Acne Vulgaris and Acne Rosacea: An Update in Etiopathogenesis

Akne Vulgaris ve Akne Rozase: Etyopatogenezde Güncel Bilgiler

Akne Vulgaris ve Rozase / Acne Vulgaris and Rosacea

Özlem Ekiz[1], İlknur Balta[2]
[1]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Hatay,
[2]Eskişehir Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Özet

Akne vulgaris komedon, papül, püstül, nodül ve nadiren de skar ile karakterize pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Majör patogenetik mekanizmaları arasında anormal folliküler farklılaşma ve artmış duktal kornifikasyon, anormal sebase bez aktivitesi, pilosebase ünitenin Propionibacterium acnes gibi mikroorganizmalarla kolonizasyonu ve inflamasyon bulunmaktadır. Rozase kalıcı veya geçici eritem, telenjiyektaziler, papüller ve püstüller ile karakterize yüzün orta kısmını etkileyen sık gözlenen, kronik inflamatuvar tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Rozasenin etyopatogenezine yönelik çok sayıda hipotez öne sürülmesine rağmen, kesin nedeni halen bilinmemektedir.

Bu derlemede akne vulgaris ve rozasenin etyopatogenezine yönelik güncel yaklaşımlar sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler

Akne Vulgaris; Rozase; Etyopatogenez

Abstract

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit, characterized by comedones, papules, pustules, nodules, and scars rarely. The major pathogenic factors are abnormal follicular differentiation and increased ductal cornification, abnormal activity of sebaceous glands, microbial colonization of pilosebaceous units by Propionibacterium acnes and inflammation. Rosacea is a common, chronic inflammatory relapsing skin disorder of the central area of the face characterized by transient or persistent erythema, telangiectasia, papules and pustules. Although several hypotheses have been suggested for the etiopathogenesis of rosacea, the exact etiology is still unknown. In this review, we tried to summarize up-to-date information about etiopathogenesis of acne vulgaris and rosocea.

Keywords

Acne Vulgaris; Rosacea; Etiopathogenesis

DOI: 10.4328/JCAM.2423 Received: 21.03.2014 Accepted: 11.04.2014 Printed: 01.04.2014 J Clin Anal Med 2014;5(suppl 2): 226-30
Corresponding Author: Özlem Ekiz, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Serinyol, Hatay, Türkiye.
T.: +90 3262291000-3390 E-Mail: drozlemekiz@yahoo.com.tr

Giriş

Akne vulgaris pilosebase üniteyi etkileyen multifaktöriyel, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tipik tutulum yerleri yüz, göğüs bölgesi ve sırtın üst kısmıdır. Karakteristik lezyonları komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skardır [1]. Tüm yaş gruplarını etkilemesine rağmen, akne primer olarak adölesan döneminin hastalığı olarak kabul edilmektedir. Ancak son 10 yıl içinde 25 yaş üzeri erişkin bireylerde de görülme sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir [2-5]. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmesine rağmen, erkeklerde daha ağır seyretmektedir [1].

Etyopatogenez

Tablo 1. Akne vulgarisin etyopatogenezininde suçlanan faktörler [6]

1. Anormal folliküler farklılaşma ve artmış duktal kornifikasyon
2. Anormal sebase bez aktivitesi
3. Pilosebase ünitenin Propionibacterium acnes (P acnes) gibi mikroorganizmalarla kolonizasyonu
4. İnflamasyon
5. Hormonlar
6. Nöropeptidler
7. Sitokinler
8. Antimikrobiyal peptidler
9. Toll benzeri reseptörler (TLR)
10. Diyet
11. Stres

Aknenin etyopatogenezinde pilosebase üniteyi etkileyen internal ve eksternal birçok faktör rol oynamaktadır.

1-Anormal folliküler farklılaşma ve artmış duktal kornifikasyon: Aknenin patogenezindeki ilk basamak anormal folliküler farklılaşma ve artmış duktal kornifikasyon sonucu meydana gelen mikrokomedon oluşumudur. İnfrainfundibulumdaki korneositlerin interselüler bağlanmasındaki ve üretimlerindeki artış sonucu meydana gelmektedir [7].

