



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**AKNE VULGARİSTE TOPIKAL NİASİNAMİD, GALLİK ASİT, LAURİK ASİT
KOMBİNASYONUNUN, BENZOİL PEROKSİT, ERİTROMİSİN
KOMBİNASYONUNUN VE BENZOİL PEROKSİTİN ETKİNLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE KIYASLANMASI**

Dr. Ahmet KOZAN

UZMANLIK TEZİ

SIVAS

2019



T.C.

SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**AKNE VULGARİSTE TOPIKAL NİASİNAMİD, GALLİK ASİT, LAURİK ASİT
KOMBİNASYONUNUN, BENZOİL PEROKSİT, ERİTROMİSİN
KOMBİNASYONUNUN VE BENZOİL PEROKSİTİN ETKİNLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE KIYASLANMASI**

Dr. Ahmet KOZAN

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğretim Üyesi Rukiye GÜNER

TEZ DANIŞMANI

SIVAS

2019

ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza**Üye: Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK****Üye: Doç. Dr. Zennure TAKCI****Üye: Dr. Öğretim Rukiye GÜNER**

Bu tez .../.../..... tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İlhan ÇETİN**Tıp Fakültesi Dekanı**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte kurulunun 10.02.2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile yürürlüğe giren tez yazım kılavuzuna göre yazılmıştır.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sedat ÖZÇELİK ve Dr. Öğretim Üyesi Sibel BERKSOY HAYTA' ya,

Önerileri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayan, değerli hocam Prof. Dr. Melih AKYOL ve tez danışmanım olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Rukiye GÜNER' e,

Çalışmam süresince yardımlarını hiç esirgemeyen Arş. Görevlisi Esin OĞUZ ve Arş. Görevlisi Feyza DUMAN' a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm klinik çalışanlarına,

Her türlü desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve yetişmemde büyük emeği, fedakarlığı olan kıymetli aileme teşekkür ederim.

ÖZET

AKNE VULGARİSTE TOPIKAL NİASİNAMİD, GALLİK ASİT, LAURİK ASİT KOMBİNASYONUNUN, BENZOİL PEROKSİT, ERİTROMİSİN KOMBİNASYONUNUN VE BENZOİL PEROKSİTİN ETKİNLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE KIYASLANMASI

**AHMET KOZAN DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ, SİVAS, 2019**

Akne vulgaris insanları etkileyen ve doktorlar tarafından tedavi edilmeye çalışılan en yaygın cilt hastalıklarından biridir ve akne ciltte sebace foliküllerin en yoğun olduğu yüz, göğüsün üst kısmı ve sırt gibi bölgeleri etkileyen pilosebace ünitenin kronik bir hastalığıdır.

Akne patogenezi oldukça kompleks ve tartışmalı olup, tedavisinde birçok gelişmeye rağmen en iyi seçenek olarak çeşitli kombinasyon tedavilerine gerek duyulmaktadır ve mevcut tedavilerden antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi ve bazılarının yan etkilerinden dolayı alternatif akne tedavileri devreye girmiştir.

Çalışmamızda benzoil peroksit, benzoil peroksit ve eritromisin kombinasyonu ve niasinamid, laurik asit ve gallik asit kombinasyonun akne vulgaristeki etkinliklerini değerlendirip kıyaslamayı amaçladık.

Çalışmamız hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak yapıldı. Her bir grupta 30 hasta olmak üzere toplam 90 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların tedavi etkinlikleri 0, 2, 4 ve 8. Haftalarda dosyalarında kayıtlı olan Global Akne Derecelendirme Sistemi skorlarına ve lezyon sayımlarına göre değerlendirildi.

Her üç ilaç grubu da sekiz haftanın sonunda hem GADS skorunu($p= 0,000$) hem lezyon sayısını($p=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttı. Her üç ilaç grubunun bu azalmaları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise hem GADS skoru için($p= 0,573$) hem lezyon sayısı için($p= 0,450$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızın sonucunda her üç ilaç grubunun da akne vulgaris tedavisinde etkili olduğunu ve bu etkililikler açısından birbirinden farklı olmadığını tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, niasinamid, laurik asit, gallik asit, benzoil peroksit, eritromisin



ABSTRACT**RETROSPECTIVE EVALUATION AND COMPARISON OF TOPICAL NIASINAMIDE, GALLIC ACID, LAURIC ACID COMBINATION, BENZOIL PEROXIDE, ERYTHROMSIN COMBINATION AND BENZOIL PEROXIDE IN THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS****AHMET KOZAN, MEDICAL SPECIALITY THESIS IN DEPARTMENT OF****DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY, SIVAS, 2019**

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases that affects people and is being treated by doctors and acne is a chronic disease of the pilosebaceous unit, which affects areas such as the face of the skin, the upper part of the chest and the back, where the sebaceous follicles are most dense.

The pathogenesis of acne is highly complex and controversial and, despite many improvements in its treatment, various combination therapies are needed as the best option and alternative acne treatments was occurred due to the development of resistance to antibiotics from existing therapies and the side effects of some of them.

In this study, we aimed to evaluate and compare benzoyl peroxide, benzoyl peroxide and erythromycin combination and niacinamide, lauric acid and gallic acid combination the effects of in acne vulgaris.

Our study was performed retrospectively by scanning patient files. 30 patients were taken to each group and a total of 90 patients were included. The treatment efficacy of the patients was evaluated according to Global Acne Rating System scores and lesion counts, which were recorded at the 0, 2, 4 and 8th weeks.

All three drug groups significantly decreased both GADS score($p = 0,000$) and number of lesion ($p = 0,000$) at the end of 8 weeks. There was no statistically significant difference for both GADS scores($p = 0,573$) and number of lesions($p = 0,450$) when compared with each other.

As a result of our study, we found that all three groups of drugs were effective in the treatment of acne vulgaris and they were not different from each other in terms of these efficacy.

Key words: Acne vulgaris, niacinamide, lauric acid, gallic acid, benzoyl peroxide, erythromycin



İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akne Vulgaris.....	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etyopatogenez	2
2.3.1 Aşırı Sebum Üretimi.....	2
2.3.2. P. acnes' in Foliküler Kolonizasyonu	3
2.3.3. Anormal foliküler keratinizasyon	3
2.3.4. İnflamasyon	4
2.4. Akne Vulgarisi Etkileyen Diğer Faktörler	5
2.4.1. Diyet.....	5
2.4.2. Genetik.....	6
2.4.3. Hormonlar	6
2.4.4. Premenstrual Alevlenme.....	6
2.4.5. Hiperhidroz	7
2.4.6. İlaçlar	7
2.4.7 Sigara	7
2.4.8. Stres	7
2.4.9. Ultraviyole	8
2.4.10. Kozmetikler ve Nemlendiriciler	8
2.5. Klinik Özellikleri.....	8
2.6. Diğer Akne Tipleri	9
2.6.1. Akne Neonatorum.....	9
2.6.2 Akne Konglobata	9

2.6.3. Akne Fulminans	9
2.6.4. Akne Ekskoriye.....	9
2.6.5. Kozmetik Akne	9
2.6.6. Mesleki Akne	9
2.6.7. İlaça Bağlı Akne	10
2.6.8. Sendromal Akne	10
2.7. Akne Vulgarisin Klinik Şiddetinin Derecelendirilmesi	10
2.8. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı	11
2.9. Laboratuvar Bulguları	12
2.10. Akne Histopatolojisi.....	12
2.10. Akne Vulgariste Tedavi.....	13
2.10.1. Topikal Tedavi.....	13
2.10.2. Kombinasyon Tedavileri.....	18
2.10.3. Sistemik Tedavi	18
2.10.4. Fiziksel, Cerrahi ve Diğer Akne tedavileri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma grubu.....	26
3.2. Çalışma Yöntemi	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hastaların Genel ve Gruplarının Özellikleri.....	30
4.2. Hastaların Klinik değerlendirme Sonuçları	31
4.2.1. Global Akne Derecelendirme Sistemine(GADS) Göre Değerlendirme Sonuçları	31
4.2.2. Lezyon Sayımı Ve Fotoğraf Takibi İle Yapılan Derecelendirme(Hayashi Ve Ark.) (LS) Sonuçları.....	36
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ANOVA:	Varyans analizi
AR:	Androjen reseptör
Ark:	Arkadaşları
AQOL:	Akne Yaşam Kalite İndeksi
ASI:	Akne Şiddet İndeksi
Bkz:	Bakınız
BPO:	Benzoil peroksit
Bp + e:	Benzoil peroksit + eritromisin
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEAS:	Dehidroepiandrosteronsülfat
DHT:	Dihidrottestosteron
DLQI:	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
GADS:	Global Akne Derecelendirme Sistemi
GnRH:	Gonad hormonlarını salgılatan hormon
HAIR-AN:	Hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL:	İnterlökin
KAH:	Konjenital adrenal hiperplazi
Kg:	Kilogram

LH:	Lütein yapıcı hormon
LS:	Lezyon sayımı
MAP:	Mitojen aktive edilmiş kinaz
Mg:	Miligram
NF-κB:	Nükleer faktör kapa B
Nm:	Newton metre
Nlg:	Niasinamid, laurik asit, gallik asit
Ort \pm SS:	Ortalama \pm standart sapma
P:	İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi
P. acnes:	Propionibacterium acnes
PAPA:	Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum, akne
PCOS:	Polikistik over sendromu
PUVA:	Psoralen ve ultraviyole A
S. aerus:	Stafilokokus aerus
SAPHO:	Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis, osteit
S. epidermidis:	Stafilokokus epidermidis
UV:	Ultraviyole
UVA:	Ultraviyole A
μg:	Mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Akne patogenezi ve lezyon gelişimi.	5
Şekil 2.2. Komedonal akne tedavisi algoritması.....	23
Şekil 2.3. Papülopüstüler akne tedavisi algoritması	24
Şekil 2.4. Nodüler ve/veya konglobat akne tedavisi algoritması.....	25
Şekil 4.1. Gruplara göre GADS skorlarının değişimi.....	34
Şekil 4.2. Gruplara göre LS değişimleri	39



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Akne vulgariste kullanılan oral antibiyotikler ve günlük dozları	19
Tablo 3.1. Global akne derecelendirme sistemi(GADS).....	28
Tablo 3.2. Lezyon Sayımı ve Fotoğraf Takibi İle Yapılan Derecelendirme.....	28
Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Hasta gruplarının özellikleri.	31
Tablo 4.3. Hastaların cinsiyetlerine göre GADS değerlendirmeleri.	32
Tablo 4.4. Hasta gruplarının GADS skorlarının değerlendirilmesi.	34
Tablo 4.5. Gruplara göre 0,2,4 ve 8. haftalara geçişler sırasında GADS skorlarındaki azalmanın değerlendirilmesi.	35
Tablo 4.6. Grupların 1. ay sonundaki GADS skorunun azalmasının değerlendirilmesi	36
Tablo 4.7. Hastaların cinsiyetine göre LS değerlendirmeleri.	37
Tablo 4.8. Hasta gruplarının LS skorlarının değerlendirilmesi.	38
Tablo 4.9. Gruplara göre 0,2,4 ve 8. haftalara geçişler sırasında LS skorlarındaki azalmanın değerlendirilmesi	40
Tablo 4.10. Grupların 1. ay sonundaki LS skorunun azalmasının değerlendirilmesi	40

1. GİRİŞ

Akne vulgaris insanları etkileyen ve doktorlar tarafından tedavi edilmeye çalışılan en yaygın cilt hastalıklarından biridir(1). Akne pilosebase ünitenin kronik bir hastalığıdır. Hastaları etkileyen en yaygın akne tipi ise akne vulgaristir. Akne vulgariste komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, kistler görülebilir. Akne ciltte sebase foliküllerin en yoğun olduğu yüz, göğüsün üst kısmı ve sırt gibi bölgeleri etkiler(2).

Akne lezyonlarının patogenezinde rol alan dört primer faktör vardır: sebase glandlardan artmış sebum üretimi, Propionibacterium acnes'in (P.acnes) foliküllerde kolonizasyonu, keratinizasyondaki değişiklikler ve inflamatuvar mediatörlerin deriye salınmasıdır. Hücrel kültür çalışmaları ise sebase lipidlerin ve inflamatuvar mediatörlerin akne patogenezindeki rolü hakkında daha fazla bilgi elde edilmesini sağlamıştır(3).

Akne patogenezi oldukça kompleks ve tartışmalı olup, tedavisinde birçok gelişmeye rağmen en iyi seçenek olarak çeşitli kombinasyon tedavilerine gerek duyulmaktadır(4). Son zamanlarda akne tedavisi için benzoil peroksit, antibiyotikler, retinoidler vb. içeren topikal formülasyonlar tedavinin temel dayanağı olacak şekilde yeni terapötik modeller ve çeşitli kombinasyonlar geliştirilmiştir(5). Mevcut tedavilerden antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi ve bazılarının yan etkilerinden dolayı alternatif akne tedavileri devreye girmiştir(6).

Bu çalışmada; daha önceden hastalarımıza tedavi amaçlı vermiş olduğumuz rutinde alternatif tedavi olarak kullanılmaya başlanılan ve preparatı mevcut olan niasinamid(anti-inflamatuvar, sebum üretimini azaltıcı etkisi bulunmakta), laurik asit(P.acnesi hedef alır)(7), gallik asit(antioksidan ve sitotoksik etkiye sahip)(8) kombinasyonu içeren krem ve rutinde daha önceden kullanımları mevcut olan tedavi amaçlı hastalarımıza önceden verilen %5 benzoil peroksit(BPO)(P. acnese karşı bakterisidal etkinlik gösterir)(4), %3 eritromisin(akne tedavisinde kullanılan makrolid grubu antibiyotik)(9) kombinasyonu içeren jel ve %5'lik benzoil peroksit içeren jel tedavilerinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve kıyaslanması amaçlandı

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgaris daha çok adölesan dönemde ortaya çıkan, erişkin dönemde de sıklıkla devam eden, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup özellikle kozmetik görünümün asıl yeri olan yüzü etkilemektedir(10).

2.2. Epidemiyoloji

Akne vulgarisin kadınlarda başlangıç yaşı ortalama $12,1 \pm 1,5$ erkeklerde $12,8 \pm 1,7$ 'dir(11). 12-25 yaş arası kişilerin % 85' i etkilenir(12). Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir. Ancak kadınlarda, erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır(13). Akne erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir(14). Görülme sıklığı yaşla beraber artmakta ve kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Hastaların çoğunda bu dönemden sonra akne insidansı düşmektedir(13). Postadölesan akne, özellikle 25 yaşından sonra görülen akne türü olarak tanımlanmaktadır ve 25-34 yaş arasında %8-10 ve 35-44 yaş arasında %3-5 sıklıkla görüldüğü belirtilmektedir(15).

2.3. Etyopatogenez

Akne lezyonlarının patogenezinde rol alan, kompleks ve karmaşık bir şekilde kendi aralarında etkileşime giren dört primer faktör vardır: sebace glandlardan artmış sebum üretimi, Propionibacterium acnes'in(P.acnes) foliküllerde kolonizasyonu, keratinizasyondaki değişiklikler ve inflamatuvar mediatörlerin deriye salınmasıdır(3).

2.3.1 Aşırı Sebum Üretimi

Akne ciltte sebace foliküllerin en yoğun olduğu yüz, göğüsün üst kısmı ve sırt gibi bölgeleri etkiler(2).

Akneli hastalarda sebace foliküllerin genişliği, sebace bezlerdeki lobüllerin sayısı ve sebum üretimi artmıştır. Artmış sebum üretimi; hedef organ olan pilosebace ünitenin artmış cevabına, androjen fazlalığına veya her ikisine bağlıdır. Lezyonların asimetric dağılımı, tüm sebace foliküllerin etkilenmemesi, durumun androjen seviyesinden ziyade hedef organın aşırı cevabından kaynaklandığını düşündürmektedir(16).

Sebase bezlerin fonksiyonlarının hormonal kontrolü karmaşıktır. Sebotropik majör hormonlar androjenlerdir ve sebase bez aktivitesini düzenlerler. En önemli androjen olan testosteron 5 α - redüktaz tip 1 enzimiyle dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür ve akneli hastaların sebase bezlerinde 5 α - redüktaz seviyelerinde artış vardır. Ayrıca sebase bezlerde androjen resptör sayılarında da artış gösterilmiştir(17).

Sebumun komedojenik özelliğe sahip olduğu ve inflamasyona yol açtığı bilinmektedir(18). Sebum içerisindeki lipitlerin dengesinin bozulması foliküler keratinositlerde hiperproliferasiyona ve farklılaşmaya yol açar. Böylece, folikül obstrüksiyonu sonucu akne vulgarisin prekürsör lezyonu olan mikrokomedon oluşur(19,20,21).

2.3.2. P. acnes' in Foliküler Kolonizasyonu

P. acnes, gram (+), anaerob/mikroaerobik bir mikroorganizmadır ve lipitten zengin mikrokomedonlardaki sebase foliküllerde kolonize olur(22). P. acnes enfeksiyöz olmamakla birlikte akne patogenezinde rol oynamaktadır. Hastalığın sebebi değildir fakat; inflamatuvar süreci başlatan en önemli etkidir(16).

P. acnes ürettiği selüler lipaz ile sebum trigliseritlerini gliserole ve serbest yağ asitlerine hidroliz eder. Gliserol bir büyüme substratı olarak görev alırken; serbest yağ asitleri, komedon oluşumuna katkı da bulunurlar ve inflamasyonu indüklerler. P. acnes' in keratinositlerdeki kemokin üretimini ve antimikrobiyal peptit oluşumunu düzenlediği ve böylece enfeksiyon sahasına inflamatuvar hücrelerin toplanmasına katkıda bulunduğu düşünülmekte olup, ayrıca P. acnesin kendisi bir dizi kemotaktik faktör, proinflamatuvar madde ve enzimatik faktörler üreterek aknenin inflamatuvar fazını başlatır(16,22).

2.3.3. Anormal foliküler keratinizasyon

Normal bir folikülde keratinositler lümene tek tek hücreler halinde dökülür ve sonra atılır. Aknede ise keratinositler prolifer olmuştur ve monofilamanlarla paketlenmiş yoğun yağ damlacıkları şeklindedir(16). Aknenin patogenezindeki ilk basamak anormal folliküler farklılaşma ve artmış duktal kornifikasyon sonucu meydana gelen mikrokomedon oluşumudur(23).

