

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA KOZMETİKLERLE  
OLUŞAN ALLERJİK KONTAKT DERMATİT SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İpek GÜRSES KOÇ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. PINAR YÜKSEL BAŞAK

ISPARTA-2010

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**AKNE VULGARİSLİ HASTALARDA KOZMETİKLERLE  
OLUŞAN ALLERJİK KONTAKT DERMATİT SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İpek GÜRSES KOÇ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF. DR. PINAR YÜKSEL BAŞAK

“BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA PROJELERİ YÖNETİM  
BİRİMİ TARAFINDAN 1665 PROJE NO’SU İLE DESTEKLENMİŞTİR”

ISPARTA-2010

## ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Prof. Dr. Pınar YÜKSEL BAŞAK'a,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocalarım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA, Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Ali Murat CEYHAN ve Yrd. Doç. Dr. İjlal ERTURAN'a,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim, yaşamımın her anında yanımda olan canım aileme,

Son olarak; hayatıma anlam kazandıran, yanlarında daima huzur bulduğum sevgili eşim ve biricik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Akne Vulgaris.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	2
2.1.2. Patogenez.....	2
2.1.2.1. Sebace Bezlerin Hiperplazisi ve Sebum Üretiminde Artış.....	3
2.1.2.2. Folliküler Hiperkeratinizasyon .....	4
2.1.2.3. P. acnes ile Follikül Hiperkolonizasyonu .....	5
2.1.2.4. İnflamasyon ve İmmün Reaksiyon .....	5
2.1.3. Akneyi Tetikleyen Faktörler .....	6
2.1.4. Klinik Bulgular .....	6
2.1.4.1. Komedonal Akne.....	7
2.1.4.2. İnflamatuvar Akne.....	7
2.1.4.3. Nodülökistik Akne.....	7
2.1.5. Akne Diğerklinik Tipler .....	8
2.1.5.1. Akne Konglobata.....	8
2.1.5.2. Akne Fulminans .....	8
2.1.5.3. Pyoderma Fasiale .....	8
2.1.5.4. Akne Ekskoriye .....	9
2.1.5.5. Akne Veneata (Kontakt Akne) .....	9
2.1.5.6. İlaç Aknesi .....	9
2.1.5.7. Kozmetik Akne .....	9
2.1.5.8. Klor Aknesi.....	10
2.1.5.9. Neonatal Akne.....	10
2.1.5.10. İnfantil Akne .....	10
2.1.6. Patoloji .....	11
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	11
2.1.8. Tedavi.....	12
2.1.8.1. Topikal Tedavi .....	12
2.1.8.1.1. Retinoidler .....	12
2.1.8.1.1.1. Tretinoin.....	12
2.1.8.1.1.2. Adapalen .....	13
2.1.8.1.1.3. İzotretinoin .....	13
2.1.8.1.1.4. Tazaroten.....	13
2.1.8.1.1.5. Retinaldehit .....	14
2.1.8.1.1.6. Retinoil β Glukuronid .....	14
2.1.8.1.1.7. Motretinid.....	14
2.1.8.1.2. Antibiyotikler .....	14
2.1.8.1.2.1. Eritromisin .....	15
2.1.8.1.2.2. Klindamisin .....	15
2.1.8.1.2.3. Tetrasiklin .....	15
2.1.8.1.2.4. Sodyum Sülfasetamid.....	15
2.1.8.1.2.5. Nadifloksasin.....	15
2.1.8.1.3. Azeleik Asit.....	16
2.1.8.1.4. Benzoi Peroksit .....	16
2.1.8.1.5. Salisilik Asit.....	16
2.1.8.2. Sistemik Tedavi.....	17
2.1.8.2.1. Sistemik Antibiyotikler .....	17
2.1.8.2.1.1. Tetrasiklin .....	17
2.1.8.2.1.2. Doksisisiklin .....	18
2.1.8.2.1.3. Minosiklin .....	18
2.1.8.2.1.4. Limesiklin .....	18
2.1.8.2.1.5. Eritromisin .....	18
2.1.8.2.1.6. Azitromisin.....	18

2.1.8.2.1.7. Klindamisin .....	19
2.1.8.2.1.8. Trimetoprim-Sülfametoksazol .....	19
2.1.8.2.2. Hormon Tedavisi .....	19
2.1.8.2.3. İzotretinoin .....	20
2.1.8.3. Kombine Tedavi .....	21
2.1.8.4. Diğer Tedavi Yöntemleri .....	21
2.2. Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkiler .....	22
2.2.1. Kozmetik İntolerans Sendromu (Hassas-Reaktif Deri) .....	23
2.2.2. Kontakt Dermatitler .....	23
2.2.2.1. İritan Kontakt Dermatitler (İKD) .....	24
2.2.2.2. Allerjik Kontakt Dermatitler (AKD) .....	25
2.2.3. Fotokontakt Dermatit (Fotosensitivite) .....	27
2.2.4. Kontakt ürtiker .....	27
2.2.5. Akne/Folikülit .....	27
2.2.6. Deri ve Eklerinde Renk Değişikliği .....	28
2.2.7. Tırnak Değişiklikleri .....	28
2.2.8. Saç Değişiklikleri .....	28
2.2.9. Sistemik Yan Etkiler .....	29
2.3. Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkilerin Tanısı .....	29
2.3.1. Yama (Patch) Testi .....	29
2.3.1.2. Yama Testinin Yapılışı .....	29
2.3.1.3. Yama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	30
2.3.2. Açık ve Yarı-Açık Testler .....	31
2.3.3. Prick Testi .....	31
2.3.4. Foto-Yama Testi .....	31
2.3.5. Tekrarlayan Açık Uygulama Testi (TAUT) .....	31
2.3.6. Kullanım Testi .....	32
<b>3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....</b>	<b>33</b>
3.1. İstatistiksel Analiz .....	37
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Bulguları .....	38
4.2. Akne Vulgarisli Hastalar ve Kontrol Grubunda Yama Testi Sonuçları .....	39
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>53</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>

## 1. GİRİŞ

Akne vulgaris, yüz, sırt ve göğüs gibi seboreik bölgeleri etkileyen, komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skarlarla karakterize pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır (1). Adölesan dönemde %60-90 oranında görüldüğü gibi erişkin popülasyonu da etkileyebilmektedir (2).