2-Anormal sebase bez aktivitesi: Patogenezde ikinci basamakta sebum üretimindeki artış ve sebumun lipid içeriğindeki değişiklikler bulunmaktadır. Sebum üretiminin miktarı ile akne şiddeti arasında korelasyon mevcut olup, sebumun komedojenik olduğu ve inflamasyona neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca sebum artışı bakterilerin üremesine de uygun bir ortam hazırlayarak inflamasyonun oluşumuna da katkıda bulunmaktadır [8].

3-Pilosebase ünitenin Propionibacterium acnes (P acnes) gibi mikroorganizmalarla kolonizasyonu: Akne vulgaris oluşumunda rol oynayan bir diğer etken ise follikülde yerleşen P. acnes'in varlığıdır. P. acnes TLR-2 aktivasyonu aracılığı ile doğal bağışıklık sistemini (innate immünite) uyarmakta ve böylelikle hem erken (mikrokomedogenik) hem de geç (inflamatuvar) akne lezyonlarına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca P. acnes proinflamatuvar sitokin salınımını ve antimikrobiyal peptid ekspresyonunuda tetikleyerek de inflamasyona katkıda bulunmaktadır (9).

4-İnflamasyon: Aknenin patogenezinde yer alan inflamasyonun başlatılması ve devamında rol oynayan mekanızmalar çok karmaşıktır ve tam olarak bilinmemektedir. P. acnes ile oluşan inflamasyonda hem T-helper 1 hem de T-helper 2 hücrelerin rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca çeşitli inflamatuvar mediatörler ve sitokinler, defensinler, peptidazlar, serum lipidleri ve nöropeptidler gibi hedef reseptörler de inflamasyonda rol almaktadır (9).

5- Hormonlar: Sebase bezler androjenler başta olmak üzere hormonal denetim altındadır. Sebum üretiminin artmasında androjenlerin serumdaki düzeylerinden çok sebase bezler üzerindeki lokal etkileri sorumlu tutulmaktadır [8]. Sebase bezin bazal tabaka hücrelerinde bulunan androjen reseptörleri testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) gibi kuvvetli etkili androjenlere cevap vermektedirler. DHT'un androjen reseptörüne etkisi testosterondan 5-10 kat daha fazladır. Testosteron hedef dokularda DHT'a dönüşümü için 5α redüktaz enzimine ihtiyaç duymaktadır. Aknenin şiddetinin belirlenmesinde 5α redüktaz enziminin niceliği ve işlevi daha belirleyici olmaktadır [10]. Sebum üretiminde östrojenlerin etkisi ise net olarak bilinmemektedir. Östrojenlerin lokal olarak sebase bez içinde androjenlerin etkilerine engel olarak veya negatif feed back döngüsü ile gonadal dokulardan androjen üretimini baskılayarak veya sebase bez gelişimini negatif olarak etkileyerek akne oluşumunda azaltıcı etki ettiği söylenmektedir. Son dönemlerde akne oluşumunda etkisi olduğu düşünülen diğer hormonlar arasında büyüme hormonu (GH), insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropin hormon, melanokortin ve glukokortikoidler de sayılmaktadır [8,11,12].

Sebum üretimi, puberte döneminin ortalarında GH ve IGF-1 düzeyleri pik seviyeye ulaştığı zaman başlamaktadır. Bu sebeple akne vulgaris çoğunlukla ilk kez puberte döneminde başlamaktadır [12].

İnsülinin akne gelişimindeki rolü daha çok polikistik over sendromlu kadınlarda gözlenen insülin direncine, hiperinsülinemiye ve hiperandrojenizme dayandırılmaktadır. İnsülin ve IGF-1'in adrenal androjen sentezini uyardığı ve hepatik seks hormunu bağlayan globulin üretimini inhibe ettiği ve böylelikle androjen biyoyararlanımı artırdığı gösterilmiştir [4,13].