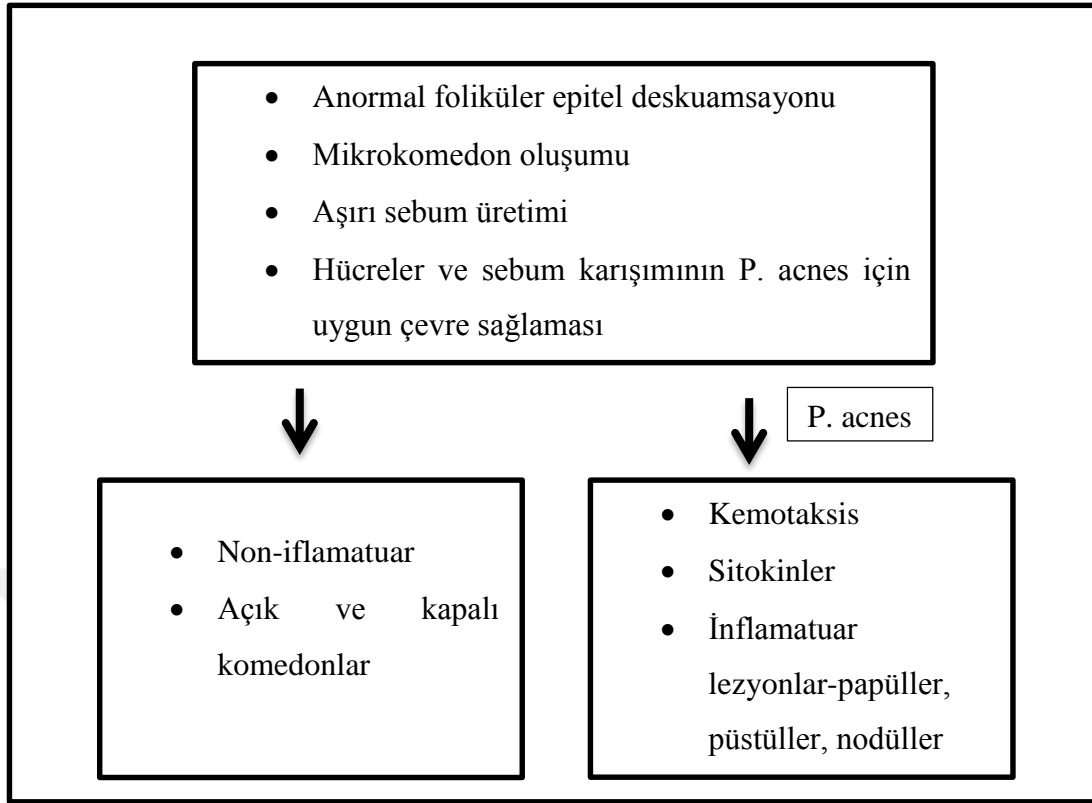
Akne vulgarisli hastaların sebumlarındaki artmış serbest yağ asitleri, skualen, skualen oksit ve buna karşılık rölaf linoleik asit eksikliği epitel farklılaşmasını engellemekte, sebace foliküllerdeki hücrelerin adezyonuna ve hiperkornifikasyona yol açmaktadır(18,24,25). Ayrıca keratinosit hiperproliferasyonunun androjen stimülasyonu, artmış interlökin-1 alfa (IL-1 α) aktivitesi ve P. acnes ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hücrelerin sayısındaki ve yapışkanlığındaki artış foliküler kanalda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanır ve tıkaçın gerisinde biriken keratin ve sebum kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna neden olur(26).

2.3.4. İnflamasyon

Aknenin patogenezinde yer alan inflamasyonun başlatılması ve devamında rol oynayan mekanizmalar 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 lipitleri ve nöropeptitler gibi hedef reseptörler de inflamasyonda rol almaktadır(23).

Akne vulgariste görülen inflamasyon erken ve geç dönem olmak üzere iki dönemden oluşur. Erken dönemde, ilk perivasküler alanda, daha sonra da periduktal ve duktal alanda nötrofilik infiltrasyon, geç dönemde ise lenfosit ağırlıklı infiltrasyonda artış olduğu saptanmıştır(27). İnflamatuvar yanıtın tipi klinikte görülen lezyon tipinin belirleyicisidir. Eğer nötrofiller baskınsa süpüratif bir püstül oluşur. Lenfositler ve yabancı cisim benzeri dev hücrelerin gelişile inflame papül, nodül ve kistler oluşur(26).

Akne lezyonu çıplak gözle görülemeyen mikrokomedon olarak başlar. Komodojenesis, korneositlerin anormal deskuamasyonla sebace folikülde birikmesiyle görülür. Zamanla folikül, yağ, bakteri ve hücre artıkları ile dolar. Açık ve kapalı komedonlar belirginleşir. Propionobacterium acnes kolonizasyonu da olursa inflamatuvar lezyon belirir(16). Akne patogenezini ve lezyon gelişimi Şekil 1.' de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Akne patogenezi ve lezyon gelişimi(20).

2.4. Akne Vulgarisi Etkileyen Diğer Faktörler

2.4.1. Diyet

Akne etyopatogenezinde diyetin rolüne ilişkin tartışmalar çok uzun süredir bulunmaktadır(26). Önceleri yiyecek çeşitleri ve alınan kalori miktarı ile akne şiddeti arasında bir ilişki gösterilememiştir ancak, son yıllarda akne ve diyet arasındaki ilişki ağırlık kazanmaktadır. Süt ürünlerinin 5α- redüktaz, steroid hormonları ve DHT' nin diğer steroid prekürsörlerini içerdikleri ve böylelikle sebace bez fonksiyonlarını etkilediklerine dair kanıtlar bulunmaktadır(23,28). Yüksek glisemik indekse sahip gıdalar kronik hiperinsülinemiye neden olarak DHT seviyesinde IGF-1 aracılı yükselmeye neden olmaktadır(26).

A vitamini, yağ asitleri, çinko, antioksidan ve diyet lifleri gibi gıdalarla akne arasındaki ilişki için insan verileri az olan çalışmalar mevcut olup, bu durum açığa kavuşturulmaya devam etmektedir(29).

2.4.2. Genetik

Genetik etkiler bireyin komedojenlere duyarlılığının yanı sıra hastalığın seyir ve ciddiyetini belirleyebilir(17).

Akne vulgariste genetik yatkınlık ve tek yumurta ikizleri arasında yüksek bir birliktelik oranı mevcuttur. Herediter mekanizmalar hakkında bilinenler az olmakla beraber birçok genin akne lezyonlarına yatkınlığa sebep olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında adrenal bezlerden androjen yapımını sağlayan 21 hidroksilaz ve sitokrom P 450 genleri yer almaktadır. Ailede akne hikayesi olan bireylerde akne gelişme riskinin 2,3 – 4,69 kat arttığı bildirilmiştir(22).

2.4.3. Hormonlar

Hormonlar akne gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Testosteron, DHT gibi androjenler, adrenal öncü dehidroepiandrosteron sülfat, östrojenler, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) tümü akne gelişiminde katkıda bulunabilir(30).

Sebase bezler androjenler başta olmak üzere hormonal denetim altındadır. Sebase bezin bazal tabaka hücrelerinde bulunan androjen reseptörleri testosteron ve DHT gibi kuvvetli etkili androjenlere cevap vermektedirler(23).

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(23).

Büyüme hormonu etkilerini esasen IGF üzerinden göstermekle beraber insan derisinde direkt kendisi etki göstermektedir. IGF-1 serum seviyeleri, akne lezyonu olan erişkin erkek ve kadınlarda artmış olarak gözlenmiştir(22).

2.4.4. Premenstrual Alevlenme

Kadınların çoğu menstrual dönemlerinde akne lezyonlarında alevlenme olduğuna dair düşünceye sahiptirler. Yapılan bir çalışmada kadınların %27'sinde akne lezyonlarında premenstrual dönemde alevlenme olduğu saptanmıştır. Menstrual siklus ile deri fizyolojisi arasındaki ilişki net değildir; ancak yapılan çalışmalarda

menstrual dönemde sebum üretiminde azalma olduğu görülmüştür. Bu yüzden akne lezyonlarında görülen alevlenmenin, premenstrual dönemde oluşan cilt ödeminin sebumun deri yüzeyine salınımını engellemesine bağlı gerçekleştiği ileri sürülmüştür(31).

2.4.5. Hiperhidroz

Akne vulgarisli hastalarının %15'i terleme ile hastalığın şiddetlendiğini bildirmektedir. Terleme, sıcak ve nemli ortam foliküler tıkaca yol açarak akne lezyonlarını arttırabilmektedir(26).

2.4.6. İlaçlar

Akne ve akne benzeri döküntüler bir takım ilaçların yan etkisi olarak görülebilirler. 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(22,31).

İlaçlara bağlı gelişen foliküler epitel hasarı inflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır(31).

2.4.7 Sigara

Sigara içmek akne prevelansı ve akne kliniğinin ciddiyeti için önemli bir faktördür(32). Bazı çalışmalarda sigara içenlerde aknenin az görüldüğü gösterilirken bazı çalışmalarda ise aknenin sık görüldüğü gösterilmiştir(33).

2.4.8. Stres

Akne vulgarisli hastalar stresli dönemlerinde akne gelişiminden yakınırlar(26). Stres akne lezyonlarının artmasını tetikleyici faktör olarak bilinmektedir ve bu görüş retrospektif çalışmalarla desteklenmiştir(22).

Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır; artan CRH seviyelerinin lipit sentezi ve steroidogenezi uyararak akne oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebase bezlerin proliferasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir(31).

2.4.9. Ultraviyole

Ultraviyole(UV) sebumun komedon oluşturma özelliğini artırabilmektedir ve akne lezyonlarını şiddetlendirme açısından suni UV' nin doğal radyasyon ve PUVA' ya göre daha etkili olduğu dűřünölmektedir(26,31).

2.4.10. Kozmetikler ve Nemlendiriciler

Akne venata ya da akne kozmetika eksojen faktörelere yani kozmetiklerin indüklediği bir akne tipidir. İzopropil miristat, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol ve oleik asit gibi yağlı ya da oklüziv özellik gösteren kozmetikler, ayrıca halojenli hidrokarbonlar komedojenik etki gösterebilmektedir. Benzer lezyonlar pomat veya sa jöleleri ile temas sonrası da ortaya çıkabilmektedir(26,34).

2.5. Klinik Özellikleri

Akne ciltte sebace foliküllerin en yoğun olduğu yüz, göğüsün üst kısmı ve sırt gibi bölgeleri etkiler(2).

Akne vulgariste lezyonlar non-inflamatuar olarak açık ve kapalı komedonlar ile inflamatuvar olarak papüller, püstüller, nodüller ve kistler şeklinde görölebilir(35). Non-inflamatuar lezyon olan açık ve kapalı komedonlar mikrokomedon olarak başlarlar ve diğer akne lezyonlarına doğru ilerlerler(17). Açık komedonlar, melanin depolanması ve lipit oksidasyonundan dolayı siyah renkli iken kapalı komedonlar deri rengine papüllerdir(36). İnflamatuar lezyonlar ise papüllerden oluşur. Püstüller yüzeyinde beyaz irin görünümlü papüllerdir. Bu lezyonlar genişleyip, sertleşip, endüre olunca nodül olarak adlandırılırlar. Kistler ise fluktuasyon belirgin olan benzer bir lezyon türüdür(17). Akne vulgarisin non-inflamatuar ve inflamatuvar lezyonları eritem, pigmentasyon ve skar bırakarak iyileşebilirler(37).

Akne kliniği ile ruhsal durum arasındaki ilişki ise uzun süredir araştırılmaktadır. Emosyonel stres akneyi alevlendirebildiği gibi, hastalar aknenin sonucu olarak da psikolojik ve psikiyatrik sorunlar yaşayabilmektedir(10).

2.6. Diğer Akne Tipleri

2.6.1. Akne Neonatorum

Yeni doğanda anneden geçen hormonların etkisiyle oluşan akne benzeri papül ve püstüller şeklinde görülebilir. Adapalen veya salisilik asitli kremlerle hafif soyucu tedaviler akne neonatorum tedavisi için yeterlidir(38).

2.6.2 Akne Konglobata

Akne konglobata komedonlar, nodüler kistler, abseler ve sinüs traktlarıyla karakterize şiddetli kronik bir inflamatuvar akne çeşididir. Yaşam kalitesini etkileyecek derecede skarlara neden olabilir. Akne konglobata ayrıca foliküler oklüzyon tetradının bir parçasıdır. Klasik anti-akne tedavilerine dirençlidir(39).

2.6.3. Akne Fulminans

“ Akut febril ülseratif akne” olarak da bilinen, ateş, halsizlik, poliartralji, miyalji, osteolitik kemik lezyonları ve hepatosplenomegali gibi sistemik bulguların eşlik ettiği en şiddetli akne formudur(36,40).

2.6.4. Akne Ekskoriye

Akne ekskoriye, nörotik ekskoriyasyonun bir tipi olarak düşünülmektedir. Hastalar çıkan lezyonları çizer ve koparır ki; bu hastalıkta koparılan lezyonlar aknedir. Sıklıkla, hafif akne şiddetli ekskoriyasyonlarla beraberdir. Lezyonlar o kadar derin hale gelebilir ki, skatris oluşabilir. Akne ekskoriye en sık olarak genç kadınlarda görülür, bundan dolayı “acne excoriee des jeunes filles” tanımı kullanılır(41).

2.6.5. Kozmetik Akne

Kozmetik akne en sık 20-40 yaş arası kadınlarda görülen komedojenik maddeler içeren kozmetik ürünlerin kullanılmasıyla ortaya çıkar. Dirençli, düşük dereceli kapalı komedonlarla karakterizedir ve etken madde kullanımı terk edilince yavaş şekilde geriler(42).

2.6.6. Mesleki Akne

Mesleki dermatozlar arasında sık görülen hastalıklardan birisi aknedir. Endüstriyel çözünür olmayan yağlar, kömür katranı deriveleri, klor gibi halojen

kimyasallarla veya petrol kaynaklı yağlarla temas mesleki aknenin en önemli nedenleridir. İçlerinde en sık klorlu halojenlerle temasa bağlı olarak klor aknesi görülmektedir(43).

2.6.7. İlaça Bağlı Akne

Eskiden günümüze pek çok ilacın akneiform erüpsiyona neden olduğu bilinmektedir. Önceden akne vulgaris öyküsü olmayan bir kişide aniden akne benzeri lezyonların ortaya çıkması, komedonların olmaması, lezyonların monomorfik inflamatuvar özellikte olması, seboreik alanlar dışında da (kollar, bel, genital gibi) lokalize olması, klasik akne tedavilerine yanıt alınamaması ve şüpheli ilacın kesilmesi ile klinik düzelme görülmesi ilaca bağlı akneiform erüpsiyon tanısını desteklemektedir(44,45).

Androjenler, kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler, lityum, azotiopürin, siklosporin, isoniazid, rifampin, B1,6,12 vitaminleri akneiform erüpsiyon yapabilecek bazı ilaçlardır(44).

2.6.8. Sendromal Akne

Akne en sık görülen cilt hastalıklarından biriyken aynı zamanda bazı sistemik hastalıkların ya da sendromların bir komponenti olabilir. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), polikistik over sendromu (PCOS), hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans (HAIR-AN) sendromu, Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteit (SAPHO) sendromu, piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum, akne (PAPA) sendromu bu hastalıklardan bazılarıdır(46).

2.7. Akne Vulgarisin Klinik Şiddetinin Derecelendirilmesi

Aknenin şiddetinin derecelendirilmesi bilimsel araştırmalarda; tedaviye yanıtın belirlenmesi ve hasta takibinde önemli bir rol oynar. Akne şiddetinin derecelendirilmesi için bazı skollama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemler temel olarak lezyon miktarını belirleme, klinik özellikleri değerlendirme ve fotoğraf ile takipleri içermektedir(47).

Akne vulgarisin klinik şiddetinin belirlenmesi için kullanılan çok sayıda skollama sistemi bulunmaktadır. İlk olarak 1950' li yıllarda kullanılan skollama sisteminde akne, evre 1 (basit non-inflamatuvar akne), evre 2 (komedon, ve az sayıda

püstüller), evre 3 (büyük inflamatuvar papüller, püstüller ve az sayıda kistler) ve evre 4 (çok şiddetli kistik akne) olacak şekilde derecelendirilmiştir. Plewig ve Kligman sisteminde, yüzün sağ yanında baskın lezyonun tipi (inflamatuvar, komedonal) ve sayısına göre akne papüler, komedonal ve konglobata olmak üzere lezyonlara göre sınıflandırılmaktadır. Amerikan Dermatoloji Akademisi sınıflamasında ise sadece inflamatuvar lezyonlar sayılarak hastalık orta, hafif ve şiddetli olarak tanımlanmaktadır. 1997'de Doshi ve ark. lezyon sayımının zor ve zaman alıcı olması, daha önce önerilen yöntemlerin bir kısmının sadece yüzdeki lezyonları esas alması ve Amerikan Dermatoloji Derneği'nin önerdiği yöntemde sadece inflamatuvar lezyonların değerlendirilmesi gerekçeleriyle Global Akne Derecelendirme Sistemi'ni (global acne grading system)(GADS) önermişlerdir. GADS'da yüz (alın, çene, sağ ve sol yanak), gövde ve sırtın üst kısmı olmak üzere 6 anatomik bölge ve her anatomik bölge için kabaca yüzey alanı, dağılım ve pilosebace ünitenin yoğunluğunu kapsayan bir faktör belirlenmiştir. Derecelendirmede komedon, papül, püstül ve nodül esas alınır. Bir ve birden fazla lezyon için aynı şiddet kullanılır. Eğer bir anatomik bölgede hem papül hem de nodül varsa nodül şiddet skoru esas alınır. Her anatomik bölge için lokal skorlar hesaplandıktan sonra bu lokal skorlar toplanıp global skor elde edilir. Bunlar dışında fotoğraflama yönteminin kullanıldığı bazı skorlama sistemleri de bulunmaktadır. Cunnliffe skoru (Leeds tekniği) foto nümerik bir sınıflama yöntemidir. Standart bir fotoğraf makinesi ile çekilen görüntüde aknenin hafif ile çok şiddetli arasında sınıflamasına dayanır. Cook fotoğraflık yöntemi (Modifiye Cook metodu) skorları 0 ile 8 arasında değişen ölçekli bir skorlama sistemidir(47,48).

Bu kadar geçen zamana ve yöneme rağmen tüm dünyada kabul edilmiş bir yöntem halen bulunmamaktadır. Birçok ülke tüm bu sistemlerden birine daha ağırlık vermektedir. Ülkemiz araştırmacılarının akne ile ilgili çalışmalarda hangi yöntemleri tercih ettiği incelenecek olursa, en çok kullanılan yöntem GADS' tır(47).