Patogenezi multifaktöriyel olan akne vulgarisin emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonları bozarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ve akne tedavisinin yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (3,4). Bununla birlikte tretinoin ve benzoil peroksit gibi akne tedavisinde kullanılan topikal ajanlara karşı irritan ve allerjik kontakt dermatit de gelişebilmektedir (5).

Kozmetik ürünler temizlemek, korumak, görünümü güzelleştirmek ve koku vermek amacıyla, insan vücudunda başta deri olmak üzere saç, kıl, diş ve müköz membranlara uygulanan ürünlerdir (6). Şiddeti ne olursa olsun akne vulgaris, medikal tedavi gerektirmekle birlikte hastalara kozmetik ürünlerin özenle seçilmesi konusunda önerilerde bulunulması da büyük önem taşır. Kozmetiklerin bilinçsiz kullanımı kozmetik akneye neden olabileceği gibi kozmetik ürünlere bağlı irritan ve allerjik kontakt dermatit gelişebildiği de rapor edilmiştir (6,7).

Allerjik kontakt dermatit dışardan temas eden ajanlara karşı gelişen gecikmiş tip reaksiyondur (8). Kozmetik ürünlere bağlı allerjik reaksiyonların %50'si yüzde yerleşir ve bu olguların %79'u kadınlarda görülür. Allerjik kontakt dermatite neden olan ürünlerin çoğu, kişisel bakım ürünleri, saç ve tırnak kozmetikleri, deodorantlar, parfümler ve renkli makyaj ürünleridir (6).

Bu çalışmada akne vulgaris hastaları ve sağlıklı kontrollere Avrupa standart seri yama testi ve kozmetik seri yama testi uygulanarak kozmetiklerin akne vulgaris hastalarında allerjik kontakt dermatit oluşturma sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akne Vulgaris

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığı olan akne vulgaris (AV), toplumun yaklaşık %85'ini hayatının bir döneminde etkileyen, sık görülen deri hastalıklarından biridir (1,4). AV prevalansı, 16-17 yaştaki erkeklerde %95-100, kızlarda %83-85 oranlarında bildirilmiştir. Hastalığın sıklık ve şiddeti erkeklerde 16-19 ve kızlarda 14-17 yaşlar arasında en yüksek düzeydedir. Olguların %7-17'sinde 25 yaşından sonra da devam edebilir (9). Başlangıç yaşı önemli olmaksızın 25 yaşından sonra görülen akne kadınları daha fazla etkilemektedir (10). Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmesine rağmen erkeklerde daha şiddetli seyreder (11). AV familial olarak da görülebilmektedir. Ancak yüksek prevalansı nedeniyle bu durumun değerlendirilmesi oldukça zordur. Nodülökistik aknenin beyaz erkeklerde siyah erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (12).

#### 2.1.2. Patogenez

Aknenin temel sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel bir hastalık olduğuna inanılmaktadır (12,13). Tek yumurta ikizleri arasında görülme sıklığının yüksek olması, aknede genetik yatkınlığın olduğunu düşündürmüştür. Spesifik herediter mekanizmalarla ilgili bilgiler az olsa da aknenin predispozisyonundan sitokrom P-450-1A1 ve steroid 21 hidroksilazı kodlayan genlerin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Steroid 21 hidroksilaz geni böbrek üstü bezindeki androjen üretimini etkilemektedir (14).

AV etyopatogenezinde başlıca 4 faktör rol oynar:

- a) Sebace bezlerin hiperplazisi ve sebum üretiminde artış
- b) Folliküler hiperkeratinizasyon
- c) Propionibacterium acnes (*P. acnes*) ile follikül hiperkolonizasyonu
- d) İnflamasyon ve immün reaksiyon (13,15)

### 2.1.2.1. Sebace Bezlerin Hiperplazisi ve Sebum Üretiminde Artış

Akne hastalarında genellikle sebum üretiminde artış mevcuttur (14). Sebum skualen, kolesterol, kolesterol esterleri, balmumu esterleri ve trigliseridlerden oluşmaktadır (12). Sebum, folliküler kanala ilerlediğinde trigliseridler mikrobiyal lipaz tarafından serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolize edilir. *P. acnes* bir lipaz üretir ve deri yüzeyindeki serbest yağ asitlerinin %95'inin *P. acnes* aktivitesi ile oluştuğu bildirilmiştir. *P. acnes* metabolizması ile üretilen serbest yağ asitleri akne mikrokomedon formasyonu ve inflamatuvar reaksiyonların gelişmesine katkıda bulunmaktadır (16). Sebace bezler bakteri varlığı olmadan da serbest yağ asidi üretebilmektedir (17).

Esansiyel bir yağ asidi olan linoleik asitin akneli hastalarda önemli oranda azaldığı bulunmuştur. Sebum sekresyonu ve sebumdaki linoleik asit konsantrasyonu arasında ters bir ilişki mevcuttur (12).

Sebace bezler androjenlere duyarlıdır. Akne genellikle androjen üretiminin arttığı ve sebum sekresyonunun aşırı derecede uyarıldığı pubertede meydana gelir. Hipofiz, adrenal bez veya gonadları etkileyip testosteron salgılanmasına neden olarak pilosebace üniti etkiler. Testosteron 5 alfa redüktaz tip 1 tarafından dihidrotestosterona dönüştürülür. Akne hastalarının sebace bezlerinde 5 alfa redüktaz tip 1 seviyesi ve androjen reseptör sayısı yüksek oranda bulunmuştur (16). Sebore bulunan hastaların çoğunda artmış sebum üretimine karşın normal serum androjen değerleri mevcuttur. Sebositlerin androjenlere artmış sensitivitesi tahmin edilen nedendir (14).

Son zamanlarda iki yeni grup reseptör daha tanımlanmış olup bunlar; nöromedyatör reseptörler ( $\alpha$ - melanin stimulan hormon (MSH), substans P) ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör (PPAR)'lerdir. Nöromedyatör reseptörler



stres ile akne oluşumu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Stresin periferik sinir lifleri aracılığıyla substans P üretimini indüklediği, sebase bezlerdeki reseptörleri aktif hale getirdiği ve böylelikle sebum üretimini artırdığına inanılmaktadır. PPAR reseptörü kolesterol ve serbest yağ asitleri tarafından uyarılır. Bu reseptör keratinosit ve sebositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenler (18).