6- Nöropeptidler: CRH, strese karşı davranışsal ve nöroendokrin cevapta merkezi rol oynayan hipofizer-pitüiter-adrenal aksın en proksimalinde yer alan elemanıdır. Akne ile etkilenmiş derideki sebase bezlerde CRH sistemi aktif olarak bulunmaktadır. CRH'ın aknenin oluşumuna ve stres ile akne lezyonlarının artmasına neden olan immün ve inflamatuvar yolakları aktive ettiği gözlenmiştir [14].

Melanokortin peptidleri ise melanokortin reseptörleri aracılığı ile insan sebositlerinin fonksiyonlarını direkt olarak etkilemektedirler. Akne vulgaris üzerine etkili olan diğer nöropeptidler arasında substans P ve vazointestinal peptidlerde bulunmaktadır. Substans P, stres ile birlikte ortaya çıkmakta ve sebase hücreler içindeki sitoplazmik organelleri ve sebasöz germinatif hücreleri uyarmaktadır [6,15].

7- Sitokinler: Sitokinler normalde sebase bezlerde bulunmaktadır ve birçok faktörden etkilenmektedirler. IL-1a, tümör nekrosis faktör-a, IL-6 ve IL-8 stressiz sebase kültürlerinde salınmaktadırlar. Fakat stressli ortamlarda ise salınımları artmaktadır. Akneli hastaların lezyonlu derilerinde IL-6 ve IL-8'in çok miktarda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca P. acnes'in CXCL8 ve tümör nekrosis faktör-a salınımını arttırdığı gösterilmiştir (6).

8-Antimikrobiyal peptidler (AMP): Yakın zamanda konak AMP'lerinde akne patogenezinde rolleri olduğuna dair bazı hipotezlerden öne sürülmektedir [16,17]. İlk hipotez AMP'lerin akne oluşumunda rolü olan P acnes'in çoğalmasının kontrolünü sağladığı; diğeri ise AMP'lerin immünmodülatör etkilerinin hastalığı kötüleştirdiği hipotezidir [18].

9- Toll benzeri reseptörler (TLR): Keratinositler ve sebositler, pilosebase ünitenin majör komponentleridir ve immün hücreler gibi rol oynamaktadırlar. Doğal bağışıklık sisteminin molekülleri olan TLR2, TLR4, CD1d ve CD14 SZ95 sebositlerde eksprese edilmektedirler. Keratinositler ve sebositler TLR'ler, CD14 ve CD1 aracılığı ile P acnes tarafından aktive edilmektedirler [16].

Ayrıca TLR aktivasyonu ve keratinositlerden IL-1α sekresyonu aknenin başlangıç basamağı olan komedogenezde de kritik rol almaktadır [19].

10- Diyet: Son yıllarda akne ve diyet arasındaki ilişki de ağırlık kazanmaktadır. Süt ürünlerinin 5α redüktaz steroid hormonları ve DHT'un diğer steroid prekürsörlerini içerdikleri ve böylelikle sebase bez fonksiyonlarını etkilediklerine dair kanıtlar bulunmaktadır [20]. Ayrıca süt içiminin, kan şekeri yüksekliği ve serum insülin seviyesi ile orantısız bir şekilde direkt olarak IGF-1 seviyesini yükselttiği belirtilmektedir. Yüksek glisemik yüklü yiyeceklerin ise DHT seviyesinde IGF-1 aracılı yükselmeye neden olduğu söylenmektedir [21].

11-Stres: Birçok hasta stresli dönemlerinde akne lezyonlarının artmasından şikayet etmektedirler. Stres ile adrenal androjen sekresyonunda artma olmakta ve bunun sonucunda da sebase bezlerde hiperplazi ve komedon oluşumu meydana gelmektedir [22]. Halen stres ve diyet ile akne arasındaki ilişkiyi açıklayacak net bulgular bulunmamaktadır.

Akne ile ilgili son araştırmalar, etyopatogeneze yönelik yeni bilgiler sunmaya devam etmekte ve akne patogenezini daha iyi anlamamız için bize yardımcı olmaktadırlar. Böylelikle de akneye karşı yeni ilaçların gelişimlerini desteklenmektedirler.