2.8. Akne Vulgariste Ayırıcı Tanı

Birçok deri hastalığı aknevulgarisi taklit edebilir. Bunlardan bazıları epidermal kistler veya derin milia, multipl osteoma, multipl küçük adneksiyal neoplazmalar, folikülitler, pilar keratoz, siğillerdir(49). Akne vulgarisin daha sık

karıştığı hastalıklar ise rozasea, perioral dermatit, pilar keratoz ve folikülitir. Bu hastalıklardan ayrımında ise akne vulgariste komedon olması anahtar rol oynar. Rozaseada komedon yoktur, eritem, telenjektazi bulunurken genelde yaşlı erişkinlerde görülür. Perioral dermatitte monomorfik papüler erüpsiyon ağız çevresinde oluşur ve vermilyon sınır korunur, bazen de göz etrafını tutabilir. Pilar keratoz ise genellikle üst kolların arka kısmını etkiler. Folikülitler sıklıkla erkeklerde görülür ve uzun süreli antibiyotik tedavinin komplikasyonu olarak karşımıza çıkar(50).

2.9. Laboratuvar Bulguları

Akneli hastalarda laboratuvar testleri genellikle herhangi bir hiperandrojenizm düşünüldüğünde devreye girer. Özellikle kadınlarda dirençli aknelerde adrenal veya over kaynaklı bozukluklar açısından menstürasyon, hirsutizm gibi durumlar sorgulanmalıdır(51).

İnflamatuvar lezyonların belirgin olduğu durumlarda bazen lökositoz, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, proteinüri ve dolaşan immün kompleksler görülebilir(14). Ayrıca anaerobik kültürde çoğunlukla P. acnes daha az olarak da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilmektedir(52).

2.10. Akne Histopatolojisi

Akne vulgarisin temel bileşenleri komedonlar, inflamatuvar lezyonlar ve skardır. Komedon, sebase folikülün lümeninde keratinize hücrelerden oluşan bir tıkaçtır(53,54,55). İki tip komedon vardır; küçük bir ağza sahip olan kapalı komedon ve bunun tersine geniş ağza sahip olan açık komedondur(54). Kapalı komedonda, lümen içerisinde birkaç adet kıl ve atrofik sebase asinus vardır; oysa açık komedonda lümeninde çok sayıda kıl vardır ve sebase asinus atrofiktir veya yoktur. Komedonların rüptüre olması halinde; inflamasyon ve dermal skar oluşumunun sonucu olarak şekli bozulmuş sekonder komedonlar oluşabilir(53,54). Özellikle komedonun boyun kısmında epidermal kistler oluşabilir. Komedondan farkı genellikle daha büyük boyutlardadır, sebase ve pilar ünitesi eksiktir(54).

Komedonlar klinik olarak uzun süre takip edilebilir ve herhangi bir anda inflamasyona uğrayabilirler. Konvansiyonel olarak mikrokomedonlar veya

komedonlar içerisinde nötrofillerin birikimine, ardından da folikül rüptürü ve dermiste püstül oluşması durmuna inflamatuvar lezyonlar denir. İlk aşamada lenfositlerin spongiozla folikül epitelinin duvarına infiltre olduğu görülür. Bu durumu sonra nötrofillerin folikül içinde birikmesi izler sonrasında ise folikül distansiyonu ve ardından da folikül rüptürü oluşur. Rüptür bölgesinde granüler tabakanın lokalize bir kaybı olabilir. Bu da bu bölgede keratinizasyona bağlı bir kusur olduğunu düşündürmektedir(56).

Akne vulgariste skar; lokalize dermal fibrozis veya hipertrofik skar şeklinde olabilir. Atrofik çukurlar yaygındır(54).

2.10. Akne Vulgariste Tedavi

Akne patogenezinde rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılması tedavi açısından önemlidir(16). Akne vulgariste tedavi hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık şiddeti, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, daha önce uygulanmış tedavilere cevap, skar ve pigmentasyon varlığı göz önüne alınarak planlanmalıdır(57).

Akne vulgarisin tedavisinde topikal, sistemik ajanların kullanımı, kombine tedavi, fiziksel ve cerrahi seçenekleri mevcuttur(58).

2.10.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavide tercih edilebilecek birçok etken madde bulunmaktadır. Akne tedavisinde etken madde kadar kullanılan ilacın formu da (krem, jel, solüsyon ya da losyon) önemlidir. Kremeler hassas ve kuru cildi olanlar için uygundur. Yaşlı cildi olan hastalar kremden rahatsız olabilirler ve kurutucu özelliği olan jelleri daha rahat kullanabilirler. Losyonlar herhangi bir deri tipinde kullanılabilir(58).

A) Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler akne tedavisinde 1962' den beri kullanılmaktadır. Topikal retinoidler prekürsör lezyon olan mikrokomedonların oluşmasını inhibe eder, komedonların sayısını azaltır, anti-inflamatuvar etki gösterir, foliküler epitelin anormal deskuamasyonunu önler, diğer ilaçların penetrasyonunu kolaylaştırır. Esas etkisi mikrokomedonları azaltarak yeni lezyon gelişimini önlemektir(16). Topikal retinoidler komedogenezini hedef aldıklarından hem inflamatuvar hemde non-inflamatuvar

aknelerde birinci basamak tedavi olarak tavsiye edilir(59). Akne de kullanılan birçok retinoid tipi vardır: Tretinoin, adapalen, tazaroten, izotretinoin, motretinid, retinaldehit ve retinoil beta glukuronid(16).

Tretinoin: Üzerinde çalışılan ilk topikal retinoid olup, en etkin topikal komedolitik ajandır(58)(60). İritan etkisi nedeniyle küçük miktarda bir test dozu uygulanmalıdır. Tretinoin gebelikte kullanımı açısından C sınıfındadır. Fotoirritan etkisi olduğundan güneşten koruyucu krem kullanımına ihtiyaç olabilir. Klinik iyileşme için 3-4 aylık kullanım gerekebilir(58).

Adapalen: Retinoid aktivitesi gösteren sentetik bir naftoik asit türevidir. Anti-İnflamatuar etkisi lipooksijenaz ve arşidonik asidin oksidatif metabolizmasının inhibisyonundan kaynaklanmaktadır(59). Tretinoine göre daha az iritasyon yapar ve daha tolere edilebilir(16,58).

Tazaroten: Sentetik bir retinoid olan bir ön ilaçtır ve deride aktif formu olan tazarotenik aside dönüşür, güçlü bir komedolitik bir ajandır. Avrupa' da psoriasis Amerika' da psoriasis ve akne için onay almıştır ve diğer topikal ajanlar kadar etkilidir(16,59,61).

İzotretinoin: Akne lezyonlarının temizlenmesinde tretinoin ile benzer etkinliğe sahiptir fakat daha az iritasyon yapar ve topikal formunun etkileri oral formunun etkileri birbirinden farklıdır(16,60).

Motretinid: İkinci nesil monoaromatik bir retinoidtir, etki olarak tretinoine göre zayıftır fakat daha az iritasyon yapar(60).

Retinaldehit: Keratinositlerdeki doğal A vitamini metabolizmasında anahtar bir ara molekül olan retinaldehit, komedolitik etki gösterir(16,62).

Retinoil beta glukuronid: Retinol ve retinoik asit, beta glukuronid ve retinoil beta glukuronide metabolize olur. Akne tedavisinde kullanılan retinoil beta glukuronid aynı zamanda iyi tolere edilir(16).

B) Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler folikül içinde birikerek, anti-inflamatuar mekanizmalar aracılığıyla ve antibakteriyel yolla etkilerini meydana getirmektedirler ve hafif akne tedavisinde endikelerdir(60,63).

Topikal antibiyotikler diğer topikal tedavilere göre daha az iritasyona sebep olurlar. Oral antibiyotiklere göre daha yavaş ve daha az etkilidirler. Etkisi yavaş

olduğundan ve bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tek başlarına kullanılması önerilmez(16).

Eritromisin: Makrolid grubu antibiyotik olup, akne tedavisinde en çok kullanılan topikal tedavilerden biridir. Eritromisin inflamatuvar akne lezyonların çözümünü olumlu etkiler fakat bunu yalnızca *P. acnes* yoğunluğunu azaltarak değil aynı zamanda nötrofil kemotaktik faktörlerin ve reaktif oksijen türlerinin üretimini direkt inhibe ederek de yapar(9).

% 1, % 2 solüsyon, % 2 krem, % 2 ve % 4 jel şeklinde bulunmaktadır. Tedavi sırasında dirençli *P. acnes* suşlarının ortaya çıkabilir ve tolere edilemeyen gastrointestinal yan etkileri gelişebilir. Benzoil peroksit, tretinoin veya çinko ile kombine edilmiş şekilde de bulunmaktadır ki bu kombinasyonlar *P. acnes* direnci riskini de azaltır. Gebelikte kullanılabilir ve yemeklerle birlikte alınmalıdır(16,58).

Klindamisin: *P. acnes*' e karşı bakterisidal etkilidir. *P. acnes* inhibisyonu nedeniyle ciltteki yağ asidi seviyeleri azalır. Topikal uygulanan klindamisin fosfat büyük ölçüde açık komedonlara penetre olur ve onları steril komedon haline dönüştürür(59).

Nadifloksasin: Nadifloksasin göreceli olarak daha yeni kullanılmaya başlanılan, aerob Gram (+), Gram (-) ve *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) dahil olmak üzere anaerob bakterilere karşı bakterisidal etkinlik gösteren geniş spektrumlu sentetik bir florokinolondur. Bakterisidal etkinliğinin yanı sıra anti-inflamatuvar etkisi tanımlanmıştır(64).

Tetrasiklin: Tetrasiklin geniş spektrumlu polietilen bir antibiyotiktir. Aminoasil-tRNA' yı bağlayarak prokaryotik 30S ribozomu inhibe eder. Akne ve rozasea tedavisinde topikal olarak kullanılabilir. Fakat ışığa duyarlılığı arttırdığı için pek tavsiye edilmez(65).

C) Diğer Topikal Tedaviler

Benzoil Peroksit (BPO) : Akne tedavisinde 1950' lilerden beri kullanılır(58). BPO *P. acnes*e karşı yaygın bakterisidal etki gösteren bir ajandır. Antibakteriyel, anti-inflamatuvar, keratolitik ve yara iyileştirici özellikleri bulunmaktadır. BPO deriye

geçtikten sonra sistin ile benzoik aside metabolize olur bu ürünler serbest oksijen radikallerini yüksek reaktif oksijenlere çevirir ve bu yüksek reaktif oksijenler ise bakteri hücre zarındaki proteinleri okside edip hücre ölümüne yol açar(4).

Tolere edilebilirliği ve etkinliği uygun olduğu için akne tedavisinde yaygın kullanılır. Kullanımını kısıtlayan etkileri konsantrasyona bağlı ortaya çıkan irritasyon, kuruluk ve kıyafetleri boyamasıdır. İlk kullanımda test etmek amacıyla bir miktar ilacın antekübital bölgeye uygulanması önerilir. Çeşitli dozları bulunmasına rağmen etkisinin doza bağlı olduğuna dair çok az kanıt vardır. P. acnes direncini engellemek için topikal ya da oral antibiyotik tedavilerinin yanına eklenebilir(4,16,58,60).

Azelaik Asit: Azeleik asit, doğal olarak bulunan bir dikarboksilik asittir. Aerobik ve anaerobik bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterir, keratinizasyonu inhibe eder, anti-inflamatuar etkisi vardır. Aknenin hem inflamatuvar hem de non-inflamatuar lezyonlarına etkilidir(16).

Salisilik Asit: Komedolitik ve keratolitik özellikleri olan bir beta-hidroksi asittir. Foliküllerden emilir ve çözüldüğü zaman üst tabakadaki ölü cilt hücrelerin dökülmesini teşvik eder böylece gözeneklerin tıkalı olmasını önler. Bir diğer ifadeyle folikül epitelininin deskuamasyonunu artırarak komedon oluşumunu engeller. Komedonlu akne BPO kadar etkilidir(58,66).

Pikolinik Asit: Piklonik asidin insan vücudunda çinko, demir, krom gibi metal iyonlarıyla şelasyon yaparak etki gösterdiği düşünülüyor. Antiviral, antibakteriyel ve immünomodülatör özelliği bulunan piklonik asit akne tedavisinde topikal olarak kullanılıyor(67).

Niasinamid (Nikotinamid): Niasinamid suda eriyen B3 vitamindir. Stabil bir üründür. Niasin' in fizyolojik aktif formudur. Akne vulgaris tedavisinde kullanımı sebum yapımını baskılamasına ve anti-inflamatuar özelliklerine dayanmaktadır. Draelos ve ark. çalışmasında Japon hastalarda %2 niasinamid içeren preparat uygulanan çalışma grubunda, plasebo uygulanan gruba göre ikinci ve dördüncü haftalarda sebum ekskresyon hızında düşme saptanmıştır. Niasinamid' in

epidermal bariyer fonksiyonu üzerine stabilizatör etkisi vardır. Transepidermal su kaybını azaltmakta ve stratum korneumda nemlendirici etki göstermektedir(68).

Sebum üretimini azaltıcı ve deskuamasyonu artırıcı özelliği bulunan ayrıca anti-inflamatuar bir ajan olan niasinamid bir başına veya kombine akne tedavisinde, dermokozmetik olarak akne tedavisinde kullanılabilir(7).

Dapson: Dapson anti-inflamatuar ve antimikrobiyal özelliği bulunan bir sülfondur. Propionibacteri düzeyini veya onun faaliyetlerini indirekt olarak azaltır ve bu yüzden akne tedavisinde alternatif olarak kullanılabilir(69).

Laurik Asit: Laurik asit 12 karbon atomlu orta zincirli yağ asitlerinden doymuş bir yağ asididir. Özellikle Hindistan cevizi yağı ve hurma çekirdeği yağında olmak üzere birçok sebze de bulunur(70).

Laurik asit gram pozitif bakterilere karşı gram negatif bakterilere göre daha çok antibakteriyel özelliği olan bir yağ asididir. Epidermal yüzeydeki P. acnes kolonileri üzerinde güçlü bir bakterisidal etkisi olan bu asit sebositlere karşı ise non-toksiktir. Ayrıca çok düşük konsantrasyonlarda P. acnes, Stafilokok aureus gibi bakterilerin büyümesini inhibe eder. P. acnesi hedef alan ve büyümesini inhibe edici etki gösteren bu ajan rutinde dermokozmetik olarak akne tedavisinde kullanılır(7,70).

Gallik Asit: Galik asit (3, 4, 5-trihidroksibenzoik asit), kırmızı şaraplar ve yeşil çaylar gibi işlenmiş içeceklerde bulunan doğal olarak oluşan bir polifenolik bileşiktir(71).

Gallik asit ilk olarak Rhus toxicodendron bitkisinden elde edilmiştir . Sonrasında ise farklı bitkilerde ve Syzygium jambos L.(Alston) bitki yapraklarının ekstratından da elde edilmiştir. Gallik asit ve türevlerinin antihiperglisemik, antioksidan, anti-inflamatuar, nöroprotektif aktivite, yara iyileştirici aktive, hepatoprotektif aktivite ve antikanser aktivitesi olduğuna dair çeşitli yayınlar bulunmaktadır. P. acnese karşı ise antioksidan, sitotoksik ve anti-inflamatuar özellikleri bulunan bu asit akne tedavisinde kullanılabilen alternatif tedavi seçeneklerindedir(8,71).

2.10.2. Kombinasyon Tedavileri

Akne patogenezinde rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılması tedavi açısından önemlidir. Patogenezin multifaktöryel olması tedaviye kombine tedavilerle başlamayı öngörmektedir(16). Son zamanlarda akne tedavisi için benzoil peroksit, antibiyotikler, retinoidler vb. içeren topikal formülasyonlar tedavinin temel dayanağı olacak şekilde yeni terapötik modeller ve çeşitli kombinasyonlar geliştirilmiştir(5).

Aknenin patogenezindeki farklı basamakları etkileyerek hem komedonal hem de inflamatuvar lezyonlarda hızlı ve etkili bir cevap oluşturmak amaçlanmıştır. Ayrıca bakteriyel direnç riskini azaltmak için önerilen stratejilerden biridir. Hazır topikal antibiyotik + BPO ve adapalen + BPO kombine preparatları bulunmaktadır, kullanımları daha kolay olduğu için hastanın tedaviye uyumunu artırır. Retinoid ile antimikrobiyal ajanların kombine edilmesi en mantıksal olanıdır ve birçok akne hastasında ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Kombinasyon tedavisi inflamatuvar akne lezyonları tedavisinde kullanılmalı, inflamatuvar lezyonlar düzelinece tedavi topikal retinoidle idame edilmelidir(72).

2.10.3. Sistemik Tedavi

A) Oral Antibiyotikler: Antibiyotikler, akne tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Sistemik antibiyotik kullanımının temel endikasyonu orta ve şiddetli inflamatuvar aknedir(16). En çok tercih edilenler; tetrasiklinler ve deriveleri (doksisisiklin, minosiklin, limesiklin), makrolidler (eritromisin, azitromisin) ile ko-trimoksazol ve trimetoprimdir(72).

Siklin Grubu Antibiyotikler: Akne tedavisinde en yaygın tercih edilen oral antibiyotiklerdir. Tetrasiklinler ribozomal protein sentez ünitesi üzerinden bakteriyostatik etki gösterirler ve lipofilik oldukları için pilosebace üniteye penetre olurlar. İkinci jenerasyon olan doksisisiklin, minosiklin ve limesikilin birinci jenerasyon tetrasikline göre daha hızlı cevap oluşturur(72,73).

Tetrasiklinler kalsiyum, demir ve diğer polivalan katyonlarla şelasyonunu önlemek için aç karnına ve dispepsiyi önlemek için bol miktarda su ile alınmalıdır. Doksisisiklin ve minosiklin emilimi yemekle alındığında pek etkilenmez(16,58).

Makrolid Grubu Antibiyotikler: Makrolidler *P. acnes* karşı in vitro olarak bakteriyostatik etkili antibiyotiklerdir. *P. acnes* için birinci sınıf antibiyotiklerken anti-inflamatuar özellikleri tetrasiklinlere göre daha azdır. Bu gruptaki azitromisin tetrasikline göre daha az gastrointestinal yan etkilere neden olur ve ışık duyarlandırmayla ilişkili değildir. Eritromisine karşı ise akne direnci mevcuttur bu yüzden kullanımı kısıtlı olmalıdır(73).

Trimetoprim-Sülfometaksazol: İki antibiyotik kombinasyonu *P. acnes* için bakterisidal etkilidir ve akne tedavisinde yan etkileri nedeniyle sık tercih edilmeyen bir antibiyotiktir(58,74).

Akne vulgariste kullanılan oral antibiyotiklerin günlük kullanım dozları tablo 2.1' de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Akne vulgariste kullanılan oral antibiyotikler ve günlük dozları(74,75).