Yapılan bir çalışmada fasyal sebum ekskresyonu ile serum insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (19).

### 2.1.2.2. Folliküler Hiperkeratinizasyon

AV'de sebase folliküldeki ilk değişiklik follikül içindeki keratinizasyon paternindeki değişimdir (12). Normal kıl follikülünde keratinositler gevşek olarak yerleşmiştir. Keratinositler düzenli olarak deskuame olur ve sebum akımı ile deri yüzeyine taşınır. Yeni üretilen ve deskuame olan hücreler arasında bir denge vardır. AV'li hastaların folliküllerinde ise keratinosit proliferasyonunda artış mevcut olup yoğun ve sıkı boynuzsu lamella tam anlamıyla deskuame olmaz ve deri yüzeyine sebumla taşınmaz (14). Akne hastalarında folliküler epitel hücreleri daha fazla sayıda dezmozom ve tonofilaman içerdikleri için statum korneum daha kalın ve yapışkan hale gelir ve böylece lümen içine dökülmez. Sonunda folliküler kanal yoğun keratinöz plak ile tıkanır (16). Böylece ilk olarak gözle görülmeyen mikrokomedon, daha sonra ise komedon oluşmaktadır (14).

En önemli komedojenik ajan *P. acnes* metabolizması ile üretilen serbest yağ asitleridir. Linoleik asit esansiyel bir yağ asididir. Akneye yatkın sebase folliküllerde linoleik asitin rölatif olarak daha düşük konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Linoleik asitin düşük değerleri epidermal bariyer fonksiyonunda azalmayla sonuçlanır (16). Bu da komedonal duvarı inflamatuvar maddelere geçirgen hale getirebilmektedir (20). Skualen hafif komedojenik olduğu halde skualen peroksit yüksek oranda komedojeniktir. Sebumda *P. acnes* tarafından üretilen skualen peroksit folliküler infundibulumda epitelyum hiperkeratozunu uyarabilmektedir (16).

Androjenler DNA sentezini uyararak epidermal hiperplazi ve folliküler hiperkeratoza neden olur (21). Duktal keratinositler tarafından sitokin üretiminin de komedon gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (20). İnterlökin-1 (IL-1)'in

belirli konsantrasyonlarının normal bir kıl follikülünde folliküler hiperkeratoz oluşumu için yeterli olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (14).

### **2.1.2.3. P. acnes ile Follikül Hiperkolonizasyonu**

*P. acnes* anaerobik difteroid gram pozitif bir basil olup insan deri florasının bir üyesidir (14,16). Yüz, göğüs ve sırt derisinde sebumdan zengin folliküllerde kolonize olur (16). Sebore ve eş zamanlı folliküler hiperkeratoz propionibakteri proliferasyonunu uyarır (14). *P. acnes* lipaz, proteaz, hiyalüronidaz ve kemotaktik faktörler üreterek serbest yağ asitlerinin oluşumunu artırır. Bu da komedon oluşumu ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda rol oynar (9). Ayrıca metalloproteazlar, IL-1 ve IL-8 benzeri sitokinleri ürettiği de gösterilmiştir (18). *P. acnes* klasik ve alternatif kompleman yolunu uyararak kompleman 5a (C5a) nötrofil kemotaktik faktörü üretir (16). Şiddetli akneli hastalarda *P. acnes*'e karşı dolaşan antikorlar yüksek bulunmuştur (12).

Günümüzde monositler gibi bazı kan hücrelerinin yüzeyinde toll-like reseptörler (TLR) olarak adlandırılan doğal immünite reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Gram pozitif basillerin bağlandığı TLR 2 ve polisakkaritlerin bağlandığı TLR 4, keratinositlerde tespit edilmiş olup akneli hastaların deri lezyonlarında bu reseptörlerin ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır (18).

### **2.1.2.4. İnflamasyon ve İmmün Reaksiyon**

İmmünolojik ve inflamatuvar faktörler aknenin gelişimi ve seyrine etki etmektedir. Follikülü çevreleyen lökositler, özellikle T helper lenfositler IL-1 gibi sitokinleri üreterek komedonları başlatır. Böylece akne gelişimi için zemin hazırlanmış olur. İnflamatuvar süreç sebum üretimini de artırabilir (14). Komedonlar rüptüre olarak içeriği dermis içine boşaldığında inflame papül, püstül ve nodüller gelişir. Sebumdaki keratin, kıl ve lipidler direk olarak immünolojik olmayan yabancı cisim reaksiyonu ile inflamasyonu başlatır. *P. acnes*'in, düşük moleküler ağırlıklı kemotaktik faktörlerin salınımı ile komedon rüptürü için ortam hazırladığına inanılmaktadır. Bu faktörler incelmış folliküler epitelyum boyunca dağılır ve ortama

nötrofilleri çeker. İnflamatuvar akne lezyonlarında makrofajlar *P. acnes*'i fagosite eder. Nötrofillerden lizozomal enzimler ve reaktif oksijen gibi inflamatuvar faktörler salınır. Böylece follikül duvarı hasara uğrar ve rüptür meydana gelir. Sebumdaki serbest yağ asitleri sitotoksiktir ve muhtemelen bu sürece de katkıda bulunmaktadır (16).

### 2.1.3. Akneyi Tetikleyen Faktörler

Emosyonel stresin akneyi alevlendirdiği iyi bilinmektedir. Halojenli hidrokarbonlar, yağlı veya tıkayıcı özellikteki kozmetikler komedojeniktir. Isı, nem ve ultraviyole radyasyon folliküler hiperkeratozu tetikleyebileceği gibi, basınç, sürtünme, aşırı ovma ve yıkama da mikrokomedonların rüptürüne neden olarak inflamasyonu başlatmaktadır (16). Yapılan bir çalışmada sigara içiminin kızlarda inflamatuvar akne gelişiminde koruyucu olduğu gösterilmiş olmakla beraber yayımlanan epidemiyolojik çalışmalarda tutarsız sonuçlar mevcuttur (22).

