, Nazzaro-Porro M, et al. Squalene peroxides may contribute to ultraviolet light-induced immunological effects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8(3): 105-10.
86. Uchino T, Tokunaga H, Onodera H, Ando M. Effect of squalene monohydroperoxide on cytotoxicity and cytokine release in a three-dimensional human skin model and human epidermal keratinocytes. *Biol Pharm Bull* 2002;25(5):605-10.
87. Di-Poi N, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. Functions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in skin homeostasis. *Lipids* 2004;39(11):1093-9.
88. Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol* 2003;149(2):229-36.
89. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the human skin: importance of PPARs in skin physiology and dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(1):15-31.
90. Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther* 2006;110(3): 371-85.
91. Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004;53(Suppl 1):S43-50.
92. Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, Konger RL. Involvement of PPARgamma in oxidative stress-mediated prostaglandin E(2) production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006;126(1):42-8.
93. Neufang G, Furstenberger G, Heidt M, Marks F, Müller-Decker K. Abnormal differentiation of epidermis in transgenic mice constitutively expressing cyclooxygenase-2 in skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98 (13):7629-34.
94. Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch* 1971;242(1):12-29.

95. Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, et al. Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF-kappaB activation in human monocytes. *J Dermatol Sci* 2002;29(2):97-103.
96. Lee WL, Shalita AR, Suntharalingam K, Fikrig SM. Neutrophil chemotaxis by Propionibacterium acnes lipase and its inhibition. *Infect Immun* 1982;35(1):71-8.
97. Whiting DA. Acne. *West J Med* 1979; 131 (6):551-7.
98. Tahir ChM. Pathogenesis of acne vulgaris: simplified. *J Pak Assoc Derma* 2010;20(2):93-7.
99. McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 1978;89(1):122-7.
100. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):20-7.
101. Bowe WP, Logan AC. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. *Lipids Health Dis* 2010; 9:141.