Oral Antibiyotik	Günlük Kullanım Dozu
Tetrasiklin	250-500 mg günde iki kez
Doksisiklin	50-100 mg günde iki kez
Minoksilin	50-100 mg günde iki kez
Limesiklin	150-300 mg günde bir kez
Eritromisin	500 mg günde iki kez
Azitromisin	250 mg haftada üç kez
Trimetoprim/sülfametoksazol	160/800 mg günde 2 kez

B) Oral Retinoidler

İzotretinoin: Oral izotretinoin (13 cis-retinoik asit) akne tedavisinde uzun bir süredir kullanılmaktadır. Akne patogenezinde rol alan majör etiyolojik faktörlerin tümüne etkili tek ajandır. Sebum üretimini baskılar, komedon oluşumunu önler, deride *P. acnes* kolonizasyonunu azaltır, anti-inflamatuar etkisi vardır(16).

Uzun süreli topikal veya oral tedavilere dirençli aknelerde, nodülökistik, fulminans gibi akne çeşitlerinde, akne ile birlikte skar veya ciddi psikolojik komplikasyonu olan hastalarda oral izotretinoin endikedir(75). Günlük dozu 0,5-1mg/kg olup iki defada yiyeceklerle birlikte alınır. Standart kümülatif en yüksek dozu 120-150 mg/kg'dır. Ortalama tedavi süresi 20 haftadır. İzotretinoin tedavisi başlangıçta lezyonlarda alevlenmeye neden olabileceğinden günlük 0,1-0,5 mg/kg'la

başlayıp birinci ayın sonunda 1mg/kg/gün' e çıkmak sık yapılan bir uygulamadır(58). İlaça başlanılmadan önce tam kan sayımı, serum lipitleri, karaciğer fonksiyon testleri, kreatin kinaz bakılması ve sonrasında da tedavi süresince ve gerek duyulduğunda kontrol edilmesi önerilir(72).

İzotretinoin teratojenik bir ilaçtır, bu yüzden tedavi boyunca ve tedavi sonrasında altı hafta boyunca gebelikten korunulmalıdır. Ayrıca deride ve mukozalarda kuruluk, serum lipitlerin yükselme, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkileri de görülebilir. Aşırı fiziksel aktivite gösterenlerde kas ağrıları, kramplar görülebilir. Tetrasiklinler, vitamin A deriveleri ve metotreksatla kullanımı kontraendikedir(16,58,72).

C) Hormonal Tedavi

Hormonal tedavinin amacı sebace bezler ve foliküler keratinositler üzerindeki androjenlerin etkilerini azaltmaktır. Kadınlarda aknenin her tipinde izotretinoine iyi bir alternatiftir, özellikle başka bir sebeple (kontrasepsiyon, izotretinoin kullanımı için kontrasepsiyon, düzensiz menstruasyon gibi) oral kontraseptif kullanması istenen kadınlarda oldukça iyi bir seçenektir. Ayrıca akne patofizyolojisindeki basamakların çoğuna etki etmek amacıyla oral antibiyotikler topikal retinoidler veya BPO ile kombine edilmesi önerilmektedir(16,72).

Hormonal tedaviyi beş ana başlık altında toplayabiliriz: a) Androjen reseptör(AR) blokerleri ve 5 α - redüktaz inhibitörleri b) Oral kontraseptifler c) Glukokortikoidler d) Gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri (GnRH agonistleri)(30,76).

a) Androjen reseptör(AR) blokerleri ve 5 α - redüktaz inhibitörleri

Spironolakton: Ana mekanizması steroidal bir AR blokeri olup diğer bir yandan da 5 α - redüktazı inhibe eder. Günlük 50-100 mg düşük dozlarla iyi sonuçlar elde edilmiştir. Menstruasyon düzensizlikleri, memede hassasiyet, santral sinir sistemi semptomları, ortostatik hipotansiyon, hiperkalemi ve libidoda azalma yapabilir(30).

Siproteron asetat: Progestasyonel bir anti androjen olup androjen reseptör blokeridir. İlaç (2mg) 35 veya 50 µg etinilöstradiol ile kombine edilmiş şekilde bir formülasyon halinde bulunmaktadır. Erkeklerde feminizasyona neden olur, bu yüzden sadece kadınlarda kullanılır. Yan etkileri: menstrual düzensizlik, memede hassasiyet ve büyüme, bulantı, kusma, bacak ödemi, baş ağrısı ve melasmadır(16)

Flutamid: Flutamid androjen reseptörünü bloke eder. Kadınlarda akne veya hirsutismusun tedavisinde günde iki kez 250 mg dozunda oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmaktadır(72).

b) Oral Kontraseptifler

Östrojen ve progesteron kombinasyonu hipofiz gonadropinlerini inhibe ederek androjen üretimini azaltırlar. Östrojenin diğer antiandrojenik etkileri ise, androjen reseptörlerini bloke etmek, 5 α -redüktaz enzimini inhibe ederek ve seks hormonu bağlayan globülin(SHBG) düzeyini artırarak serbest testosteron düzeyini azaltmaktır(76)(77). Bazı progestinler intrinsik androjenik aktiviteyi artırabilir, bu nedenle düşük androjenik aktiviteye sahip ikinci jenerasyon(etinodiyol diasetat, noretindiron, levonorgestrel) veya üçüncü jenerasyon(desogestrel, norgestimat, gestoden) progestinlerin olduğu oral kontraseptifler tercih edilmelidir(72).

Oral kontraseptifler genellikle menstrasyonun ilk günü başlanır, 21 gün sonra kesilip tedaviye 7 gün ara verilir. İyi yanıt alabilmek için tedaviye 6-9 siklus bu şekilde devam edilir, fakat tedavi kesildiğinde akneler tekrar edebilir(76,77). En ciddi yan etki olan tromboembolizm riski modern formülasyonlardaki düşük östrojen düzeyleriyle azaltılmıştır. Genellikle çoğu kadın tarafından kolay tolere edilir. Bulantı, kusma, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, lekelenme, ara kanamalar, bacaklarda ödem ve kilo alımı geçici yan etkiler olup, tedavinin ilk aylarından sonra kaybolur. Başlangıçta akne de hafif bir alevlenme görülebilir(72).

c) Glukokortikoidler

Glukokortikoidler 11- veya 21-hidroksilaz eksikliğiyle giden serum DHEAS düzeyleri yüksekliği olan kadın ve erkek hastalarda adrenal kaynaklı androjenleri bloke etmek amacıyla kullanılırlar(72). Diğer hormonal tedaviler başarısız olduğunda kortikosteroidler kullanılabilir. Prednizolon (Deltacortril, 2.5-7.5 mg) ya da

deksametazon (Dekort, 0.125-0.500 mg) gece alındığında kortikotropin salınımının sabah oluşan artışını engelleyerek bazı hastalarda klinik iyileşme sağlayabilir(58).

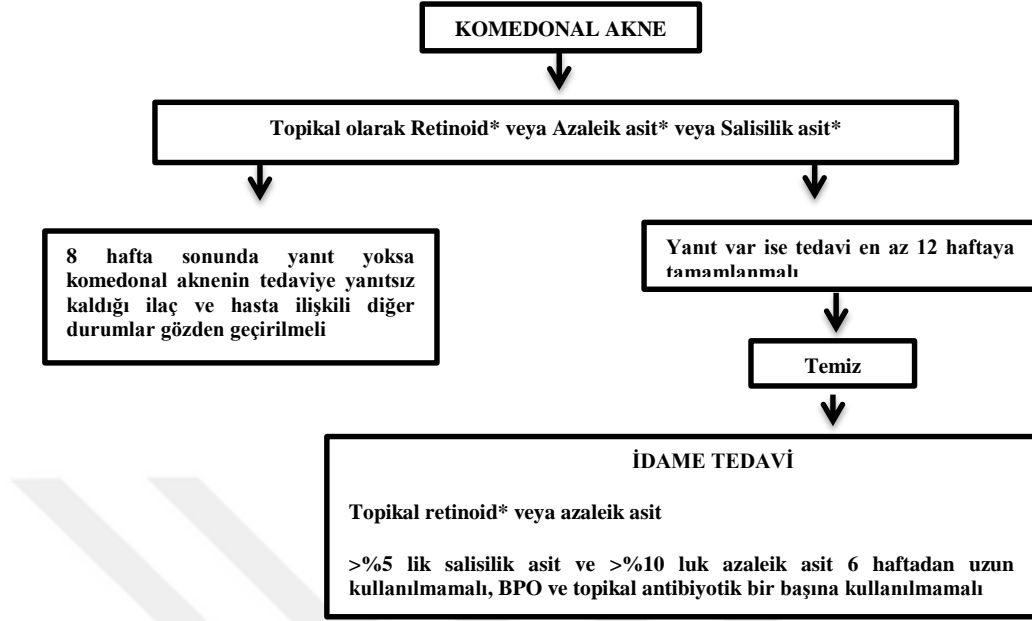
d) Gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri

Nafarelin, löprolid, buserelin gibi GNRH agonistleri hipofizden siklik LH, FSH salınımını bloke ederek ovaryan androjen sentezini inhibe ederler. Net etkisi ovaryan steroidogenezi inhibe etmektir. Bu ajanlar oral olarak verilmez, nazal sprey veya enjeksiyon şeklinde uygulanır. Kullanımları, maliyeti ve yan etkilerinden(baş ağrısı, menapozal semptomlar, kemik erimesi) dolayı sınırlıdır(16).

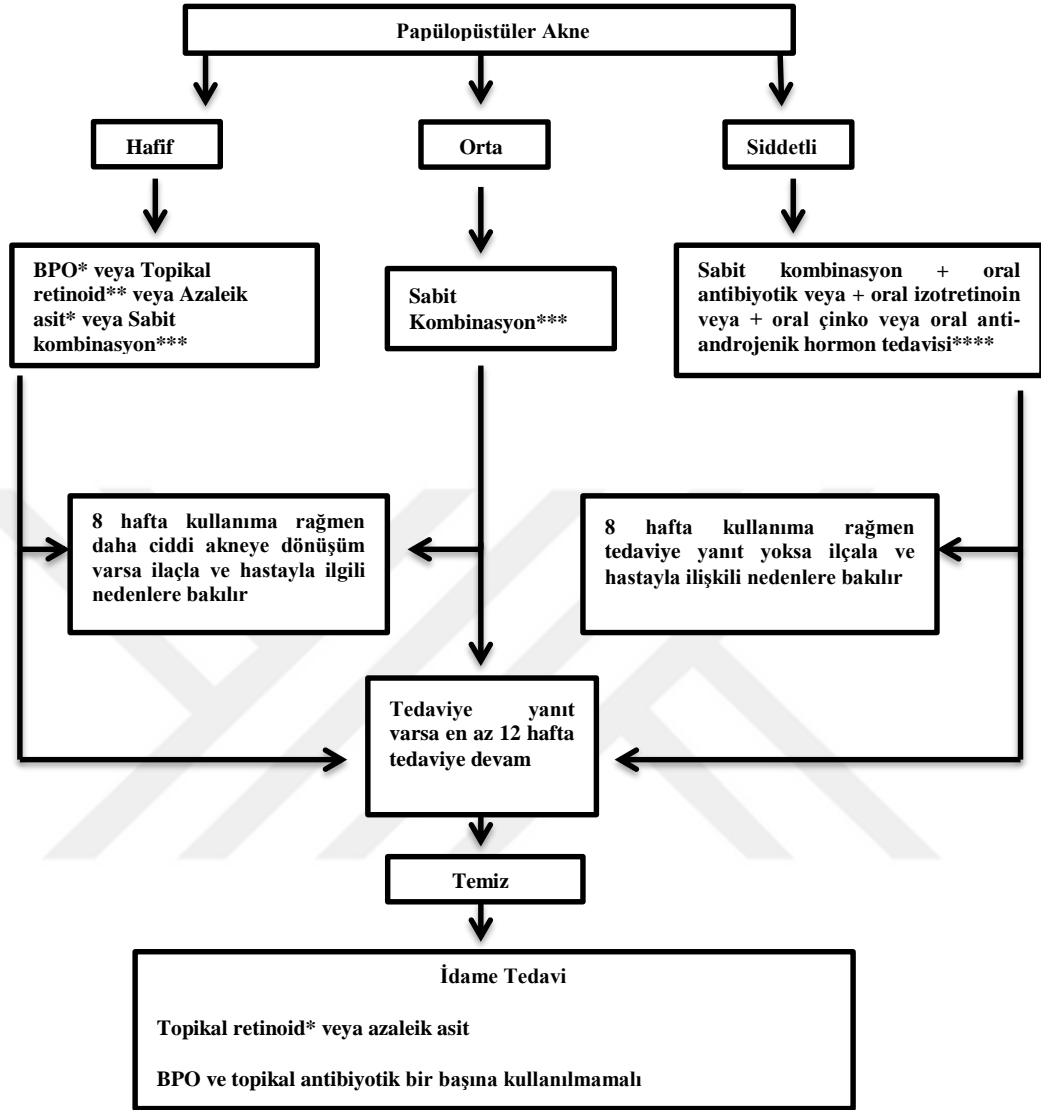
2.10.4. Fiziksel, Cerrahi ve Diğer Akne tedavileri

Bazen medikal tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir. Tretinoin tedavisinden haftalar sonra daha kolay uygulanabilen komedon ekstraksiyonu, sadece topikal tedaviye daha hızlı cevap almak için kullanılır. Hassas nodül ve kistlerde lezyon içerisine kortikosteroid uygulanıp lezyonların büyüklüğü ve inflamasyonu hızla azaltılabilir. Pürülan nodül ve kistler insizyonla boşaltılabilir. Son yıllarda fiziksel tedavi uygulamaları; nonablatif radyofrekans, 405-420 nm dar bant akne fototerapisi, puls-boya lazer tedavileri de kullanılmaktadır(58). Ayrıca akne skarlarında da kriyoterapi, kimyasal soyma işlemleri, dolgu ve otolog yağ enjeksiyonları kullanılan yöntemlerdendir(72).

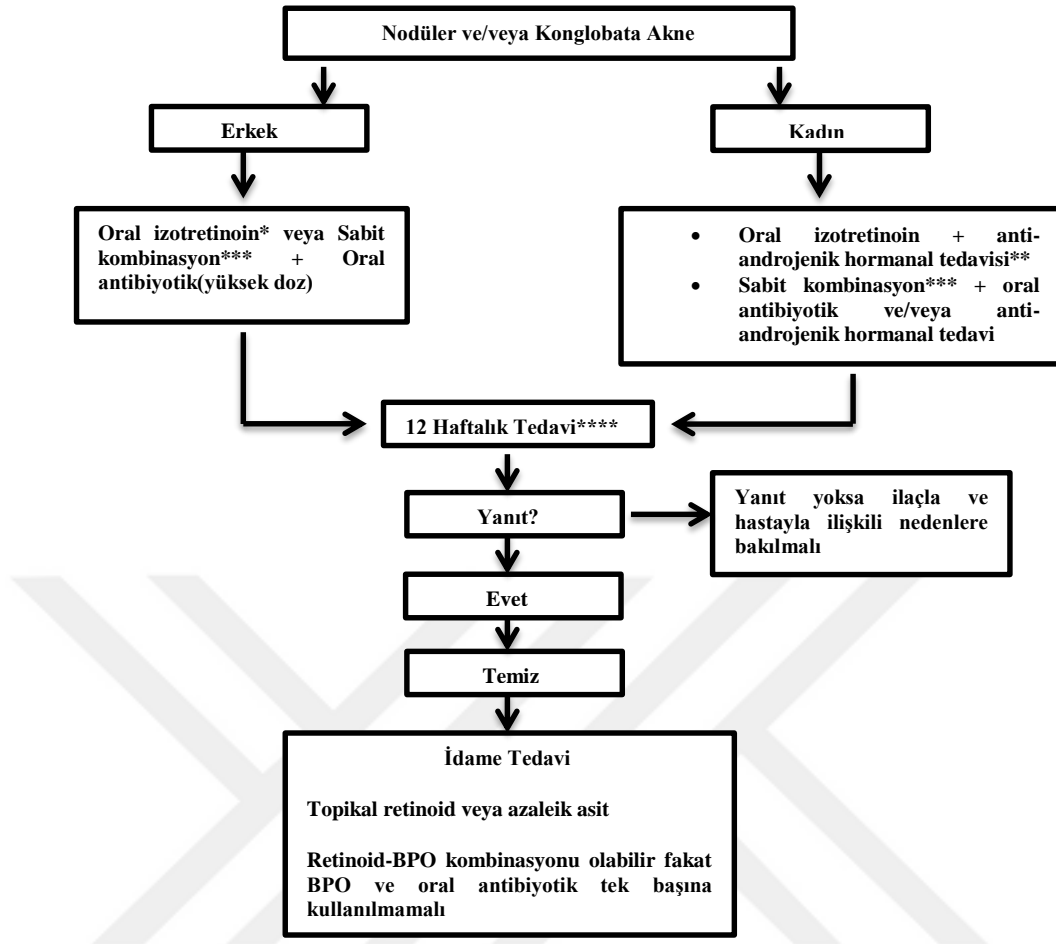
Yukarıda akne tedavisi genel olarak anlatılmış olup akne tedavisinde izlenilecek algoritma ise aşağıda şekil 2.2, şekil 2.3 ve şekil 2.4' te gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Komedonal akne tedavisi algoritması. *Yan etkilere göre doz ayarlanabilir(78).



Şekil 2.3. Papülopüstüler akne tedavisi algoritması. * Yan etkilere göre doz ayarlanabilir. ** İkinci jenerasyon. *** Klindamisin %1/ tretinoin %0,025 (oral antibiyotikle kombine değil), adapalen %0,1/ benzoil peroksit %2,5, klindamisin %1/ benzoil peroksit %5 (oral antibiyotikle birlikte değil). **** Oral anti-androjenik hormon preparatları, kadınlarda özellikle anti-androjenik progestin içeren haplar tercih edilir(78).



Şekil 2.4. Nodüler ve/veya konglobat akne tedavisi algoritması, * Yan etkilere göre doz ayarlanabilir, ** Oral anti-androjenik hormon preparatları, kadınlarda özellikle anti-androjenik progestin içeren haplar tercih edilir, *** Klindamisin %1/tretinoin %0,025 (oral antibiyotikle kombine değil), adapalene %0,1/benzoil peroksit %2,5, klindamisin %1/benzoil peroksit %5 (oral antibiyotikle birlikte değil), **** oral izotretinoin tedavisi için 16-24 hafta beklenmelidir(78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.01.2019 tarihli ve 2019-01/04 numaralı kararı ile çalışmamız için onay alındı.