Hormonların AV üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Akne prevalansının erkek adölesanlarda daha yüksek olması bu durumu açıklamaktadır. Aşırı uzun boy nedeniyle androjen tedavisi verilen adölesanlarda tedaviden ortalama 6 ay sonra komedon ve papülopüstüler lezyonlarda önemli oranda artış tespit edilmiştir (23).

AV'in diyetle olan ilişkisi ispatlanamamıştır. Süt, çikolata, ekmek, fındık, yumurta gibi glisemik indeksi yüksek gıdaların akne lezyonlarını artırabileceği üzerinde durulmuştur. Artmış glisemik yük hiperinsülinemiye neden olmakta ve hormona bağımlı sebum üretimini tetiklemektedir. Bu nedenle hastalara kendisinin belirlediği akne şikayetini artırıcı yiyeceklerden uzak durması önerilmelidir (24).

### 2.1.4. Klinik Bulgular

AV lezyonlarının birincil yerleşim bölgesi yüz olmakla birlikte daha az oranda sırt, göğüs ve omuzlarda da görülebilmektedir. Lezyonlar noninflamatuvar ve inflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılır (12). Noninflamatuvar lezyonlar açık ve kapalı komedonlar iken inflamatuvar lezyonlar papül, püstül, nodül ve kistlerdir. Açık komedonlar folliküler orifislerde, ortalama bir mm çapında, yuvarlak, deri

yüzeyinden hafif kabarık siyahımsı veya siyah noktalar şeklinde görülür. Kapalı komedonlar ise 1-2 mm çapında, deri renginde veya beyazımsı papüller şeklinde gözlenir (9). Papül ve püstüller yüzeysel yerleşimli iken nodül ve kistler derin yerleşimlidir (25). Eritematöz papüller 1-5 mm boyutlarındadır. Püstüller de aynı büyüklükte olup beyaz steril pürülan materyal ile doludur (26). Nodüller ise inflame, endüre ve hassas olup ortalama 1 cm çapındadır (9,26). Kistler kıvamlarının daha yumuşak olması dışında nodüllere benzer özellikte olup genellikle yüzeye açılım göstermezler. AV'in izleri eritem, hiperpigmentasyon, atrofik veya hipertrofik skar şeklinde görülebilmektedir (9).

AV klinik görünümüne göre üç tipe ayrılmaktadır: (25)

#### **2.1.4.1. Komedonal Akne**

İnflamatuvar lezyonlar yoktur, açık ve kapalı komedonlar özellikle yüzde görülür. Lezyonlar erken puberte döneminde görülmeye eğilimlidirler. Hastaların çoğunda lezyonlara sebore eşlik eder.

#### **2.1.4.2. İnflamatuvar Akne**

Hafif ve orta şiddetli akne olarak ikiye ayrılabilir. Hafif inflamatuvar akne komedonlar ve inflamatuvar papüller bulunurken orta şiddetteki inflamatuvar akne komedon, papül ve püstüller vardır.

#### **2.1.4.3. Nodülökistik Akne**

Şiddetli akne formudur. Komedonlar, inflamatuvar lezyonlar ve 5 mm'den büyük nodüller vardır. Skarlar, genellikle derin inflamatuvar lezyonlardan sonra oluşmakla beraber, eğilimli hastalarda yüzeysel lezyonlardan sonra da oluşabilir.

## **2.1.5. Aknede Diğer Klinik Tipler**

### **2.1.5.1. Akne Konglobata**

AV'in ciddi bir varyantı olarak kabul edilmekle beraber farklı bir hastalıktır. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yetişkin erkeklerde daha fazla görülen hastalık sıklıkla sırt, kalça ve göğüste lokalize olur (25). Hastalığın tipik özelliği, özellikle ense ve gövde üst kısmında görülen grup yapmış komedonlardır (20). Ayrıca papül, püstül, abse, kist ve nodüller de görülmektedir. Genellikle skar bırakarak iyileşir (25,27).

### **2.1.5.2. Akne Fulminans**

Akne fulminans, akne malign olarak da bilinmektedir (25). En sık göğüs ve sırtta yerleşen akut başlangıçlı inflamatuvar nodül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar hızla süpüre olarak hemorajik ülserlere dönüşmektedir. Tipik olarak hafif veya orta şiddetli akne öyküsü olan erkek adölesanlarda görülür. Hastalarda sıklıkla ateş, halsizlik, artralji ve miyalji semptomları mevcuttur (28). Nadiren eritema nodozum görülebilir (26). Ayrıca lökositoz, artmış sedimantasyon hızı, anemi, proteinüri ve dolaşan immünkompleksler de saptanabilmektedir (26,28). Aseptik, osteomyelit benzeri, osteolitik kemik lezyonları bu hastalarda bildirilmiştir (28). Tedaviye rağmen skar gelişebilir (25).

### **2.1.5.3. Pyoderma Fasiale**

Seyrek görülen ciddi bir akne formudur. 20-40 yaş arası kadınlarda daha çok görülür ve özellikle yüzde akut olarak gelişen inflamatuvar nodülökistik lezyonlarla karakterizedir. Prognoz iyidir (25).

#### **2.1.5.4. Akne Ekskoriye**

Genellikle kadınlarda görülen bir akne formu olup ekskoriye inflamatuvar papüller mevcuttur. Genellikle alın, yanak, göğüs ve özellikle saç çizgisinde görülür (25). Akne ekskoriye lezyonları tekrarlayan koparma eylemi nedeniyle oluşmaktadır. Noktasal skarlar tipik olmakla birlikte hipertrofik skarlar ve keloid de görülebilir. Depresyon, anksiyete ve diğer psikolojik problemler eşlik edebildiğinden mutlaka araştırılmalıdır (29).

#### **2.1.5.5. Akne Veneata (Kontakt Akne)**

Deriye dışarıdan temas eden kimyasal maddelerin yol açtığı akne tipidir. Kozmetikler ve temizlik maddeleri en önemli nedenleridir. En sık malar bölge, alın, çene açısı ve kulak arkasında görülür (25).

#### **2.1.5.6. İlaç Aknesi**

İlaç aknesine neden olan sistemik ilaçların başında kortikosteroidler, izoniazid, halojenler, hidantoin ve lityum gelir. Oral kontraseptif, androjenler ve siklosporin gibi ilaçlarla da meydana gelebilir. Her yaşta ortaya çıkabilen bu akne tipi sadece sebace bezlerin yoğun olduğu bölgeler ile sınırlı olmayıp, başlıca göğüs, omuz, boyun, sırt ve ekstremitelerde de yerleşebilir (25). Ani başlangıçlı inflamatuvar monomorfik papüler erüpsiyon karakteristiktir (26). Lezyonlar ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra geriler (25).