Akne Rozase (Rozase)

Giriş

Rozase yüzün orta kısmını etkileyen eritem, telenjiyektazi, papül ve püstüller ile karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genellikle 30 ve 50 yaş arası genç erişkinleri etkilemektedir. Kadınlarda ve Fitzpatrik deri tipi 1 ve 2 olanlarda daha sık görülmektedir. Ancak erkeklerde daha şiddetli seyretmekte, komplikasyonlar daha sık gelişmekte ve fimatöz tipin görülme sıklığı daha fazla olmaktadır. Oküler tutulum her iki cinste eşit görülmektedir [23,24]. Dominant olan lezyonun tipine göre 2002 yılında National Society Rosacea Expert Komitesi tarafından rozase 4 alt gruba ayrılmıştır [25]. 1. Eritematelenjiyektazik tip, 2. Papülopüstüler tip, 3. Fimatöz tip ve 4. Oküler tip. Bu klinik varyantlar ayrı ayrı olabileceği gibi, birbirleri arasında geçiş de olabilir [26]. Karakteristik klinik belirtileri geçici veya kalıcı fasiyal eritem, telenjiyektazi, papül, püstül, ödem veya bunların kombinasyonudur. Bazı bireyler ağrı, batma, yanma ve nadiren de olsa kaşıntıdan da şikayet edebilmektedirler [23, 25].

Etyopatogenez

Rozase yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenezi tam aydınlatılamamıştır.

Tablo 2. Akne rozasenin etyopatogenezinde suçlanan faktörler [24,27-29]

1. Genetik yatkınlık,
2. Enfeksiyoz nedenler,
3. Sebase kıl ünitesi bozuklukları,
4. Çevresel etmenler,
5. Güneş hasarı ve bağ dokusu hasarlanması,
6. Psikojenik etmenler,
7. Vasküler hiperreaktivite,
8. Doğal bağışıklık sistemi ve Kathelidinler
9. Reaktif oksijen türevleri bulunmaktadır

1. Genetik Yatkınlık: Hastalığın açık tenli, renkli gözlü kişilerde yaygın olarak görülmesi ve etkilenen aile bireylerinde rozase ortaya çıkma olasılığı %40'a kadar ulaşabilmesi altta yatan genetik zemini düşündürmüştür. Ancak bugüne kadar spesifik bir HLA antijeni ile ilişkisi bulunamamıştır [30].

2. Enfeksiyoz nedenler: Kesin olmamakla birlikte en çok suçlanan enfeksiyöz ajanlar Helikobakter pilori (H pilori) bakterisi ve demodeks akarlarıdır. H pilorinin rozase patogenezindeki olası rolü, rozase ve bazı gastrointestinal hastalıkların (gastrit ve aklorhidri) birlikte görülmesine, hem gastrointestinal ülserlerdeki hem de rozasedeki mevsimsel dalgalanmalara ve metronidazol tedavisinin her iki hastalıkta da etkili olmasına dayandırılmaktadır [31,32]. Ayrıca bazı çalışmalarda rozaseli hastaların serumlarında H piloriye karşı yüksek oranda antikor düzeyleri saptanmıştır [30-32]. Bazı çalışmalarda da H pilori eradikasyonu ile rozase lezyonlarında belirgin düzelme gözlenmiştir [33-35].

Demodeks follikulorum ve Demodeks brevis akarları burun ve yanakların folliküler infundibulumlarında bulunan yaygın kommensal organizmalardır [31]. Bazı yazarlar rozaseli hastalarda demodeks infestasyonun görülme sıklığının arttığını bildirmişler ve buna dayanarak rozase ile bu mikroorganizmalar arasındaki ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir [36]. Demodeks akarlarının yoğunluğu, rozase insidansındaki artışa paralel olarak yaşla birlikte artmaktadır. Hastalar demodeks antijenlerine karşı immün cevap oluşturmakta [37] ve gecikmiş hipersensitivitenin bir sonucu olarak da inflamatuvar lezyonlar meydana gelmektedir [38]. Ayrıca organizmaların dermise penetre olmasıyla granulom formasyonu meydana gelmektedir. Son dönemlerde patogenezde Demodeks follikulorumun üzerinde taşıdığı Bacillus olenoirum gibi simbiyotik bakterilerinin de rolü olabileceği görüşü öne sürülmektedir [39,40]. Ayrıca Stafilokokkus epidermidis ve Klamidya pneumoni ve intestinal bakterilerin de patogenezde rol sahibi oldukları söylenmektedir [41-43].