3.1. Çalışma grubu

Çalışmamız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne 01.02.2018-01.02.2019 tarihleri arasında başvurmuş olup, akne vulgaris tanısı almış, Dermatoloji Anabilim Dalı "Akne Polikliniği" uygulamasına ait standart "Akneli Hasta Takip Dosyası"(Ek 1) doldurulmuş ve tarafımızca rutin tedavileri verilmiş olan 90 hasta arasında yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için onayları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Klinik olarak akne vulgaris tanısı almış olmak.
- 18 yaş veya üzerinde bir yaşta olmak.
- Tedavisi için sadece bir çeşit topikal ajan kullanmak ve yanında her hangi bir sistemik tedavi almamak
- Ayrıca verdiğimiz tedaviye başlanılmadan önce son 6 aydır sistemik retinoid, son 3 aydır kombine oral kontraseptif, son 1 aydır sistemik antibiyotik veya steroid ve son 3 haftadır herhangi bir topikal akne preparatı kullanmamış olmak

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olanlar
- Gebeler, emzirenler ve hiperandrojenizmi düşündürecek hirsutizm veya adet düzensizliği olanlar
- Polikistik over sendromu, Diabetes Mellitus, Tiroid hastalıkları gibi başka endokrinolojik sistemik hastalıkları olanlar ile akneye sebep olacak başka sistemik hastalıkları olanlar
- Verilen tedavi dışında başka topikal, sistemik ilaç, kozmetik ürün kullananlar

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli olarak planlandı. Çalışmamıza polikliniğimize daha önceden başvurmuş ve önceden akne vulgaris tanısı almış “Akneli Hasta Takip Dosyası”(EK 1) doldurulmuş ve tarafımızca rutin tedavileri verilmiş ve 2 ay boyunca dosya üzerinden takibi yapılmış hastalar dahil edildi. Bu dosyalarda hastanın demografik bilgileri, hastalığı ve ek hastalıklarla ilgili bilgiler, gerek duyulmuşsa hastadan alınan kan laboratuvar bilgileri ile hastanın aknesini ve akneyle ilgili sosyopiskolojik durumunu değerlendirmek için Global Akne Derceleme Sistemi(GADS)(Tablo 2), Lezyon sayımı ve fotoğraf takibi ile yapılan derecelendirme (Hayashi ve ark.)(LS)(Tablo 3), Dermatoloji yaşam kalite indeksi(DLQI), Akne yaşam kalite indeksi(AQOL) gibi değerlendirme ölçütleri bulunmaktadır. Hastalar polikliniğe ilk başvurdıkları zaman bu ölçütlere göre değerlendirilip ve dosyaları doldurulup kaydediliyor, uygun görülen sistemik veya topikal tedavi başlanılıyor. Ardından da 2. Hafta, 4. Hafta ve 8. Haftalarda hastalar kontrole çağrılıp her bir kontrolde tedavi yanıtları ve sosyopsikolojik durumları tekrar değerlendirilip dosyasına kaydediliyor.

Çalışmamıza; biz de hastaların Akneli Hasta Takip Dosyalarını geriye yönelik tarayarak sadece %5 BPO, %5 BPO + %3 eritromisin kombinasyonu ve Niasinamid + gallik asit + laurik asit kombinasyonu verilmiş olan hastaları dahil ettik ve bu hastaları Grup 1(sadece BPO kullananlar), Grup 2(sadece BPO + eritromisin kombinasyonu kullananlar) ve Grup 3(sadece ve niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu kullananlar) olmak üzere üç gruba ayırdık. Her gruba rastgele olmak üzere 30 hasta dahil ettik.

Gruplardaki ilaç kullanımı şekli şu şekildeydi; Grup 1 %5 BPO preparatını günde 1 kez olacak şekilde geceleri lezyonlu bölgeye yaygın ve ince bir tabaka şeklinde hafif masaj yaparak uygulamış ve sabaha kadar yüzünde bekletip sabahları ılık suyla temizlemişlerdi, Grup 2 de %5 BPO + %3 eritromisin preparatını sabah akşam günde 2 kez olacak şekilde aynı Grup 1 deki hastalar gibi uygulamışlardı, Grup 3 ise niasinamid + laurik asit + gallik asit preparatını sabah akşam günde 2 kez olacak şekilde tüm yüze hafif masaj yapacak şekilde uygulayıp ılık suyla da temizlemesini yapmışlardı.

Grupların tedavi etkinlikleri dosyalardaki GADS ve LS skorları geriye yönelik taranıp hastaların 0,2,4 ve 8. haftadaki skorları değerlendirilip belirlendi ve birbirleriyle kıyaslandı.

Tedavi etkinliklerinin değerlendirildiği GADS tablo 3.1 ve LS tablo 3.2' de aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Global akne derecelendirme sistemi(GADS) : Anatomik bölge faktörü x akne tipi şiddeti(o bölgedeki şiddeti en yüksek lezyonun şiddeti alınıp hesap yapılır)= o bölgenin skoru (her bölgenin skoru ayrı ayrı hesaplanır ve toplanıp total skor elde edilir)(47).

Global Akne Derecelendirme Sistemi(GADS)		
Anatomik Bölge	Akne tipi şiddeti	Faktör
Alın	Yok(0) Komedon(1) Papül(2) Püstül(3) Nodül(4)	2
Sağ yanak		2
Sol yanak		2
Burun		1
Çene		1
Göğüs ve Sırt üst kısmı		3
Toplam Skor		
Global Akne Skor Şiddeti		1-18 Hafif 19-30 Orta 31-38 Şiddetli >38 Çok Şiddetli

Tablo 3.2. Lezyon Sayımı Ve Fotoğraf Takibi İle Yapılan Derecelendirme(Hayashi Ve Ark.) : Bu yöntemde ilk olarak yüzün bir yarısındaki inflamatuvar akne lezyonları belirlenir. İkinci aşamada her bir inflamatuvar lezyon ayrı ayrı sayılır(47).

Lezyon Sayımı Ve Fotoğraf Takibi İle Yapılan Derecelendirme(Hayashi Ve Ark.)	
Lezyonların Toplam Sayısı	Şiddeti
0-5	Hafif
6-20	Orta
21-50	Şiddetli
>50	Çok Şiddetli

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizinde Cumhuriyet Üniversitesi kampüs lisanslı SPSS 23 paket programı kullanılmıştır. Veriler normal dağılıma uyduğu için parametrik testler kullanılmıştır. Değişkenler için ardışık olarak dört farklı zamanda ölçüm yapılmış olduğundan Repeated Measures ANOVA testi kullanılmıştır. Mauchly's Test of Sphericity testinin significance (p) değeri 0,05'ten büyük olduğunda, küresellik varsayımı sağlandığından dolayı Sphericity Assumed testinin, p değeri 0,05'ten küçük olduğunda ise küresellik varsayımı sağlanmadığından dolayı Greenhouse-Geisser testinin significance değerine bakılarak bulgular yorumlanmıştır. Bağımsız iki grup için independent sample t test, ikiden fazla bağımsız grup için F testi (ANOVA) kullanılmıştır. İkiden fazla bağımsız gruplu karşılaştırmalar için ANOVA kullanırken, hangi grubun diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik varsayımını sağlayanlarda Scheffe, homojenlik varsayımını sağlamayanlarda Tamhane's T2 testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel ve Gruplarının Özellikleri

Çalışmamıza 10(%11,1) erkek ve 80(88,9) kadın olmak üzere toplam 90 akne vulgaris tanılı hasta dahil edildi(Tablo4.1). Hastaların yaşları en küçüğü 18 en büyüğü 32 yaşında olmak üzere bu yaş aralığında değişmekteydi ve genel yaş ortalaması $21,81 \pm 3,05$ idi. Hastalarımızın akne vulgaris süreleri 1 ay ile 120 ay arasında değişmekteyken genel ortalama hastalık süresi ise $41,5 \pm 31,2$ aydı.

Erkek hastaların yaş ortalaması $21,2 \pm 4,07$ iken kadın hastaların yaş ortalaması $21,8 \pm 3,05$ olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında yaş açısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,505$). Erkek hastaların ortalama hastalık süresi ise $46,6 \pm 28,4$ ay kadın hastaların ortalama hastalık süresi ise $40,8 \pm 31,7$ ay olarak hesaplandı ve cinsiyetler arasında hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,587$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

Özellikler	Kadın	Erkek	p değeri
Kişi sayısı	80(%88,9)	10(%11,1)	-
Ortalama yaş(yıl) (ort \pm SS)	$21,8 \pm 3,05$	$21,2 \pm 4,07$	0,505
Ortalama hastalık süresi(ay) (ort \pm SS)	$40,8 \pm 31,7$	$46,6 \pm 28,4$	0,587

ort \pm SS: Ortalama \pm Standart Sapma. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri($p < 0,05$ anlamlı).

Grup 1' de(sadece BPO kullananlar) 4(%13,3) erkek, 26(%86,7) kadın, Grup 2' de(sadece BPO + eritromisin kombinasyonu kullananlar) 3(%10) erkek, 27(%90) kadın, Grup 3' de(sadece niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu kullananlar) 3(%10) erkek, 27(%90) kadın olmak üzere her 3 grupta da 30 ar hasta bulunmaktaydı. Her üç grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p=0,897$) (Tablo 4.2).

Gruplardaki yaş ortalamalarına bakıldığında; Grup 1' in yaş ortalaması $20,9 \pm 2,46$ Grup 2' nin yaş ortalaması $22,4 \pm 3,27$ ve Grup 3' ün yaş ortalaması ise $22,1 \pm 3,23$ olarak hesaplandı. Her üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı($p= 0,127$) (Tablo 4.2).

Hastalık süresi açısından hastalar değerlendirildiğinde; Grup 1' deki hastaların ortalama hastalık süresi $44,0 \pm 29,6$ ay Grup 2' deki hastaların ortalama hastalık süresi $36,5 \pm 35,2$ ay Grup 3' deki hastaların ortalama hastalık süresi ise $43,9 \pm 29,0$ ay şeklindeydi. Her üç grup arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p=0,572$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta gruplarının özellikleri.

Özellikler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Aldığı tedavi	BPO	BPO + Eritromisin	Niasinamid + Gallik asit + Laurik asit	-
Kadın	26(%86,7)	27(%90)	27(%90)	0,897
Erkek	4(%13,3)	27(%90)	27(%90)	
Ortalama yaş(yıl) (ort ± SS)	$20,9 \pm 2,46$	$22,4 \pm 3,27$	$22,1 \pm 3,23$	0,127
Ortalama hastalık süresi(ay) (ort ± SS)	$44,0 \pm 29,6$	$36,5 \pm 35,2$	$43,9 \pm 29,0$	0,572

ort ± SS: Ortalama ± Standart Sapma. p: İstatistiksel olarak anlamlılık değeri($p < 0,05$ anlamlı).

4.2. Hastaların Klinik değerlendirme Sonuçları

4.2.1. Global Akne Derecelendirme Sistemine(GADS) Göre Değerlendirme Sonuçları

Hastaların başlangıç(0. hafta) GADS sonuçları GADS 1, 2. hafta sonuçları GADS 2, 4. hafta sonuçları GADS 3 ve 8. Hafta sonuçları ise GADS 4 olarak kaydedilip değerlendirildi.

Erkek hastalarda GADS 1 skoru ortalama $19,9 \pm 6,43$ iken kadın hastalarda ise $17,1 \pm 5,18$ olarak hesaplandı. Her iki cinsiyet açısından hastaların başlangıç GADS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p= 0,120$) (Tablo 4.3). Başlangıç GADS ortalama değerlerine bakılınca GADS' a göre erkekler orta şiddetli kadınlar ise hafif şiddetli akne sınıfında yer almaktaydı (Bkz. Tablo 3.1).

Erkek hastaların GADS 2 skoru ortalama $14,7 \pm 5,20$ kadın hastaların GADS 2 skoru $13,9 \pm 5,50$ olarak hesaplandı. Her cinsiyetin GADS 2 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,694$) (Tablo 4.3).

GADS 3 değerlerine bakıldığında; erkek hastalarda ortalama $15,0 \pm 7,94$ kadın hastalarda ise $12,2 \pm 4,85$ olarak hesaplandı ve her iki cinsiyet arasında GADS 3 skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,124$) (Tablo 4.3).

GADS 4 yani hastaların 8. haftadaki olan tedavinin son kontrol değerleri hesaplandığında erkek hastalarda ortalama $12,1 \pm 5,02$ iken kadın hastalarda $10,1 \pm 4,80$ bulundu. Skorlar arasındaki fark her iki cinsiyet için istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,238$) ve her iki grupta tedavi sonrası GADS skorları başlangıca göre azalmıştı (Tablo 4.3). Her iki cinsiyet grubu da GADS' a göre tedavi sonunda hafif şiddetli akne sınıfında bulunmaktaydı (Bkz. Tablo 3.1).

Tablo 4.3. Hastaların cinsiyetlerine göre GADS değerlendirmeleri.

GADS Skoru (ort \pm SS)	Kadın	Erkek	p Değeri
GADS 1	$17,1 \pm 5,18$	$19,9 \pm 6,43$	0,120
GADS 2	$13,9 \pm 5,50$	$14,7 \pm 5,20$	0,694
GADS 3	$12,2 \pm 4,85$	$15,0 \pm 7,94$	0,124
GADS 4	$10,1 \pm 4,80$	$12,1 \pm 5,02$	0,238

GADS: Global Akne Derecelendirme Sistemi. **ort \pm SS:** Ortalama \pm Standart Sapma. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri ($p < 0,05$ anlamlı).

GADS 1 skorunu gruplar için hesapladığımızda Grup 1 GADS skoru ortalama $17,4 \pm 5,28$ Grup 2'nin ise $16,5 \pm 5,18$ iken Grup 3'ün GADS 1 skoru $18,2 \pm 5,6$ olduğu görüldü ve üç grup arasında GADS 1 skorları açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark yoktu($p= 0,462$) (Tablo 4.4). Bu değerlere bakıldığında her üç grupta başlangıçta GADS' a göre hafif şiddetli akne değerlendirmesinde yer almaktaydı.(Bkz. Tablo 3.1).

GADS 2 skorları değerlendirildiğinde sırasıyla Grup 1 için ortalama $14,8 \pm 6,27$ Grup 2 için $12,5 \pm 4,32$ ve Grup 3 için ise $14,7 \pm 5,44$ bulundu. Her üç grup için GADS 2 skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p= 0,188$) (Tablo 4.4).

GADS 3 Skorlarına bakıldığında ortalama olarak Grup 1' de $11,8 \pm 5,12$ Grup 2' de $11,7 \pm 4,31$ ve Grup 3' de $14,1 \pm 6,10$ olarak değerlendirildi. GADS 3 skorları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi($p= 0,139$) (Tablo 4.4).

GADS 4 skorları hesaplandığında Grup 1 için ortalama $9,5 \pm 4,91$ Grup 2 için $9,96 \pm 3,85$ ve Grup 3 için ise $11,6 \pm 5,51$ şeklindeydi ve her üç grubun GADS 4 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p= 0,216$) (Tablo 4.4).

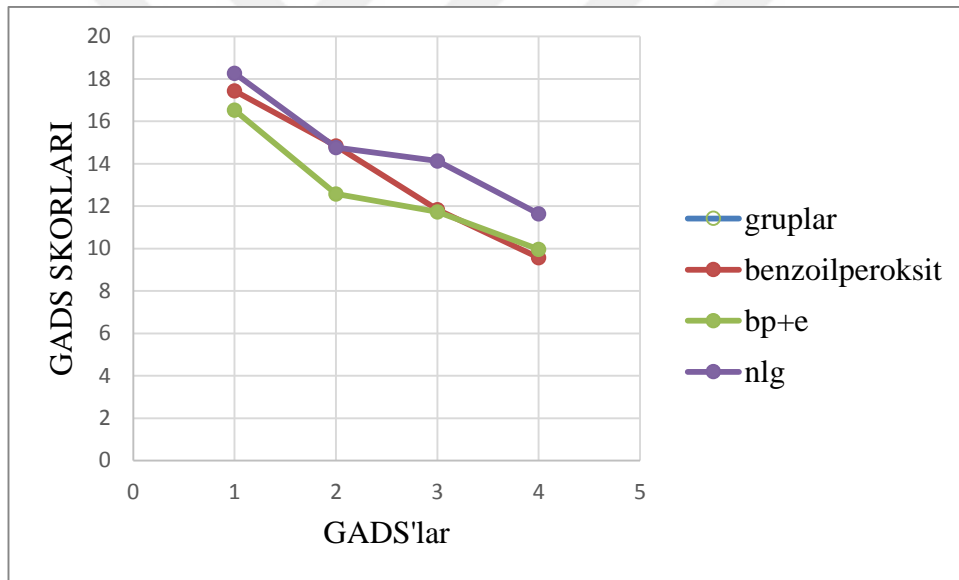
Her üç gruba da bakıldığında başlangıçtan yani 0. haftadan itibaren tedavinin sonu olan 8. Haftaya gelindiğinde, başlangıç GADS skorunun azaldığı görülmekteydi. Bu azalma her bir grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olarak bulundu($p= 0,000$) (Tablo 4.4). Ayrıca bu azalma durumunu üç grup arasında karşılaştırdığımız da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p= 0,573$).

Tablo 4.4. Hasta gruplarının GADS skorlarının değerlendirilmesi.

GADS Skoru (ort ± SS)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P Değeri
GADS 1	17,4 ± 5,28	16,5 ± 5,18	18,2 ± 5,6	0,462
GADS 2	14,8 ± 6,27	12,5 ± 4,32	14,7 ± 5,44	0,188
GADS 3	11,8 ± 5,12	11,7 ± 4,31	14,1 ± 6,10	0,139
GADS 4	9,5 ± 4,91	9,96 ± 3,85	11,6 ± 5,51	0,216
P Değeri	0,000	0,000	0,000	

GADS: Global Akne Derecelendirme Sistemi. **ort ± SS:** Ortalama ± Standart Sapma.

p: İstatistiksel olarak anlamlılık değeri(p< 0,05 anlamlı).



Şekil 4.1. Gruplara göre GADS skorlarının değişimi. bp + e: Benzoil peroksit + eritromisin. nlg: Niasinamid + laurik asit + gallisk asit.

Grupların GADS 1' den GADS 2' ye geçerken yani 0.haftadan 2. Haftaya geçişteki skor azalması değerlendirildiğinde Grup 1 için ortalama fark 2,60 ve p= 0,333 Grup 2 için ortalama fark 3,96 ve p= 0,10 ve Grup 3 için ise ortalama fark 3,50 ve p= 0,135 olarak bulundu yani her üç grup için 0. Haftadan 2. haftaya geçişte olan skor azalması istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 4.5).

GADS 2 ‘den GADS 3’ e geçişte yani 2. haftadan 4. haftaya geçerken oluşan skor azalmasına bakıldığında her bir grup için Grup 1’ de ortalama fark 3,00 ve $p=0,211$ Grup 2’ de ortalama fark 0,83 ve $p=0,913$ ve Grup 3’de ise ortalama fark 0,63 ve $p=0,980$ olarak bulundu yani bu azalma da her bir grup için istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 4.5).