#### **2.1.5.7. Kozmetik Akne**

Kozmetik ürün kullanımına bağlı olarak gelişen alt yanak ve çenede akneiform erüpsiyon ile karakterize klinik tablodur. Genellikle 20-50 yaş arasındaki kadınlarda görülür. Özellikle yüz kremlerine bağlı olarak gelişmektedir. Kozmetik aknesi büyük ölçüde kapalı komedonlardan oluşmakla birlikte yanak ve çene üzerinde papülopüstüler lezyonlar da görülebilmektedir (6).

### **2.1.5.8. Klor Aknesi**

Klorlu aromatik hidrokarbonlara maruziyet sonrası oluşan ve maruziyetten haftalar sonra gelişen akne tipidir. Malar, retroaurikuler, mandibuler bölgeler, boyun, aksilla ve skrotumda küçük kistik papül ve nodüller şeklinde görülür. Kistik lezyonlar skar bırakabilir. Maruziyetten yıllar sonra da rekürrensler görülebilmektedir (26).

### **2.1.5.9. Neonatal Akne**

Doğumda veya yaşamın ilk 4 haftası süresince, neonatal dönemde görülen akne tipidir. Yenidoğanların yaklaşık %20'sini etkilemektedir. Komedonlar, papül ve püstüller mevcuttur. Kist ve nodüller oldukça nadirdir. Lezyonlar genellikle birkaç adet olup özellikle yanak ve alın bölgesine yerleşir (30). Yaşamın ilk haftaları-ayları içinde deride malassezia türlerinin kolonizasyonu ile geliştiği düşünülmekle birlikte malassezia'nın etyolojik rolü açık değildir (31). Maternal androjenlerin geçişinin de neden olabildiği görüşü mevcuttur (25). Lezyonlar birkaç ay içinde skarsız spontan olarak gerilemektedir (30).

### **2.1.5.10. İnfantil Akne**

İnfantil akne neonatal akneye göre daha az sıklıkla görülmekle birlikte daha yaygın ve şiddetlidir. Yaşamın 3-6 ayları arasında ortaya çıkar. Erkekler daha sık etkilenmektedir (31). Komedonlar, yüzeysel inflamatuvar papül ve püstüller, daha nadir olarak da nodülökistik lezyonlar yüzde, özellikle yanak bölgesinde yerleşir. Patogenezi açık değildir (32). Patofizyolojisinin maternal hormonal etkiye nazaran bebeğin intrinsik hormonal durumu ile daha ilgili olduğu düşünülmektedir (33). Bazı vakalarda 1-2 yıl sonra gerilemekle birlikte çoğu vakada lezyonlar 4-5 yaşına kadar devam etmektedir (31).

### 2.1.6. Patoloji

AV'de klinik olarak komedonlar görülmeden önce histopatolojik olarak mikrokomedonlar gelişir. Bunlar, sebace follikülün infrainfundibular kanalının hafifçe genişlemesi ile birlikte bu bölgede boynuzsu hücrelerin retansiyonunun artması ve altındaki granüler katmanın belirginleşmesi biçiminde görülür. Yavaş yavaş kanal içinde keratin ve çok sayıda bakteriden oluşan yoğun bir kitle meydana gelir. Aynı zamanda folliküler epitelyum incelik ve sebace bezler küçülür veya yok olur. Böylece klinik olarak görülebilen komedonlar oluşur. Kapalı komedonlar içinde birkaç, açık komedonlar içinde çok sayıda kıl kesiti görülebilir. Folliküler epitelyum yırtılmadan önce dermisten komedona doğru lenfosit göçü başlar. Beraberinde folliküler epitelde spongiyoz gelişir. Sonraki birkaç gün içinde follikül içinde nötrofiller birikmeye başlar. Bu birikim genişlemeye ve sonuçta epitelin yırtılmasına neden olur. Böylece lenfositler, plazmositler ve yabancı cisim dev hücrelerini içeren perifolliküler püstül gelişir. Folliküler epitelyum reepitelizasyon sırasında inflamasyonu sarma eğilimindedir. Böylece sekonder komedonlar, kistler ve sinüsler oluşabilir. İnflamatuvar lezyonları atrofik veya hipertrofik fibrozis izleyebilir (9).

### 2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

AV tanısı klinik özellikler ile konulur (9). Neonatal dönemde sebace bez hiperplazisi, miliaria rubra, milia ve kandidal enfeksiyonlarla karışır. Erişkin dönemde ise sebace bez hiperplazisi, trikoepitelyoma, trikodiskoma, fibrofolliküloma gibi folliküler orjinli tümörler, steatokistoma multipleks, erüptif vellüs kıl kisti, komedonların belirgin olduğu Favre-Racouchut hastalığı ve nevus komedonikus, inflamatuvar papül ve püstüllerin bulunduğu stafilokokkal follikülit, gram-negatif follikülit, eozinofilik follikülit, psödo-follikülit barba, akne keloidalis, rozasea, perioral dermatit ve lupus miliaris disseminatus faciei ile ayırıcı tanıya girmektedir (12,26).



## **2.1.8. Tedavi**

AV, yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen uzun dönem sonuçları önemli olabilir. Hastalar genellikle bozulmuş psikososyal gelişme, kendine güvende azalma ve emosyonel stres içerisindedirler. Bu nedenle hastalığın şiddetini ve tekrar etme potansiyelini azaltmada etkili tedavi oldukça önemlidir (3). Tedavi seçiminde lezyonların tipi, yaygınlığı, şiddeti, akne süresi ve hastalığın psikolojik etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca seçilen tedavi ajanları AV patogenezinde yer alan faktörleri hedef almalıdır (34). Günümüzde tedavi seçenekleri arasında topikal retinoidler, topikal antibiyotikler, oral antibiyotikler, oral retinoidler ve hormonal tedavi yer almaktadır (35,36).