3. Sebase kıl ünitesi bozuklukları: Rozasede folliküler anormalliklerin önemi halen tartışma konusudur. Rozase lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde perivasküler infiltratın yoğunluğu periadneksiyal infiltratın yoğunluğundan fazladır [44]. Buna rağmen, lezyonlar pilosebase folliküllerin yoğun olduğu yerlerde daha çok görülmektedir. Ayrıca ara sıra gözlenen oküler inflamasyon hastalığın patofizyolojisinde pilosebase unitenin rolü olabileceğini göstermektedir [23]. Diğer bir alt tipi olan fimatöz tipde sebase bezlerde hiperplazi ile karakterizedir. Rozasenin patogenezinde rolü olduğu düşünülen demodeks akarları da kıl ünitesinde yerleşim gösteren mikroorganizmalardır [23,31].

4. Çevresel etmenler: Ultraviyole radyasyon, ısı (nadiren de aşırı soğukluk), baharatlı yiyecekler, alkol, stres yüzde veya bağırsaklarda bulunan mikrobiyal faktörler (bakteri aşırı çoğalması) gibi çok sayıda tetikleyici faktör rozase lezyonlarının başlamasında veya alevlenmesinde rol oynamaktadır [27].

5. Güneş hasarı ve bağ dokusu hasarlanması: Rozaseli hastalarda lezyonların güneşe maruz kalan yerlerde daha çok görülmesi ve güneşten korunan yerlerde lezyonların olmaması, açık tenli kişilerde hastalığın yüksek insidansı, ilkbahar aylarında lezyonlarda artış olması, gençlerde daha az sıklıkla görülmesi ve histopatolojik incelemede aktinik elastozisin görülmesi UV radyasyonun etyopatogenezde rolü olabileceğini düşündürmüştür [23, 32, 45]. Güneş hasarına bağlı olarak meydana gelen elastin dejenerasyonunu rozaseli hastaların lenfatik damarlarındaki destek yapıyı bozarak metabolik artıkların ve mediyatörlerin deride birikmesine neden olmaktadır. Ayrıca rozaseli hastaların deri biyopsilerinde, papiller dermis ve bazal tabakada dermal bağ dokusu hasarının bir göstergesi olan anti-DNA ve anti-kollagen tip 4 immünoglobulin birikimi olduğu gösterilmiştir [46].

6. Psikojenik etmenler: Stres rozaseli hastalardaki tetikleyici faktörler arasında en önemlilerinden biridir. Özellikle aralıklı gözlenen flushing atakların duygu durumundaki değişikliklerden

sıklıkla etkilendiği bildirilmektedir [47].

7. Vasküler hiperreaktivite: Rozaseli hastaların semptomları arasında flushing önemli bir yer tutması sebebi ile vasküler hiperreaktivite patogenezde en fazla kabul gören hipotez olmuştur. Yapılan az sayıda çalışmada rozaseli hastaların deri lezyonlarında kan akımında artma tespit etmişlerdir [48,49]. Eritem ve flushing ataklarının topikal α- adrenerjik reseptör agonistlerinin uygulanması ile gerilemesi, rozase patogenezindeki majör faktörün vasküler hiperreaktivite olduğu hipotezini desteklemektedir [50]. Ayrıca rozaseli hastaların derilerinde vasküler endoteliyal büyüme faktörü, CD31 ve lenfatik endoteliyal belirteci D2-40 ekspresyonunda artış saptanmıştır [51].