4. haftadan 8. haftaya gelirken yani GADS 3’ten GADS 4’e geçerken oluşan azalma hesaplandığında Grup 1 için ortalama fark 2,26 ve $p=0,457$ Grup 2 için ortalama fark 1,76 ve $p=0,502$ ve Grup 3 için ortalama fark 2,50 ve $p=0,411$ olarak bulundu. Bu değerlere bakıldığında bu skor azalması üç grup için istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gruplara göre 0,2,4 ve 8. haftalara geçişler sırasında GADS skorlarındaki azalmanın değerlendirilmesi.

Gruplar	GADS 1–GADS 2 Ortalama Fark	GADS 2–GADS 3 Ortalama Fark	GADS 3–GADS 4 Ortalama Fark
Grup 1	2,60 ve $p=0,333$	3,00 ve $p=0,211$	2,26 ve $p=0,457$
Grup 2	3,96 ve $p=0,10$	0,83 ve $p=0,913$	1,76 ve $p=0,502$
Grup 3	3,50 ve $p=0,135$	0,63 ve $p=0,980$	2,50 ve $p=0,411$

GADS: Global Akne Derecelendirme Sistemi. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri($p < 0,05$ anlamlı).

Grupların sadece ilk bir ay içerisindeki tedavi sonuçları GADS skorlarına göre değerlendirildiğinde yani 0. haftadan 4. haftaya gelindiğindeki GADS skorundaki azalma Grup 1 için ortalama fark 5,60 ve $p=0,002$ Grup 2 için ortalama fark 4,80 ve $p=0,001$ iken Grup 3 için ise 4,13 ve $p=0,053$ olarak bulundu. Bu değerlere bakıldığında Grup 1 ve Grup 2’nin tedavinin 1. ayı sonundaki GADS skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıyken Grup 3’ teki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grupların 1. ay sonundaki GADS skorunun azalmasının değerlendirilmesi

Gruplar	GADS 1 – GADS 3 Ortalama Fark	p Değeri
Grup 1	5,60	0,002*
Grup 2	4,80	0,001*
Grup 3	4,13	0,053

GADS: Global Akne Derecelendirme Sistemi. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri($p < 0,05$ anlamlı). **.*:** $p < 0,05$ ve istatistiksel olarak anlamlı.

Tedavi Başlangıcında GADS' a göre her üç grup hasta hafif şiddetli akne sınıfındayken 2 aylık tedavi sonunda tüm gruplarda GADS skorları azalmış bulundu(Bkz. Tablo 4.4). Bu durumda üç grupta tedavi sonunda yine GADS' a göre hafif şiddetli akne sınıfında yer aldı(Bkz. Tablo 3.1).

4.2.2. Lezyon Sayımı Ve Fotoğraf Takibi İle Yapılan Derecelendirme(Hayashi Ve Ark.) (LS) Sonuçları

Hastaların başlangıç(0. hafta) lezyon sayımı(LS) sonuçları LS 1, 2. hafta sonuçları LS 2, 4. hafta sonuçları LS 3 ve 8. Hafta sonuçları ise LS 4 olarak kaydedilip değerlendirildi.

Hastaların başlangıç lezyon sayıları yani LS 1 sonuçları erkek hastalarda ortalama $30 \pm 14,8$ iken kadın hastalarda ise $27,4 \pm 12,7$ bulundu. Bu sonuçlar arasındaki fark her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi($p = 0,565$) (Tablo 4.7). Her iki cinsiyette başlangıçta ortalama LS 1 sonuçlarına göre şiddetli akne sınıfında yer almaktaydı(Bkz. Tablo 3.2).

LS 2 skorları hesaplandığında erkek hastalarda ortalama $19,6 \pm 12,7$ kadın hastalarda ise $16,6 \pm 11,0$ bulundu ve her iki cinsiyette LS 2 açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p = 0,430$) (Tablo 4.7).

LS 3 sonuçlarına bakıldığında erkeklerde ortalama $13,7 \pm 10,5$ ve kadınlarda $15,1 \pm 11,5$ idi. Bu sonuçlara göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p = 0,708$) (Tablo 4.7).

Son haftaki lezyon sayımı olan LS 4 skorlarına bakıldığında erkeklerde ortalama $9,40 \pm 7,01$ kadınlarda ise $10,1 \pm 7,43$ olarak hesaplandı ve bu skorlarda görülen farklılık cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,759$) (Tablo 4.7). Her iki cinsiyetinde ortalama LS sonuçlarına bakıldığında tedavi başlangıcından tedavi sonuna geldiğinde azalma olmuş (Tablo 4.7) ve LS' ye göre orta şiddetli akne sınıfında yer almaktaydılar (Bkz. Tablo 3.1).

Tablo 4.7. Hastaların cinsiyetine göre LS değerlendirmeleri.

LS' ler (ort \pm SS)	Kadın	Erkek	p Değeri
LS 1	27,4 \pm 12,7	30 \pm 14,8	0,565
LS 2	16,6 \pm 11,0	19,6 \pm 12,7	0,430
LS 3	15,1 \pm 11,5	13,7 \pm 10,5	0,708
LS 4	10,1 \pm 7,43	9,40 \pm 7,01	0,759

LS: Lezyon sayımı. **ort \pm SS:** Ortalama \pm Standart Sapma. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri ($p < 0,05$ anlamlı).

Gruplara göre lezyon sayımlarına bakıldığında başlangıç lezyon sayıları LS 1 Grup 1 için ortalama $27,2 \pm 13,1$ Grup 2 için $26,9 \pm 13,1$ ve Grup 3 için ise $29,0 \pm 12,9$ 'du. Gruplar arasında LS 1 skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p= 0,803$) (Tablo 4.8). Her üç grupta LS' ye göre şiddetli akne sınıfındaydı.

LS 2 sonuçlarına bakıldığında ortalama Grup 1' de $16,6 \pm 11,5$ Grup 2' de $13,3 \pm 7,62$ ve Grup 3' de ise $21,0 \pm 12,8$ ' di. Gruplar arasındaki LS 2'lerdeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,028$) (Tablo 4.8). Bu anlamlılık gruplar kendi aralarında ikişerli olarak kıyaslandığında ise Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p= 0,477$) ve Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p= 0,435$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p= 0,022$).

LS 3 skorları hesaplandığında ortalama Grup 1 için $11,3 \pm 6,53$ Grup 2 için $10,9 \pm 6,67$ ve Grup 3 için $22,7 \pm 14,8$ bulundu. LS 3 skorlarındaki bu farklar üç

grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı($p= 0,000$) (Tablo 4.8). Gruplar kendi aralarında LS 3 açısından ikişerli kıyaslandığında ise Grup 1 ile Grup 2 arasında($p= 0,990$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p= 0,001$) ve Grup 2 ile Grup 3 arasında($p= 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü.

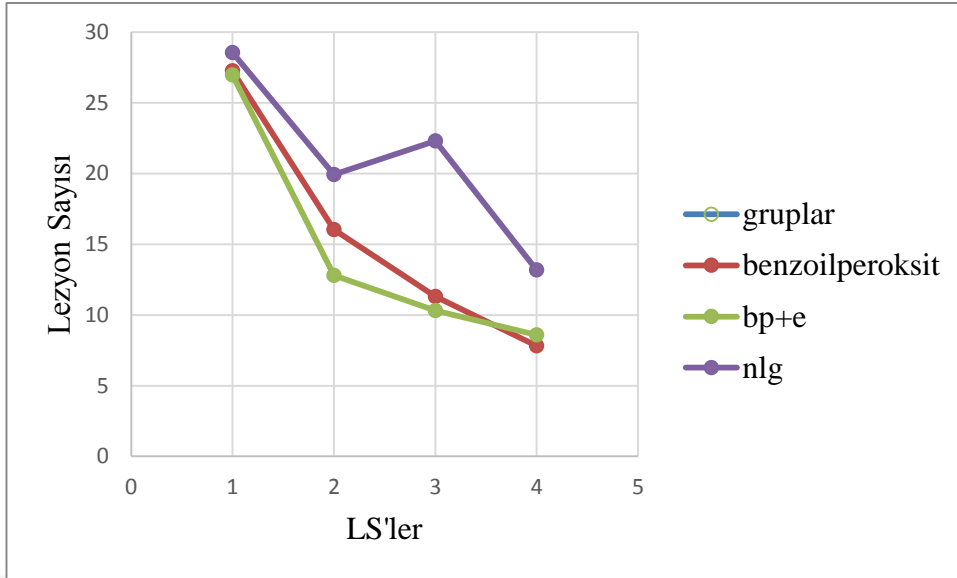
Grupların tedavi sonrası son hafta değerlendirmesi olan LS 4 skorları hesaplandığında Grup 1 için ortalama $7,76 \pm 4,43$ Grup 2 için $8,73 \pm 6,09$ ve Grup 3 için $13,7 \pm 9,36$ olarak bulundu. LS 4 skorunun farklılığı her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlıydı($p= 0,003$) (Tablo 4.8). Gruplar LS 4 bakımından kendi aralarında karşılaştırıldığında ise Grup 1 ile Grup 2 arasında($p= 0,864$) Grup 2 ile Grup 3 arasında($p= 0,053$) İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Grup 1 ile Grup 3 arasında($p= 0,009$) ise anlamlı bir fark vardı.

Grupların üçünde de tedavinin başlangıcındaki LS skorları tedavinin sonuna gelindiğinde azalmıştı ve bu azalma her bir grup için ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlıydı($p= 0,000$) (Tablo 4.8) ve bu azalma gruplar arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p= 0,450$).

Tablo 4.8. Hasta gruplarının LS skorlarının değerlendirilmesi.

LS Skorları ort \pm SS	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p Değeri
LS 1	$27,2 \pm 13,1$	$26,9 \pm 13,1$	$29,0 \pm 12,9$	0,803
LS 2	$16,6 \pm 11,5$	$13,3 \pm 7,62$	$21,0 \pm 12,8$	0,028*
LS 3	$11,3 \pm 6,53$	$10,9 \pm 6,67$	$22,7 \pm 14,8$	0,000*
LS 4	$7,76 \pm 4,43$	$8,73 \pm 6,09$	$13,7 \pm 9,36$	0,003*
p Değeri	0,000*	0,000*	0,000*	-

LS: Lezyon sayımı. **ort \pm SS:** Ortalama \pm Standart Sapma. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri($p < 0,05$ anlamlı). *: $p < 0,05$ ve istatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 4.2. Gruplara göre LS değişimleri. bp + e: Benzoil peroksit + eritromisin. nlg: Niasinamid + laurik asit + gallisk asit.

Grupların tedavi başlangıcındaki LS 1 ile 2. haftaya geçildiğindeki LS 2 skorundaki değişimler hesaplandığında yani LS 1 ile LS 2 arasındaki fark değerlendirildiğinde Grup 1' de ortalama fark 10,6 ve $p= 0,010$ istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 2' de ortalama fark 13,6 ve $p= 0,000$ istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 3' de ise ortalama fark 8,03 ve $p= 0,120$ istatistiksel olarak anlamlı değildi(Tablo 4.9).

LS 2 ile LS 3 arasındaki fark yani 2. haftadan 4. haftaya geçildiğinde oluşan LS farkı gruplarda değerlendirildiğinde Grup için ortalama fark 5,26 ve $p= 0,195$ Grup 2 için 2,40 ve $p= 0,737$ Grup 3 için ise -1,66 ve $p= 0,998$ bulundu bu durum farkların üç grup için de istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi(Tablo 4.9).

LS 3 ile LS 4 arasındaki fark değerlendirildiğinde Grup 1 için ortalama fark 3,60 ve $p= 0,091$ Grup 2 için 2,16 ve $p= 0,727$ ve Grup 3 için 8,96 ve $p= 0,044$ olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre Grup 1 ve Grup 2 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızken Grup 3 için anlamlıydı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Gruplara göre 0,2,4 ve 8. haftalara geçişler sırasında LS skorlarındaki azalmanın değerlendirilmesi

Gruplar	LS 1 – LS 2 Ortalama Fark	LS 2 – LS 3 Ortalama Fark	LS 3 – LS 4 Ortalama Fark
Grup 1	10,6 ve p= 0,010*	5,26 ve p= 0,195	3,60 ve p= 0,091
Grup 2	13,6 ve p= 0,000*	2,40 ve p= 0,737	2,16 ve p= 0,727
Grup 3	8,03 ve p= 0,120	-1,66 ve p= 0,998	8,96 ve p= 0,044*

LS: Lezyon sayımı. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri(p< 0,05 anlamlı). **.*:** p< 0,05 ve istatistiksel olarak anlamlı.

Grupların 1 aylık tedavi sonunun yani LS 1 ile LS 3 arasındaki değişim değerlendirildiğinde ortalama fark Grup 1’ de 15,9 ve p= 0,000 Grup 2’ de 16,0 ve p= 0,000 ve Grup 3’ de 6,36 ve p= 0,411 idi. Grup 1 ve Grup 2 için istatistiksel olarak anlamlı olan bu fark Grup 3 için ise anlamlı değildi(Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Grupların 1. ay sonundaki LS skorunun azalmasının değerlendirilmesi

Gruplar	LS 1 – LS 3 Ortalama Fark	p Değeri
Grup 1	15,9	0,000*
Grup 2	16,0	0,000*
Grup 3	6,36	0,411

LS: Lezyon sayımı. **p:** İstatistiksel olarak anlamlılık değeri(p< 0,05 anlamlı). **.*:** p< 0,05 ve istatistiksel olarak anlamlı.

Tedavi başlangıcında LS’ ye göre şiddetli akne sınıfında yer alan hasta grupları tedavinin sonunda 8. haftada ise tüm gruplar orta şiddetli akne sınıfında bulunmaktaydı.

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris daha çok adölesan dönemde ortaya çıkan, erişkin dönemde de sıklıkla devam eden, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olup özellikle kozmetik görünümün asıl yeri olan yüzü etkilemektedir(10).

Bizim çalışmamızda daha önceden akne vulgaris tanısı almış olan, rutin tedavileri verilmiş olan ve “Akneli Hasta Takip Dosyası”(Ek 1) tarafımızca doldurulmuş olan hastaların dosyaları geriye dönük taranıp aralarından tedavi olarak sadece % 5 BPO jel, %5 BPO + % 3 eritromisin jel kombinasyonu ve niasinamid, gallik asit, laurik asit krem kombinasyonu verilmiş hastalar rastgele seçilip, bu üç ilacın etkinlikleri değerlendirilip, kıyaslandı.

Akne vulgarisin kadınlarda başlangıç yaşı ortalama $12,1 \pm 1,5$ erkeklerde $12,8 \pm 1,7$ 'dir(11). 12-25 yaş arası kişilerin % 85' i etkilenir(12). Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir. Ancak kadınlarda, erkeklerden daha erken yaşta başlamaktadır(13). Akne erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir(14). Görülme sıklığı yaşla beraber artmakta ve kadınlarda 16-17, erkeklerde 17-18 yaşları arasında pik yapmaktadır. Hastaların çoğunda bu dönemden sonra akne insidansı düşmektedir(13).

Leyden ve ark.(79) akne ile ilgili yaptıkları çalışmada 124(% 25,2) erkek ve 368(% 74) kadın toplam 492 akne vulgarisli hasta alınmıştır. Yaş aralığı ise 13 – 30 yaş arasında olan hastalar alınmıştır. Hastalar BP/clin, BP ve BP/eritro şeklinde üç farklı gruba ayrılmış ve her bir gruba sırasıyla 165, 164 ve 163 kişi alınmış. Grupların yaş ortalamaları sırasıyla $18,8 \pm 5,2$ yıl, $18,1 \pm 4,6$ yıl ve $18,7 \pm 5,0$ olarak hesaplanmış. Hastalık süresi ise yine sırasıyla ortalama $4,9 \pm 4$ yıl, $4,5 \pm 4$ yıl ve $5,1 \pm 5$ yıl olarak bulunmuş.

Turan ve ark.(80) akne tedavisiyle ilgili yaptıkları çalışmalarında hastaların yaşları 14 – 40 arasında ve 12(% 20) erkek ve 48(% 80) kadın hasta olmak üzere toplam 60 akne vulgaris tanılı hasta alınmıştır. Hastalar Grup 1; 4(20%) erkek ve 16(% 80) kadın, Grup 2; 3(15%) erkek 17(% 85) kadın ve Grup 3; 5(25%) erkek ve 15(%75) kadın olarak üç gruba ayrılmıştı. Gruplarının yaş ortalamalarını sırasıyla Grup 1 $19,65 \pm 3,24$ Grup 2 $19,60 \pm 3,36$ ve Grup 3 için $19,00 \pm 3,17$ ve hastalık

sürelerini ise Grup 1 deki $4,26 \pm 3,39$ yıl, Grup 2 $3,50 \pm 2,62$ yıl, Grup 3 $3,94 \pm 2,59$ yıl şeklinde hesaplamışlar.

Aksu ve ark.(68) yaptıkları çalışmalarında 14 ile 40 yaşları arasında ve yaş ortancası 20,0 (18,0 - 22,8) olan, 64'ü (%80) kadın ve 16'sı (%20) erkek toplam 80 akneli hasta almışlardır.

Tan ve ark.(81) yaptığı bir akne çalışmasında yaş ortalamaları $20,6 \pm 6,43$ olan 71(%57,7) kadın ve 52(%42,3) erkek toplam 123 hasta almışlardır.

Gonzalez ve ark.(82) fasiyal akne tedavisi ile ilgili çalışmada yaş ortalaması $27,6 \pm 5,5$ olan 10(% 20,8) erkek ve 38(% 79,2) kadın hasta olan toplam 48 hasta yer almıştır.

Bizim çalışmamızda 10(%11,1) erkek ve 80(88,9) kadın olmak üzere toplam 90 akne vulgaris tanılı hasta bulunmaktaydı. Hastaların yaşları en küçüğü 18 en büyüğü 32 yaşında olmak üzere bu yaş aralığında değişmekteydi ve genel yaş ortalaması $21,81 \pm 3,05$ idi. Erkek hastaların yaş ortalaması $21,2 \pm 4,07$ iken kadın hastaların yaş ortalaması $21,8 \pm 3,05$ olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında yaş açısındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,505$).

Hastalarımız Grup 1; 4(%13,3) erkek, 26(%86,7) kadın, Grup 2; 3(%10) erkek, 27(%90) kadın, Grup 3; 3(%10) erkek, 27(%90) kadın olmak üzere her bir grupta 30 kişinin bulunduğu üç gruba ayrıldı. Her üç grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($p=0,897$). Gruplardaki yaş ortalamalarına bakıldığında; Grup 1' in yaş ortalaması $20,9 \pm 2,46$ Grup 2'nin yaş ortalaması $22,4 \pm 3,27$ ve Grup 3' ün yaş ortalaması ise $22,1 \pm 3,23$ olarak hesaplandı. Her üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı($p= 0,127$). Hastalık süresi açısından hastalar değerlendirildiğinde; Grup 1' deki hastaların ortalama hastalık süresi $44,0 \pm 29,6$ ay Grup 2' deki hastaların ortalama hastalık süresi $36,5 \pm 35,2$ ay Grup 3' deki hastaların ortalama hastalık süresi ise $43,9 \pm 29,0$ ay şeklindeydi. Her üç grup arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p=0,572$).