### **2.1.8.1. Topikal Tedavi**

#### **2.1.8.1.1. Retinoidler**

Topikal retinoidler akne tedavisinde 1962'den beri kullanılmakta olup vitamin A'nın (retinol) sentetik türevleridir (13,37). Tek başlarına veya kombinasyon şeklinde kullanılarak akne tedavisinin önemli bir kısmını oluştururlar. Topikal retinoidler, öncü lezyon olan mikrokomedon oluşumunu inhibe eder, antiinflamatuvar etki gösterir, folliküler epitelin anormal deskuamasyonunu önler, diğer ilaçların penetrasyonunu kolaylaştırır (13).

Tretinoin, adapalen, izotretinoin, tazaroten, retinaldehit, retinoil  $\beta$ -glukuronid ve motretinid gibi farklı topikal retinoid formülasyonları bulunmaktadır (37).

##### **2.1.8.1.1.1. Tretinoin**

İlk kullanılan topikal retinoiddir. Üç değişik formülasyonu mevcuttur: krem (%0,025, %0,05 ve %0,1), jel (%0,01 ve %0,025) ve solüsyon (%0,05) (38). Formülasyonlar ve konsantrasyonları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Bazı preparatları eritromisin ile kombine edilmiştir. Topikal tretinoin sıklıkla eritem, deskuamasyon, deri kuruluğu veya kaşıntı gibi iritasyon bulgularına neden olabilir

(37). Tolerabilite problemlerinden ötürü tretinoinin mikrosfer jel ve polimer krem olarak iki yeni formülasyonu geliştirilmiştir. Bunlar selektif olarak follikülde lokalize kaldıklarından derideki konsantrasyonu ve irritasyonu daha az olmaktadır (13). Topikal %0,1 tretinoinin tedaviden 6 hafta sonra mikrokomedonlarda %50, 12 hafta sonra ise %80 azalma sağladığı gösterilmiştir (39). On iki haftalık bir çalışmada noninflamatuvar lezyonlarda %33-81, inflamatuvar lezyonlarda %17-71 ve total lezyon sayılarında ise %22-83 azalma elde edilmiştir (37).

#### **2.1.8.1.1.2. Adapalen**

Üçüncü kuşak bir retinoid ve naftoik asit türevidir (40). Adapalenin %0,1 jel, krem ve solüsyon ile %0,3 jel formu bulunmaktadır (39). Adapalen tretinoine göre daha iyi tolere edilir. Yapılan bir metaanalizde akne tedavisinde 12 hafta süre ile kullanılan %0,1 adapalen jel, %0,025'lik tretinoinle karşılaştırıldığında tretinoin kadar etkili bulunmuştur (1).

#### **2.1.8.1.1.3. İzotretinoin**

Tretinoinin 13-cis izomeridir. İzotretinoinin %0,05 jel, krem ve %0,1 krem formu bulunmaktadır (39). Ayrıca %2 eritromisin ile kombine edilmiş formu da mevcuttur (37). Tretinoine göre daha az, adapalene göre daha fazla irritan olduğu gösterilmiştir. İzotretinoin, 12-14 haftalık tedavi sonrasında noninflamatuvar lezyonlarda %46-78, inflamatuvar lezyonlarda %24-55 azalma sağlamaktadır (40).

#### **2.1.8.1.1.4. Tazaroten**

Tazaroten asetilenik retinoiddir (37). %0,05 ve %0,1 jel ve krem formu bulunmakla birlikte AV'de sadece %0,1 jel veya krem formu onay almıştır (38). Hafif bir irritasyon dışında ciddi yan etkisi bulunmamaktadır (13). Tazaroten %0,1 jelin noninflamatuvar ve inflamatuvar akne lezyonlarını azaltmada adapalen %0,1 jel ve tretinoin %0,025 jele göre üstün olduğu gösterilmiştir (39,40).

#### **2.1.8.1.1.5. Retinaldehit**

Keratinositlerdeki doğal A vitamini metabolizmasında anahtar bir ara molekül olan retinaldehit, all trans retinoik asite dönüşerek düşük konsantrasyonlarda topikal retinoik asit gibi etki eder. Yapılan hayvan çalışmalarında komedolitik aktivitesi gösterilen ilaç iyi tolere edilir. Retinaldehitin aynı zamanda invitro *P. acnes* proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

#### **2.1.8.1.1.6. Retinoil $\beta$ Glukuronid**

Retinol ve retinoik asit, retinil  $\beta$ -glukuronid ve retinoil  $\beta$ -glukuronide metabolize olur. Retinoil  $\beta$  glukuronid kullanılarak yapılan 39 hastalık bir çalışmada 18 haftalık tedavi ile akne lezyonlarında belirgin azalma elde edilmiştir. Bu çalışmada retinoil  $\beta$  glukuronidin iyi tolere edildiği de bildirilmiştir (37).

#### **2.1.8.1.1.7. Motretinid**

İkinci kuşak monoaromatik retinoiddir. Etkisi ve yan etkisi tretinoinden daha azdır (13).

#### **2.1.8.1.2. Antibiyotikler**

Topikal antibiyotikler hafif-orta şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde endikedir (41). Deri yüzeyindeki ve dolayısıyla folliküldeki *P. acnes*'in sayısını azaltırlar (9). Kemotaksin ve makrofaj fonksiyonlarının inhibisyonu ile sitokin üretimi sonucu antiinflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca komedogeneziste yer alan perifolliküler lenfositleri azaltarak noninflame lezyonlara da etkileri mevcuttur. Bu indirekt sınırlı antikomedojenik etki klindamisinde daha güçlüdür (41). Topikal antibiyotikler diğer topikal tedavilere göre daha az irritasyona neden olurlar. Oral antibiyotiklere göre daha yavaş ve daha az etkilidirler. Etkileri yavaş olduğundan ve bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tek başlarına kullanılmaları önerilmez (13).

#### **2.1.8.1.2.1. Eritromisin**

Makrolid grubu bir antibiyotik olup sebase bez kanalındaki *P. acnes*'i belirgin olarak azaltır ve komedon içine iyi penetre olur (41,42). Ayrıca antiinflamatuvar etki de gösterir. %1, %2 solüsyon, %2 pomad, %2 ve %4 jel formları mevcuttur (41).