8. Doğal bağışıklık sistemi (Innate immunite) ve Kathelidinler: Son dönemlerde rozasenin patogenezinde kutanöz doğal bağışıklık sistemindeki disregülasyon da sorumlu tutulmaktadır. Doğal bağışıklık sisteminin tetiklenmesi, normalde deride bulunan sitokinlerdeki ve anti-mikrobiyal peptidlerdeki (AMP) artış ile kontrol edilmektedir. Bu AMP' lerden biri kathelidinlerdir. Rozaseli hastalarda da kathelidin üretiminde ve AMP' lerde artma tespit edilmiştir [51-54]. Kathelidin peptidleri rozaseli hastalarda hem çok sayıda hem de normal bireylere göre farklı yapıdadır. Kathelidin peptidlerinin bu formları lökosit kemotaksisini [55], anjiyogenezisi [56] ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin ekspresyonunu başlatmakta ve düzenlemektedir [57]. Vitamin D, katelidin üretimini artırarak rozase gelişimine katkıda bulunabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada rozaseli hastalarda vitamin D seviyeleri yüksek bulunmuştur [58]. Ayrıca TLR2 ekspressyonun rozaseli hastaların derilerinde arttığı gösterilmiştir. TLR2'lerinin doğal bağışıklık sistemine duyarlılığı artırarak ve kathelidin ve kallikrein üretimini stimüle ederek hastalığın tetiklenmesinde rolü bulunmaktadır [59].

9- Reaktif oksijen türevleri (ROT): ROT'lerin seviyesi deri biyopsi örneklerinde rozaseli hastaların lezyonel derilerinde sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu saptanmıştır [60,61]. Ayrıca rozaseli hastaların derilerindeki ROT seviyelerinin azitromisin tedavisinden sonra azaldığı da gösterilmiştir [60]. Tüm bu verilere dayanılarak ROT'lerinin rozase patogenezinde rolü olabileceği hipotezi öne sürülmüştür.

Akne vulgaris ve akne rozase çok sık görülen hastalıklar olmasına rağmen etyopatogenezleri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri klinik, mikrobiyolojik ve genetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Etyopatogeneze yönelik araştırmaların yeni tedavi yöntemlerine ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Bhate K, Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol 2013;168(3):474-85.
2. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatol 1997;136:66-70.
3. Ekiz O, Balta I, Unlu E, Sen BB, Rifaioglu EN, Dogramacı AC. Assessment of thyroid function and lipid profile in patients with postadolescent acne in a Mediterranean population from Turkey. Int J Dermatol 2013; DOI: 10.1111/ijd.12547.
4. Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Ustun I, Karaca S, Kacar SD, et al. Insulin resistance in patients with post-adolescent acne. Int J Dermatol 2013; DOI: 10.1111/ijd.12426.
5. Balta I, Ekiz O, Ozuguz P, Sen BB, Balta S, Cakar M, et al. Nutritional anemia in reproductive age women with postadolescent acne. Cutan Ocul Toxicol 2013;32(3):200-3.
6. Kurokawa I1, 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. Cunliffe WJ1, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. Clin Dermatol 2004;22(5):367-74.
8. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinol 2011;3(1):41-9.
9. Tanghetti EA. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. J Clin Aesthet Dermatol 2013;6(9):27-35.
10. Lai JJ1, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. Arch Dermatol Res. 2012;304(7):499-510. DOI: 10.1007/s00403-012-1265-x.
11. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol 2009;1:1–9.
12. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. Clin Biochem 2011;44(13):1035-40.
13. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, Monfrecola G, Fabbrocini G, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? Endocrine 2012;42(3):555-60. DOI: 10.1007/s12020-012-9647-6.
14. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. Br J Dermatol 2009;160: 345-52
15. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. Eur J Dermatol 2002;12:422-7.
16. Yamanaka K, Yuta A, Kakeda M, Sasaki R, Kitagawa H, Gabazza EC, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009: 18:821–32.
17. Bhambri S, Del Rosso J Q, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. J Drugs Dermatol 2009:8:615–8.
18. Harder J, Tsuruta D, Murakami M, Kurokawa I. What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris? Exp Dermatol 2013;22(6):386-91.
19. Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. BMC Dermatol 2013;13(6):10.
20. Darling JA, Laing AH, Harkness RA. A survey of the steroids in cows' milk. J Endocrinol 1974:62:291–7.
21. Hoyt G, Hickey M S, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. Br J Nutr 2005;93:175–7.
22. Kligman AM. Postadolescent acne in women. Cutis 1991;48:75-7.
23. Buechner SA. Rosacea: an update. Dermatology. 2005;210:100-8.
24. Del Rosso JQ. Update on rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents. Cutis 2006;78:97-100.
25. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7.
26. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J Investig Dermatol Symp
Proc 2011;15:2-11.
27. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. J Investig Dermatol Symp Proc 2011;15:40-7.
28. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9:21-5.
29. Katz AM: Rosacea: epidemiology and pathogenesis. J Cutan Med Surg 1998;2(Suppl. 4):4-8.
30. Litt JA: Rosacea: how to recognize and treat an age-related skin disease. Geriatrics 1997;52:39-47.
31. Diamantis S, Waldorf HA. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. J Drugs Dermatol 2006;5:8-12.
32. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004;51:327-41.
33. Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:328-33.
34. Rebora A, Drago F, Picciotto A. Helicobacter pylori in patients with rosacea. Am J Gastroenterol 1994;89:1603-4.
35. Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. J Am Acad Dermatol 1999;40:433-5.
36. Díaz-Pérez JL. Demodex mites in rosacea. J Am Acad Dermatol 1994;30(5):812-3.
37. Nunzi E, Rebora A, Hamerlinck F, Cormane RH. Immunopathological studies on rosacea. Br J Dermatol 1980;103:543-51.
38. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mat-Hioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15: 441-4.
39. Robinson TWE. Demodex folliculorum and rosacea: A clinical and histological study. Arch Dermatol 1965;92:542-4.
40. Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, Vakirlis E, Trigoni A, Ioannides D. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9:21-5.
41. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: Possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol 2004;50:266–72.
42. Fernandez-Obregon A, Patton DL. The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. Cutis 2007;79:163–7.
43. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intesti-