Akne vulgarisin Her iki cinsin eşit sıklıkta tuttuğu bilinmesine(13) rağmen yapılan çalışmalarda genellikle ve bizim çalışmamızda da kadın hasta sayısı daha fazla görülmüştür. Bu kadın hasta sayısının fazla olmasının nedeni; kadınların dış görünüşleriyle estetik ve kozmetik açıdan erkeklerden daha fazla ilgili olmaları ve kaygı duymaları ile doktora daha çok başvurularıyla açıklanabilir.

Akne patogenezi oldukça kompleks ve tartışmalı olup, tedavisinde birçok gelişmeye rağmen en iyi seçenek olarak çeşitli kombinasyon tedavilerine gerek duyulmaktadır(4). Son zamanlarda akne tedavisi için benzoil peroksit, antibiyotikler, retinoidler vb. içeren topikal formülasyonlar tedavinin temel dayanağı olacak şekilde yeni terapötik modeller ve çeşitli kombinasyonlar geliştirilmiştir(5). Mevcut tedavilerden antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi ve bazılarının yan etkilerinden dolayı alternatif akne tedavileri devreye girmiştir(6). Biz de çalışmamızda bu alternatif tedavi seçeneklerinden olup ve rutinde kullanıma girmiş olan niasinamid + gallik asit + laurik asit kombinasyonu ile antibiyotik direncini önlemek amacıyla kombine edilmiş ve rutinde kullanılan BPO + eritromisin kombinasyonu ve yine rutin de uzun süredir kullanımı olan BPO' nun etkinlikleri ayrı ayrı değerlendirip, kıyasladık.

Maiti ve ark.(59). Akne tedavisinde tazoroten + klindamisin kombini olan jel ile adapalen + klindamisin kombini olan jeli değerlendirip kıyaslarken diğer akne skorlamaları yanında GADS ve total(inflamatuar ve non-inflamatuar) akne lezyonu sayımını kullanmışlardır.

El-Latif ve ark.(4) akne vulgaris için BPO ve lazer tedavisini karşılaştırdıkları bir çalışmada Hayashi ve ark. oluşturduğu lezyon sayımı derecelendirmesini kullanmışlardır.

Raone ve ark.(83) akne tedavisinde yaptıkları bir çalışmada değerlendirme yöntemi olarak GADS ve total(inflamatuar ve non-inflamatuar) akne lezyonu sayımını kullanmışlardır.

Biz de çalışmamızda üç grubu ayrı ayrı değerlendirip ve kıyaslarken Global Akne Derecelendirme Sistemini(GADS) ve Lezyon sayımı ve fotoğraf takibi ile yapılan derecelendirme (Hayashi ve ark.)(LS) yöntemini kullandık. Gruplarımızın

hepsi de tedavi başlangıcında GADS skorlarına göre hafif şiddetli akne sınıfındayken LS skorlarına göre ise şiddetli akne sınıfındaydı ve skorlamalar açısından başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p > 0,05$).

Çalışmamız literatürde % 5 BPO jel, %5 BPO + % 3 eritromisin jel kombinasyonu ve niasinamid, gallik asit, laurik asit krem kombinasyonu şeklindeki bu üç tedavi şeklini birlikte değerlendirip ve kıyaslayan ilk çalışmadır. Literatürde BPO ve BPO + eritromisin preparatlarıyla ilgili çalışmalar bulunmaktayken niasinamid + gallik asit + laurik asit kombinasyonun bileşenleriyle ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Çalışmamızdaki tedavi şekilleriyle ilgili literatürdeki çalışmaları değerlendirdiğimizde;

BPO; akne tedavisinde kullanılan *P. acnese* karşı yaygın bakterisidal etki gösteren bir ajandır. Antibakteriyel, anti-inflamatuar, keratolik ve yara iyileştirici özellikleri bulunmaktadır(4). *P. acnese* karışı direnç gelişimin önlemek amacıyla oral veya topikal antibiyotik tedavilerinin yanına eklenebilir(16).

El-Latif ve ark.(4) akne tedavisinde yoğun darbeli lazer tedavisi ile % 5 BPO jel ile kıyasladıkları bir çalışmada hastalara beş hafta boyunca günde bir kez uygulanacak şekilde % 5 BPO jel vermişler. Hastaları lezyon sayımı ve fotoğraf takibi ile yapılan derecelendirmesine(LS) göre değerlendirmişler ve beş haftanın sonunda lezyon sayımında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulmuşlar($p = 0,003$).

Mareledwane(84) hafif ve orta şiddetli akne vulgariste 100 mg oral doksisisiklin ve % 5 BPO jel tedavisinin randomize karşılaştırıldığı bir çalışma yapmıştır. Çalışmasında gün de iki kez şeklinde kullanılmak üzere hastalara %5 BPO jel uygulatılmıştır. Tedavi süresini 16 hafta tutarak hastalarını tedavi sonrası 4,8,12 ve 16. haftalarda lezyon sayısının azalmasına göre değerlendirilmiş ve 16 haftalık tedavi sonunda % 5 BPO alan hasta grubunda lezyon sayısında %83,3 şeklinde önemli bir azalma görülmüş.

Korkut ve ark.(85). yaptıkları çalışmada akne vulgaris tedavisinde % 0,1 adapalen jel, % 5 BPO jel ve bu ikisinin kombinasyonun olduğu jel değerlendirilip,

kıyaslanmış. Tedavi değerlendirmeleri total(inflamatuar ve non-inflamatuar) akne lezyonu sayımına göre yapılmış ve tedavi süreci 6 ay tutulmuş. Tedavi sonunda %5 BPO kullanan hasta grubunda lezyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüş($p < 0,05$).

Bissonnette ve ark.(86). Salisilik asidin bir lipofilik hidroksi asit türevi ile % BPO' nun fasiyal akne tedavisinde randomize karşılaştırma çalışmalarında bir grup hastalarına 12 hafta boyunca % 5 BPO vermişler. 12 hafta sonunda tedavi etkinliğini non-inflamatuar ve inflamatuvar lezyonların sayısını ayrı ayrı sayarak değerlendirmişler. Bu sayımlara göre % BPO kullanan grubun non-iflmatuar lezyon sayısında($p = 0,001$) ve inflamatuvar lezyon sayısında($p = 0,011$) istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüş.

Hiçbir topikal antibiyotik, benzoil peroksitten daha etkili bulunmamıştır ve benzoil peroksit, topikal antibiyotik ile kombine kullanıldığında tek başına kullanımına göre daha etkili bulunmuştur ve daha iyi tolere edilir(16).

Eritromisin; Makrolid grubu antibiyotik olup, akne tedavisinde en çok kullanılan topikal tedavilerden biridir(9). Benzoil peroksit, tretinoin veya çinko ile kombine edilmiş şekilde de bulunmaktadır ki bu kombinasyonlar P acnes direnci riskini de azaltır(16).

Literatürdeki eritromisin jel ve BPO + eritromisin jel ile ilgili çalışmalarına değerlendirdiğimizde;

Tunca ve ark.(9) yaptıkları bir çalışmada hafif ve orta şiddetli akneli hastalarda % 1 nadifloksasin krem ile % 4 eritromisin tedavisini kıyaslamışlar. Hastaların bir grubuna 12 hafta boyunca % 4 eritromisin tedavisi verilmiş ve 12 hafta sonunda lezyon sayımına ve akne şiddet indeksine(ASI) göre değerlendirme yapılmış. Bu gruptaki lezyon sayısında ve ASI skorunda istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmış.

Mazzarello ve ark.(87) iki çift kör şeklinde yaptıkları araştırmalarında propolis, çay yağı ve aloe vera kombinasyonu ile % 3 eritromisin krem karşılaştırılmış. Hastalar 0, 15 ve 30. Günde total lezyon sayımı ve ASI skoruna göre

değerlendirilmiş. Eritromisin kullanan grupta 15. gün ve 30. Güne bakıldığında ASI skorunda sırasıyla %27,1 ve % 49,7 azalma ile total lezyon sayısının da ise sırasıyla % 23,6 ve % 46,5 şeklinde önemli derecede azalma görülmüş.

Chu ve ark.(88) akne vulgaris tedavisinde % BPO + %3 eritromisin jel kombinasyonu ile % 4 eritromisin + % 1,2 zinc solüsyon kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu iki tedavi şeklini günde iki kez 10 hafta olacak şekilde uygulayıp tedavi sonuçlarını lezyon sayımı, doktor ve hasta global hesaplama skorlarına göre değerlendirmişler. Her iki tedavi şeklinde lezyon sayımında azalma yaparken % 5 BPO + %3 eritromisin jel kombinasyonu kullanan grup diğer gruba göre istatistiksel olarak daha anlamlı bir azalma yapmış($p \leq 0,005$) doktor global hesaplamasına göre yine % 5 BPO + %3 eritromisin jel kombinasyonu kullanan grup diğer gruba göre anlamlı bir iyileştirme sağlamış($p < 0,001$).

Chalker ve ark.(89) % 5 BPO + %3 eritromisin kombinasyonunun akne vulgaris tedavisindeki etkinliğini değerlendiren bir çift kör çalışması yapmışlardır. Çalışmada % 5 BPO + %3 eritromisin kombinasyon tedavisi verilen, sadece % 5 BPO tedavisi verilen, sadece % 3 eritromisin tedavisi verilen ve kontrol grubu olmak üzere dört grup üzerinden yapılmış. Çalışmada komedonlar, papüller ve püstüller ayrı ayrı sayılıp değerlendirilmiş, ayrıca toplam inflamatuvar lezyonlar üzerinde değerlendirme de bulunulmuş. Bu değerlendirmeler sonucunda % 5 BPO + %3 eritromisin papül, püstül ve toplam inflamatuvar lezyon azalmasında diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermişken, komedon lezyon sayısında anlamlı farklılık göstermemiş.

Leyden ve ark.(79) sadece BPO, BPO + klindamisin ve BPO + Eritromisin kombinasyonunu kıyasladıkları çalışmalarında hastalara 10 hafta süresince günde iki kez olacak şekilde tedavileri uygulanmış. Tedavi etkinlikleri değerlendirilirken komedonlar ve inflamatuvar lezyonlar sayılmış ve hastalar 2, 4,8 ve 10. haftada kontrole çağrılmış. Ayrıca hastalar doktor ve kendi değerlendirme hesaplarına göre de değerlendirilmişlerdir. Bu değerlendirmelerine göre BPO + klindamisin tedavisi alanlar ile sadece BPO tedavisi alanlar arasında inflamatuvar lezyon azalmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüşken($p = 0,04$) BPO + eritromisin kombinasyonu ile benzer özellik göstermiş($p = 0,40$). Komedon lezyon azalmasında

ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir. Doktor değerlendirmesi açısından klindamisin + %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan hastalarda tedavi sonunda sadece BPO alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme yüzdesi görülmüşken($p=0,01$), BPO + eritromisin grubu alan hastalarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiş. Yine hasta değerlendirmesinde ise düzelme yüzdesi klindamisin + %5 BPO grubu ile sadece BPO kullanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p < 0,001$) BPO + eritromisin grubuyla benzer özellik göstermiş.

Diğer tedavi grubumuz olan niasinamid + gallik asit + laurik asit kombinasyonu ile ilgili literatür çalışmalarına bakıldığında direkt kombinasyonla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmazken kombinasyonun içerdiği her bir madde için ayrı ayrı çalışmalara rastlandı ve değerlendirildi;

Niasinamid; Niasinamid suda eriyen B3 vitaminidir. Stabil bir üründür. Niasin' in fizyolojik aktif formudur. Akne vulgaris tedavisinde kullanımı sebum yapımını baskılamasına ve anti-inflamatuar özelliklerine dayanmaktadır(68).

Saraçoğlu ve ark.(68) tarafından yapılan akne vulgaris tedavisinde topikal niasinamidin etkinliği ve güvenirliliği adlı çalışmalarına hafif ve orta şiddetli aknesi olan hastaları almışlar ve hastalar sekiz hafta boyunca günde iki kez yüzlerine niasinamid içeren krem – jel uygulamışlar. Non-inflamatuar ve inflammatuar lezyonlar tedavi başlangıcında, 2, 4 ve 8. haftalarda sayılmış. Araştırma grubunun inflammatuar lezyon sayısı ortalamasının niasinamid krem-jel uygulaması öncesi ve sonrasındaki değişimine bakıldığında başlangıçta 12,24 iken uygulama sonrasında 6,14' e düştüğü bulunmuş($p=0,000$), haftalar içindeki lezyon sayısı ortalamalarının anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmış($p=0,000$). Araştırma grubunun non-inflamatuar lezyon sayısı ortalamasının niasinamid krem-jel uygulaması ile başlangıç ile 8. Hafta arasında anlamlı bir fark bulunamamış($p=0,173$), lezyon sayısı ortalamalarının 2. ve 8. haftalar($p=0,000$) ile 4. ve 8. haftalar arasında anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmış($p=0,005$).

Shalita ve ark(90) yaptığı inflammatuar akne vulgariste topikal nikotinamid ile klindamisin jelin kıyaslandığı çift kör çalışmalarında hastalara günde 2 kez olacak

şekilde 8 hafta boyunca bu iki tedavi şeklini uygulamışlar. Hastaları doktor global infalamtuar akne değerlendirmesi, akne lezyon sayısı ve akne şiddeti derecesi yöntemlerine göre değerlendirmişler. Akne şiddet derecelendirmesine göre tedavi sonunda nikotinamid alan grup ortalama $2,48 \pm 0,39$ olarak azaltırken klindamisin alan grup ortalama $3,07 \pm 0,33$ olarak azaltmış. Bu azalmalardaki farklılıklar iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p= 0,16$). Benzer şekilde tedavi sonunda akne lezyonlarındaki azalmada da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiş ($p= 0,17$). Doktor global infalamtuar akne değerlendirmesine göre de iki grup arasında istatistiksel bir fark görülmemiş ($p= 0,19$).

Kaymak ve ark.(91) hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde niasinamidin etkisi araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. Çalışmalarında hastalarına 8 hafta süresince topikal % 4 niasinamid jel uygulamışlar ve hastaların komedonlarını, papüllerini ve püstüllerini ayrı ayrı sayıp tedavi sonunda azalışlarını değerlendirmişler. Sekiz haftanın sonunda her üç lezyon tipinde de istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiş ($p < 0,05$).

Khodaeiani ve ark.(92) orta şiddetli akne tedavisinde % 4 nikotinamid jel ile % 1 klindamisin jelin karşılaştırıldığı randomize çift kör klinik çalışmalarında hastalarına günde iki kez olacak şekilde 8 hafta tedavilerini uygulatmışlar ve hastaları lezyon sayımı ve Cook' s akne derecelendirme sistemine göre değerlendirmişler. Her iki grupta ayrı ayrı bu iki değerlendirme skorlarını İstatistiksel olarak anlamlı azaltırken ($p < 0,001$) iki grup arasında bu azaltmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ($p > 0,05$). Ayrıca iki grubun yağlı ve yağsız cilt tiplerinde etkilerini karşılaştırmışlar ve nikotinamidin yağlı cilt tipindeki hastalarda çok daha etkili olduğu gözlenmiş ve yağlı cilt tiplerinde nikotinamid yağsız cilt tiplerin de ise klindamisin tercih edilmesi önerilmiş.

Laurik asit; gram pozitif bakterilere karşı gram negatif bakterilere göre daha çok antibakteriyel özelliği olan bir yağ asididir. Epidermal yüzeydeki P. acnes kolonileri üzerinde güçlü bir bakterisidal etkisi olan bu asit sebositlere karşı ise non-toksiktir. Ayrıca çok düşük konsantrasyonlarda P. acnes, Stafilokok aureus gibi

bakterilerin büyümesini inhibe eder. *P. acnes* hedef alan ve büyümesini inhibe edici etki gösteren bu ajan rutinde dermokozmetik olarak akne tedavisinde kullanılır(7,70).

Nakatsuji ve ark(93) *P. acnes* karşı antimikrobiyal özelliği olan laurik asidin infalamatuar akne vulgaris için terapötik potansiyeli adı altında yaptıkları çalışmalarında; laurik asidin *P. acnes*, *Stafilokokus aerus*(*S. aerus*) ve *Stafilokokus epidermidis*(*S. epidermidis*) bakterilerinin üremelerine karşı minimal inhibitör konsantrasyonu BPO ile karşılaştırılmış ve BPO' ya göre 15 kat daha düşük dozda olduğu bulunmuş. Ayrıca laurik asidin tespit edilen yarı maksimum etkili konsantrasyonlarına göre bu bakterilerden en çok *P. acnes*in laurik aside duyarlı olduğu gösterilmiş. Elde ettikleri bu verilerle laurik asidin akne vulgariste antibiyotik tedavisine alternatif tedavi potansiyeli olduğunu vurgulamışlar.

Huang ve ark(94) çalışmalarında *P. acnes* karşı anti-inflamatuar ve antibakteriyel özelliği olan karpik asit ile laurik asidi karşılaştırmışlar. *P. acnes* karşı Laurik asidin karpik aside göre daha antimikrobiyal olduğu in vivo ve in vitro koşullarda gösterilmiş. Ayrıca her iki yağ asidinin de *P. acnes* karşı NF-kB aktivasyonunu inhibe ederek ve MAP fosforilasyonu yaparak anti-inflamatuar özelliğinin olduğu belirtilmiş.

Gallik asit; Galik asit (3, 4, 5-trihidroksibenzoik asit), kırmızı şaraplar ve yeşil çaylar gibi işlenmiş içeceklerde bulunan doğal olarak oluşan bir polifenolik bileşiktir(71). *P. acnes* karşı ise antioksidan, sitotoksik ve anti-inflamatuar özellikleri bulunan bu asit akne tedavisinde kullanılabilen alternatif tedavi seçeneklerindedir(8).

Nelson ve ark(95) deri enfeksiyonu için kullanılan İtalyan tıbbi bitkilerinin akne önleyici etkinliklerini araştırdığı bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmalarından bu bitkilerden elde ettikleri özlerde çoğunun gallik asit, ellagik asit, tannik asit, klorojenik asit, p-kumarik asit içerdiğini göstermişler. Bunlarında *P. acnes*in üremesini ve biofilm aktivitesini rastgele alınan özlere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde inhibe ettiği bulunmuş($p < 0,005$).