#### **2.1.8.1.2.2. Klindamisin**

Makrolid grubunda yer alan klindamisinin belirgin antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Bakteriyostatik ve bakterisidal etkileri ile *P. acnes*'i azaltır. Ayrıca doku ve komedonlara penetrasyonu oldukça iyidir (42,43). %0,1'lik solüsyon, jel ve losyon şeklinde bulunmaktadır (13).

#### **2.1.8.1.2.3. Tetrasiklin**

Antiinflamatuvar özellikleri yanında *P. acnes*'i de azaltır. Komedonlara penetrasyonu iyidir. Sistemik tetrasiklin kadar etkili olsa da etkisi geç başlamaktadır (42). %3 pomad formu mevcuttur.

#### **2.1.8.1.2.4. Sodyum Sülfasetamid**

Topikal akne tedavisinde sodyum sülfasetamidin %10'luk konsantrasyonu sıklıkla %5 sülfür ile kombine edilmektedir (44). Sülfasetamid ve sülfür proinflamatuvar enzimleri inhibe ederek yeni lezyon oluşumunu engellemektedir (41). Sodyum sülfasetamid içeren ürünlerle ilişkili en önemli yan etki hipersensitivite reaksiyonlarıdır (45).

#### **2.1.8.1.2.5. Nadifloksasin**

Sentetik bir florokinolon derivativesidir. Çift kör, kontrollü bir çalışmada AV'de etkin bulunmuştur (41). %1'lik krem şeklinde bulunmaktadır.

### **2.1.8.1.3. Azeleik Asit**

Azeleik asit, doğal olarak bulunan bir dikarboksilik asittir. Aerobik ve anaerobik bakterilere karşı antibakteriyel etki gösterir, keratinizasyonu inhibe eder ve antiinflamatuvar etkisi mevcuttur. Aknenin hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlarına etkilidir (13). Yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, inflamatuvar akne lezyonları olan ve 3 aylık azeleik asit tedavisi verilen 92 olgunun inflamatuvar lezyonlarında %72, komedonlarında %52 azalma saptanmıştır. Azeleik asit oldukça iyi tolere edilmektedir (46).

### **2.1.8.1.4. Benzoil Peroksit**

Benzoil peroksit (BP), topikal akne tedavisinde kullanılan güvenli ve etkili bir ajandır. Güçlü antimikrobiyal ve zayıf antiinflamatuvar ve antikomedojenik etkiye sahiptir (13). Hafif ve orta şiddetteki AV tedavisinde BP monoterapisi altın standart olarak tanımlanmakla birlikte diğer ilaçlar ile kombine kullanıldığında etkinliği artmaktadır (46). BP kullanımı *P. acnes*'e direnç gelişimini önlemektedir. Bu nedenle topikal veya oral antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanılması uygundur (44). BP sonrası oluşan başlıca yan etki iritan dermatit olup yanma, eritem, deskuamasyon ve kuruluk şeklinde görülür (46). Bir olguda allerjik kontakt anjiyoödem geliştiği bildirilmiştir (47). %2,5 ile %20 arasında değişen konsantrasyonlarda yüz yıkama jeli, losyon, krem ve jel formları bulunmaktadır (46).

### **2.1.8.1.5. Salisilik Asit**

Salisilik asit bir beta hidroksi asittir. Komedolitik etkiye sahip olan salisilik asitin bu etkisi topikal retinoidler kadar belirgin değildir (44). İritasyon, kuruluk, eritem ve soyulma yapabilir (13). Akne tedavisinde %0,5-%10 konsantrasyonlarda kullanılmaktadır (44).

## 2.1.8.2. Sistemik Tedavi

### 2.1.8.2.1. Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotik kullanımının temel endikasyonu orta ve şiddetli inflamatuvar aknedir (13). Ayrıca topikal antibiyotik tedavisinin yetersiz olduğu veya kişinin tolere edemediği durumlar, skar ve postinflamatuvar hiperpigmentasyona eğilimi olan orta şiddetli akne, omuz, gövde, sırt gibi topikal ilaçları uygulamanın güç olduğu durumlar, akne fulminans, pyoderma fasiyale ve akne konglobata gibi akne formları oral antibiyotik kullanım endikasyonları arasında yer almaktadır. Akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotikler; tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, azitromisin, klindamisin ve trimetoprim-sülfometaksazol olup hepsi de *P. acnes*'e etkilidir (48). Sistemik antibiyotikler inflamatuvar medyatörleri sentezleyen *P. acnes*'in büyümesini suprese etmektedir. Aynı zamanda tetrasiklin ve eritromisin gibi antibiyotiklerin antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. Antibiyotikler komedon oluşumunu da komedogenezisi tetikleyen perifoliküler lenfosit infiltrasyonunu önleyerek azaltmaktadır (13).

#### 2.1.8.2.1.1. Tetrasiklin

AV tedavisinde günde iki kez 500 mg dozuyla birkaç ay boyunca kullanılır. Belirgin iyileşme gözlenince doz 500 mg/gün'e düşürülür. Şiddetli ve kistik aknede bu doz yeterli olmayıp 1,5-3 g/gün verilebilir (48). Yemeklerden bir saat önce veya iki saat sonra olacak şekilde aç karnına alınmalıdır. Yiyeceklerle ve demir, çinko, kalsiyum gibi elementlerle beraber alımı barsaklardan emilimini engellemektedir (26, 43). En sık bulantı, kusma ve epigastrik yanma şeklinde gastrointestinal yan etkiler görülmektedir (26). Vajinal kandida enfeksiyonları, oral kontraseptiflerin etkilerini azaltması, fotosensitivite, fotoonikoliz diğer yan etkileridir. Dişte renklenme yapması ve kemik gelişimini baskılaması nedeniyle 12 yaş altındaki çocuklarda ve gelişme geriliği yapması nedeniyle gebelerde kullanılmaz (48).

#### **2.1.8.2.1.2. Doksisisiklin**

Başlangıç dozu 100-200 mg/gün, idame dozu ise 50 mg/gün'dür (13). Yiyeceklerle birlikte alınabilmektedir. Diğer tetrasiklinlere göre fotosensitizasyon potansiyeli daha fazladır (43).