nal bacterial overgrowth in rosacea: Clinical effectiveness of its eradication. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:759–64.
44. Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacea: histopathologic study of 75 cases. Ann Dermatol Venereol 1988;115:801-6.
45. Murphy G. Ultraviolet light and rosacea. Cutis 2004; 74 (Suppl 3):13-6.
46. Manna V, Marks R, Holt P: Involvement of immune mechanisms in the pathogenesis of rosacea. Br J Dermatol 1982;107:203-8.
47. Su D, Drummond PD. Blushing propensity and psychological distress in people with rosacea. Clin Psychol Psychother 2012;19(6):488-95. DOI: 10.1002/cpp.763.
48. Sibenge S, Gawkrodger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and
the role of Demodex folliculorum. J Am Acad Dermatol 1992;26:590–3.
49. Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 2007;57(5):800-5.
50. Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. Arch Dermatol 2007;143:1369–71.
51. Takeda K, Kaisho T, Akira S, Toll-like receptors. Ann Rev Immunol 2003;21:335–76.
52. Meylan E, Tschopp Jr, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. Nature 2006;442:39–44.
53. Dorschner RA, Pestonjamasp VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus. J Invest Dermatol 2001;117:91–7.
54. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007;13:975–80.
55. De Y, Chen Q, Schmidt AP, Anderson GM, Wang JM,Wooters J, et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. J Exp Med 2000;192:1069–74.
56. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. J Clin Invest 2003;111:1665–72.
57. Gallo RL, Ono M, Povsic T, Page C, Eriksson E, KlagsbrunM, et al. Syndecans, cell surface heparan sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:11035–9.
58. Ekiz O, Balta I, Sen BB, Dikilitaş MC, Ozuguz P, Rifaioglu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. Cutan Ocul Toxicol. 2013 May 28. DOI: 10.3109/15569527.2013.797907.
59. Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. J Clin Invest 2007;117:803–11.
60. Bakar O, Yuksel ZDM, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. Clin Exp Dermatol 2007;32:197–200.
61. Peus D, Vasa RA, Beyerle A, Meves A, Krautmacher C, Pittelkow MR. UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1999;112:751–6.

How to cite this article:
Ekiz Ö, Balta İ. Acne Vulgaris and Acne Rosacea: An Update in Etiopathogenesis. J Clin Anal Med 2014;5(suppl 2): 226-30.