Sharma ve ark(8). *Syzygium jambos* L. (Alston) bitkisi ve izole edilen bileşiklerinin akne üzerindeki anti-inflamatuar ve antibakteriyel etkilerinin

araştırdıkları bir çalışmalarında elde ettikleri bitki bileşenlerinin *P. acnes* üzerindeki etkileri araştırılmış ve bu bileşenlerden biri olan gallik asidin antioksidan ve sitotoksik özelliği olduğu bulunmuş. Tüm bileşenler ayrı ayrı incelenince bitkinin anti-inflamatuvar, antibakterial ve antioksidan olduğu görülmüş ve akne tedavisinde muhtemel bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmış.

Bizim çalışmamıza baktığımızda hastalarımızın kullanmış olduğu tedavilerin etkinliklerini değerlendirdiğimizde;

Her üç gruba da bakıldığında başlangıçtan yani 0. haftadan itibaren tedavinin sonu olan 8. Haftaya gelindiğinde, başlangıç GADS skorunun azaldığı görülmektedir. Bu azalma her bir grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olarak bulundu ($p= 0,000$). Ayrıca bu azalma durumunu üç grup arasında karşılaştırdığımız da ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p= 0,573$). Grupların sadece ilk bir ay içerisindeki tedavi sonuçları GADS skorlarına göre değerlendirildiğinde yani 0. haftadan 4. haftaya gelindiğindeki GADS skorundaki azalma Grup 1 için ortalama fark 5,60 ve $p= 0,002$ Grup 2 için ortalama fark 4,80 ve $p= 0,001$ iken Grup 3 için ise 4,13 ve $p=0,053$ olarak bulundu. Bu değerlere bakıldığında Grup 1 ve Grup 2'nin tedavinin 1. ayı sonundaki GADS skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıyken Grup 3' teki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Grupların üçünde de tedavinin başlangıcındaki LS skorları tedavinin sonuna gelindiğinde azalmıştı ve bu azalma her bir grup için ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,000$) ve bu azalma gruplar arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p= 0,450$). Grupların tedavi başlangıcındaki LS 1 ile 2. haftaya geçildiğindeki LS 2 skorundaki değişimler hesaplandığında yani LS 1 ile LS 2 arasındaki fark değerlendirildiğinde Grup 1' de ortalama fark 10,6 ve $p= 0,010$ istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 2' de ortalama fark 13,6 ve $p= 0,000$ istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 3' de ise ortalama fark 8,03 ve $p= 0,120$ istatistiksel olarak anlamlı değildi. LS 3 ile LS 4 arasındaki fark değerlendirildiğinde Grup 1 için ortalama fark 3,60 ve $p= 0,091$ Grup 2 için 2,16 ve $p= 0,727$ ve GRUP 3 için 8,96 ve $p= 0,044$ olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre

Grup 1 ve Grup 2 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızken Grup 3 için anlamlıydı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akne vulgaris tanısı alıp ve % 5 BPO jel, % 5 BPO + % 3 eritromisin kombinasyonu olan jel ve niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan krem kullanan hastalarımızda bu üç farklı tedavi şeklini retrospektif olarak değerlendirip kıyasladığımız çalışmamızın sonucunda ;

- Her üç tedavi şeklinin de GADS skorlarını etkili bir şekilde azalttığı görüldü
- Her üç tedavi şeklinin de inflamatuvar lezyonların sayıldığı yönteme göre lezyon sayılarını etkili bir şekilde azalttığı görüldü.
- GADS skorunu hem non-inflamatuvar hem inflamatuvar lezyonlar etkilerken, LS skorunu sadece inflamatuvar lezyonlar etkilemektedir. Bu üç tedavi şekli hem GADS hem de LS skorlarını etkili bir şekilde azalttığı için her üçünün de hem non-inflamatuvar hem de inflamatuvar lezyonlarda etkili olabildiğini söyleyebiliriz
- Tedavinin ortasına gelindiğinde yani ilk 1 aylık süreçte ise % 5 BPO jel ve % 5 BPO + % 3 eritromisin kombinasyonu olan jel kullanan grupların GADS skorunu istatistiksel olarak anlamlı olarak azaltırken niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan krem kullanan grup anlamlı azaltmıyordu. Bu durumda 1 aylık tedavi vereceğimiz ya da hızlı etki görmek istediğimiz hastalarda % 5 BPO jel veya % 5 BPO + % 3 eritromisin kombinasyonu olan jel tercih edilebilir.
- LS skorlarının 0. haftadan 2. haftaya geçişteki azalması ve 0. haftadan 4. haftaya geçişteki azalması % 5 BPO jel ve % 5 BPO + % 3 eritromisin kombinasyonu olan jel kullanan iki grup için istatistiksel olarak anlamlıyken niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan krem kullanan grup için anlamlı değildi. Bu durumda yine hızlı etki görmek istediğimiz hastalarda % 5 BPO jel veya % 5 BPO + % 3 eritromisin kombinasyonu olan jel tercih edebileceğimizi gösterir.
- LS skorlarının 4. haftadan 8. haftaya geçişteki azalması niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan krem kullanan grup için istatistiksel olarak anlamlıyken diğer iki grup için anlamlı değildi. Bu durumda

niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan kremin etkisini diğer gruplara göre uzun sürede gösterdiğini söyleyebiliriz.

- LS skorunda 2. haftadan 4. haftaya geçerken niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan krem kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü. Bu durumda bu tedavi şeklini hastalarımıza önerdiğimizde ilk 1 aylık süre zarfında tedavinin başlarında lezyonların artabileceği hakkında bilgi vermemiz gerektiğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak akne vulgaris tedavisinde bu üç tedavi şeklide etkilidir ve birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük görülmedi. BPO ve BPO + eritromisin kombinasyonu tedavileri uzun süredir rutinde kullanılmakta olan tedavilerdir. Topikal antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve diğer bazı tedavilerin yan etkilerinin olması akne tedavisinde yeni alternatif tedavi şekilleri arayışına yol açmıştır. Günümüzde özellikle dermokozmetik alanda kullanılmaya başlanan niasinamid + laurik asit + gallik asit kombinasyonu olan kremin bu alternatif tedavi şekillerinden biri olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Thappa D, Adityan B, Kumari R. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(3):323.
2. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Ski Res Technol.* 2012 Feb;18(1):1–14.
3. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol.* 2009 May;60(5):S1–50.
4. El-Latif AAA, Hassan FAA, Elshahed AR, Mohamed AG, Elsaie ML. Intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5 % gel in treatment of acne vulgaris. *Lasers Med Sci.* 2014;29(3):1009–15.
5. Ibrahim F, El-Deen AK, El Abass SA, Shimizu K. An ecofriendly green liquid chromatographic method for simultaneous determination of nicotinamide and clindamycin phosphate in pharmaceutical gel for acne treatment. *J Food Drug Anal.* 2017;25(3):741–7.
6. Walocko FM, Eber AE, Keri JE, AL-Harbi MA, Nouri K. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther.* 2017;30(5):1–7.
7. Araviiskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(6):926–35.
8. Sharma R, Kishore N, Hussein A, Lall N. Antibacterial and anti-inflammatory effects of *Syzygium jambos* L. (Alston) and isolated compounds on acne vulgaris. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:1–10.
9. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1440–4.

10. Öztürk A. Akne Vulgaris ' in Psikiyatrik Etkileri The Psychiatric Impact of Acne Vulgaris. 2014;15(3):360–4.
11. Dreno B, Poli F. Epidemiology of Acne. *Dermatology*. 2003;206(1):7–10.
12. Zouboulis CC, Eady EA, Philpott MP, Goldsmith LA, Orfanos CE, Cunliffe BWC, et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005;14(2):143–52.
13. Shalita AR. Acne: Clinical presentations. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):385–6.
14. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. 1051-81 p.
15. Kapulu N, Türen Ermertcan A, Şahin MT, İnanır I, Öztürkcan S. Postadolesan aknenin akne spektrumu içindeki yeri. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2003;4(1):5–8.
16. Tuzun Y, Dolar N. Güncel Akne Tedavisi. *Dermatose*. 2004;3(4):220–9.
17. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Clin Electron Microsc Soc Japan*. 2001;34:34–40.
18. Webster G. The pathophysiology of acne. *CUTİS*. 2005;76:4–7.
19. Cunliffe W. *Histology. Acne*. 1st ed. Cunliffe W, editor. london: Martin Dunitz Limited; 1989. 93-114 p.
20. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: Pathogenesis and diagnosis. *Cutis*. 2002;70(2):101–5.
21. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(2):221–5.
22. Elibüyük Aksaç S, Güneş Bilgili S, Yavuz İH, Özaydın Yavuz G. Etiopathogenesis of Acne Vulgaris. *Van Med J*. 2018;25(2):260–7.

23. Ekiz Ö, Balta İ. Acne Vulgaris and Acne Rosacea: An Update in Etiopathogenesis. *J Clin Anal Med* | 1 *J Clin Anal Med*. 2014;5:226–56.
24. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360–6.
25. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. [Review] [45 refs] . *Br J Dermatology* . 2000;142(6):1084–91.
26. Soyuduru G, Adışen DE, Ahmet P, Aksakal B. Derleme Akne Vulgaris Patogenezi Güncel. *dermatoz*. 2017;1–9.
27. Adjaye J, Dionyssopoulos A, Papakonstantinou E, Gouvousis P, Tsogas P, Lehrach H, et al. Matrix Metalloproteinases of Epithelial Origin in Facial Sebum of Patients with Acne and their Regulation by Isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):673–84.
28. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Derg*. 2004;35:207–11.
29. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul;63(1):124–41.
30. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008 Sep;27(3):188–96.
31. Özlü E, Baykan A, Ertaş. DERLEME / REVIEW. Akne Vulgaris Etiyopatogenezinin Genel Bakış. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg*. 2018;8(1):44–51.
32. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001 Jul;145(1):100–4.
33. Ekmen SŞ. Akne Vulgaris Ve Sigara Kullanımı Arasındaki Korelasyon Değerlendirmesi Üzerine Bir Çalışma. *Uluslararası Hakemli Akad Spor Sağlık Ve Tıp Bilim Derg*. 2011;02(01).

34. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. JDDG. 2007 Apr;5(4):316–23.
35. Zohra F, Sultana T, Islam S, Nasreen T. Evaluation of Severity in Patients of Acne Vulgaris by Global Acne Grading System in Bangladesh. Clin Pathol Res J. 2017;1(1).
36. James W, Barger T, Elston D. Andrew's Disease of The Skin, Clinical Dermatology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. 231-50 p.
37. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001 Jul;45(1):109–17.
38. Ukşal Ü. Yenidoğan Dermatozları. Türkderm. 2011;45(2):68–72.
39. Yiu ZZN, Madan V, Griffiths CEM. Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. Clin Exp Dermatol. 2015 Jun;40(4):383–6.
40. Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WJ, Holland KT, Karvonen J, Reunala T. Delayed Hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in Patients with Severe Nodular Acne and Acne fulminans. Dermatology. 1994;189(4):344–9.
41. Aydemir EH. Self Inflicted Dermatological Diseases. TURKDERM. 2010;44(supp 1):41–5.
42. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1998 Aug;39(2):S34–7.
43. Yamamoto O, Tokura Y. Photocontact dermatitis and chloracne: two major occupational and environmental skin diseases induced by different actions of halogenated chemicals. J Dermatol Sci. 2003 Aug;32(2):85–94.
44. Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-Induced Acneiform Eruption. Am J Clin Dermatol. 2011 Aug;12(4):233–45.
45. Kazandjieva J, Tsankov N. Drug-induced acne. Clin Dermatol. 2017 Mar;35(2):156–62.

46. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B, Melnik B, Yamasaki O, Dessinioti C, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011 Jun;25(6):637–46.
47. Ünal E, Balta İ. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi. *Turkiye Klin J Dermatol-Special Top*. 2016;9(2):34–40.
48. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skorlama sistemleri. *Turkderm*. 2016;50(2):42–53.
49. Del Rosso JQ, Silverberg N, Zeichner JA. When Acne is Not Acne. Vol. 34, *Dermatologic Clinics*. 2016. p. 225–8.
50. Lavers I. Diagnosis and management of acne vulgaris. *Nurse Prescr*. 2014 Jul 2;12(7):330–6.
51. Thiboutot D, Strauss J. Fitzpatrick Dermatology in General Medicine. 6th ed. Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith L, Katz S, editors. New York: McGraw Hill; 2003. 672-687 p.
52. Leeming JP, Holland KT, Cuncliffe WJ. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 1988;118:203–8.
53. Kligman A. An overview of acne. *J Invest Dermatol*. 1974;62:268–87.
54. Plewig G. Morphologic dynamics of acne vulgaris. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1980;89:9–16.
55. Invitational Symposium on Comedogenicity. *J Acad Dermatol*. 1989;20:272–7.
56. Norris JFB, Cuncliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol*. 1988;118:651–9.
57. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol*. 1997;36:416–8.

58. Mıstık S, Ferahbaş A. Aile Hekimliğinde Akne Vulgaris Tedavisine Yaklaşım. *Türk Aile Hek Derg.* 2005;9(2):71–8.
59. Maiti R, Sirka CS, Ashique Rahman MA, Srinivasan A, Parida S, Hota D. Efficacy and Safety of Tazarotene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel Versus Adapalene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel in Facial Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Drug Investig.* 2017;37(11):1083–91.
60. Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: Topical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):398–407.
61. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topische retinoide bei akne - Eine evidenzbasierte übersicht. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2008;6(12):1023–31.
62. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 SUPPL.):200–10.
63. Mills O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(4):260–5.
64. Kırkağaç A, Saraçoğlu ZN, Koku Aksu AE. Comparison of the efficacy and safety of topical clindamycin and 5% benzoyl peroxide with nadifloxacin cream and 5% benzoyl peroxide gel in the treatment of acne vulgaris and assessment of the effects of these treatments on quality of life. *Turkderm.* 2015;49(1):54–9.
65. Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther.* 2008;21(3):187–95.

66. Ricci F, Masini F, Fossati B, Frascione P, Waure CDE, Capizzi R, et al. Combination therapy with hydrogen peroxide (4%), salicylic acid (0.5%) and D-panthenol (4%): efficacy and skin tolerability in common acne. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;19:232–6.
67. James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(4):649–59.
68. Saraçoğlu ZN, Aksu AEK, Kırkağaç A. Efficacy and Safety of Topical Niacinamide for Acne Vulgaris. *Turkderm.* 2011;45(2):93–6.
69. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: Acne. *Dermatol Ther.* 2008;21(2):86–95.
70. Anzaku AA, Akyala JI, Juliet A, Obianuju EC. Antibacterial Activity of Lauric Acid on Some Selected Clinical Isolates. *Ann Clin Lab Res.* 2017;05(02):1–5.
71. Pal SM, Avneet G, Siddhraj SS. Gallic Acid : Pharmacological Promising Lead Molecule : A Review Gallic Acid : Pharmacological Promising Lead Molecule : A Review. *Int J Pharmacogn Phytochem Res.* 2018;10(April):132–8.
72. Güngör E. Akne. *Turk Dermatoloji Derg.* 2012;6(4):138–49.
73. Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther.* 2016;29(5):377–84.
74. McCarty M, Rosso J. Chronic Administration of Oral Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Acne Vulgaris. 2011;4(8):58–66.
75. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):412–8.
76. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:241–8.

77. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol.* 2015;172(S1):37–46.
78. Galadari I, Kaegi M, Araviiskaia E, Dréno B, Massa A, Kemeny L, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(9):1480–90.
79. Leyden JJ, Levy SF, Hickman JG, Stewart DM, Jarratt MT. The Efficacy and Safety of a Combination Benzoyl Peroxide/Clindamycin Topical Gel Compared with Benzoyl Peroxide Alone and a Benzoyl Peroxide/Erythromycin Combination Product. *J Cutan Med Surg.* 2017;5(1):37–42.
80. Turan H, Sarıcaoğlu H, Turan A, Bülbül Başkan E, Aydoğan K. Hafif ve Orta Şiddetli Akne Vulgaris Tedavisinde Sodyum Sulfasetamidin Etkinliği: Randomize, Karşılaştırmalı Çalışma. *Turkderm.* 2012;46(1):33–8.
81. Tan J, Bissonnette R, Gratton D, Kerrouche N, Canosa JM. The safety and efficacy of four different fixed combination regimens of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for the treatment of acne vulgaris: results from a randomised controlled study. *Eur J Dermatol.* 2018;28(4):502–8.
82. Gonzalez P, Vila R, Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1 %/ benzoyl peroxide 5 % gel. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11(5):251–60.
83. Raone B, Ardigò M, Micali G, Raboni R, Veraldi S, Patrizi A. Salicylic Acid Peel Incorporating Triethyl Citrate and Ethyl Linoleate in the Treatment of Moderate Acne: A New Therapeutic Approach. *Dermatologic Surg.* 2013;39(8):1243–51.
84. Mareledwane N. A randomized, open-label, comparative study of oral doxycycline 100 mg vs. 5% topical benzoyl peroxide in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. 2006;45:1438–9.

85. Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol.* 2005;32(3):169–73.
86. Bissonnette R, Maari C, Bolduc C, Provost N, Rougier A, Nigen S, et al. Randomized study comparing the efficacy and tolerance of a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid and 5% benzoyl peroxide in the treatment of facial acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(1):19–23.
87. Mazzarello V, Donadu M, Ferrari M, Piga G, Usai D, Zanetti S, et al. Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clin Pharmacol Adv Appl.* 2018;Volume 10:175–81.
88. Chu A, Huber FJ, Plott RT. The comparative efficacy of benzoyl peroxide solution in the treatment of acne vulgaris. 1997;235–9.
89. Chalker D, Shalita A, Smith G, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of a 3 % erythromycin and 5 % benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. 1983;9(6):933–6.
90. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical Nicotinamide Compared With Clindamycin Gel in the Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris. *Int J Dermatol.* 1995;34(6):434–7.
91. Kaymak Y, Önder M. An Investigation of Efficacy of Topical Niacinamide for the Treatment of Mild and Moderate Acne Vulgaris. *J Turk Acad Dermatol.* 2008;2(4):82402.
92. Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2013;52(8):999–1004.
93. Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, Zouboulis CC, Zhang L, Gallo RL, et al. Antimicrobial property of lauric acid against propionibacterium acnes: Its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2480–8.

94. Huang WC, Tsai TH, Chuang L Te, Li YY, Zouboulis CC, Tsai PJ. Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of capric acid against *Propionibacterium acnes*: A comparative study with lauric acid. *J Dermatol Sci.* 2014;73(3):232–40.
95. Nelson K, Lyles JT, Li T, Saitta A, Addie-Noye E, Tyler P, et al. Anti-acne activity of Italian medicinal plants used for skin infection. *Front Pharmacol.* 2016;7(NOV):1–14.