#### **2.1.8.2.1.3. Minosiklin**

Tetrasiklin deriveleri içinde en etkili olanıdır. Günde iki kez 50 mg veya günde bir kez 100 mg dozuyla kullanılır (48). Yiyeceklerle birlikte alınabilmektedir (45). Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi ve ataksi gibi vestibüler yan etkiler görülebilir. Fototoksisite, deride gri-mavi renk değişikliği, serum hastalığı benzeri reaksiyon, lupus eritematozus benzeri reaksiyon, vaskülit ve hepatik yetmezlik diğer yan etkileridir (43,45).

#### **2.1.8.2.1.4. Limesiklin**

Tetrasikline göre oral emilimi ve doku penetrasyonu daha yüksektir. Akne tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği minosiklinle eşdeğer olmasına rağmen pahalı bir tedavi yöntemidir. Limesiklinin önerilen dozu 300 mg/gündür (15).

#### **2.1.8.2.1.5. Eritromisin**

Günde iki kez 500 mg dozunda kullanılır. *P. acnes* direnci tetrasiklinlere göre oldukça yüksek olmakla birlikte akne tedavisinde tetrasiklinler kadar etkili olduğu gösterilmiştir (26). En sık yan etkisi gastrointestinal irritasyon olup gıdalarla birlikte alımı bu irritasyonu azaltır (45).

#### **2.1.8.2.1.6. Azitromisin**

Haftada üç kez 500 mg dozunda 12 hafta süreyle kullanılmaktadır (15). Bir çalışmada üç ay süreyle ayda dört ardışık gün 500 mg/gün kullanımı doksisisiklin 100

mg/gün kadar etkili bulunmuştur (43). Diğer makrolidlerin aksine gastrointestinal yan etkileri daha azdır. Kolestatik hepatit, *Clostridium difficile* koliti, anjiyoödem ve fotosensitiviteye neden olabilmektedir (48).

#### **2.1.8.2.1.7. Klindamisin**

Akne tedavisinde alternatif ilaç durumundadır. Günde dört kez 150-300 mg dozuyla kullanılır. *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz kolit gelişme riski yüksektir (48).

#### **2.1.8.2.1.8. Trimetoprim-Sülfametoksazol**

AV'de günde bir veya iki kez 160 mg trimetoprim, 800 mg sülfametoksazol şeklinde kullanılabilir (49). Anemi, trombositopeni, agranüloitoz ve hipersensitivite reaksiyonu yan etkileri arasındadır (43).

#### **2.1.8.2.2. Hormon Tedavisi**

Hormon tedavisinin amacı, androjenlerin sebace bez ve folliküler keratinositler üzerine etkilerini azaltarak androjenin uyardığı sebum üretimini baskılamaktır. Şiddetli sebore, androjenetik alopesi, hirsütismus ve akne birlikteliği, geç başlayan akne, ani başlayan şiddetli akne olguları, antibiyotiklere dirençli akne, ovaryan ve adrenal hiperandrojenizmi olanlar ve izotretinoin tedavisi sonrası kısa sürede relaps gelişen kadınlarda endokrinolojik açıdan araştırma gereklidir (13).

Hormon tedavisi seçenekleri arasında androjen reseptör blokerleri (spiroolakton, siproteron asetat, flutamid), adrenal androjen üretimi blokerleri (glukokortikoidler), ovaryan androjen blokerleri (oral kontraseptifler) ve 5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri (dutasterid) yer almaktadır (36).



### 2.1.8.2.3. İzotretinoin

Akne patogeneğinde rol oynayan tüm faktörlere etkili tek ajan izotretinoindir. Bu nedenle de diğer tedavi ajanları içinde en etkili olanıdır. Oral izotretinoin, şiddetli ve tedaviye dirençli akne, klasik tedavilere yanıtız orta şiddetli akne ve klasik tedaviye yanıt veren, ancak tedavi sonrasında süratle tekrarlayan akne, ayrıca gram (-) follikülit ve akne lezyonlarının belirgin skatrizasyona neden olduğu hastalarda kullanılabilir (50).

Tedavi edici doz 0,1-2 mg/kg arasında değişmektedir. Tedaviye kümülatif doza (120-150 mg/kg) ulaşana kadar devam edilir (13). Yan etkisi en sık deri ve müköz membranlarda görülür (26). Bunlar arasında keilit, dudaklarda çatlama, deride kuruluk, kızarıklık veya döküntü, soyulma, dermatit, kaşıntı, epistaksis, mukozal kuruluk yer almaktadır. Bu yan etkiler genellikle doz bağımlıdır. Diğer mukokutanöz yan etkiler diffüz alopesi ve tırnak kırılğanlığında artıştır (51). Oküler yan etkileri ise en sık kuru göz olmakla birlikte fotofobi, gece görüşünde azalma, keratit ve optik nörittir (26). İskelet-kas sisteminde myalji, artralji, hiperostozis ve tendinit gelişebilir. Gastrointestinal sistemde bulantı, kolit, ileit gibi inflamatuvar barsak hastalığı ve hemoraji bildirilmiştir (50). İzotretinoin hastaların %25-44'ünde trigliserid, %30'unda kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein, %15-20'sinde de serum karaciğer enzim düzeylerinde yükselmeye neden olabilmektedir (51). Ancak tedavi kesildikten sonra normale dönmektedir (13). Depresyon, psikoz, intihar düşüncesi ve girişimi, irritabilite, duygu durum değişiklikleri, sinirlilik, bulantı, kusma, diplopi ve pulsatil tinnitus nörolojik yan etkileri arasında sayılabilir. Özellikle tedavinin ilk iki-tüç ayı içerisinde ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı ve görsel değişiklikler meydana gelirse intrakranial hipertansiyon veya psödötümör serebri olasılığı mutlaka akla gelmelidir (51). Teratojen olduğu için kadın hastalara gebelik testi yapılmadan ilaç başlanmamalı, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 6 hafta sonrasına kadar korunması önerilmelidir (13).

### 2.1.8.3. Kombine Tedavi

Aknenin multifaktöriyel doğasından dolayı, patofizyolojisinin farklı basamaklarını etkileyen farklı grup ilaç kombinasyonlarını kullanmak akla yatkındır. Çeşitli çalışmalarda tek ajan tedavisine göre kombinasyon tedavileri ile daha hızlı ve daha fazla yanıt elde edilmiştir. Hafif akne topikal retinoidlerle tedavi edilebilir, eğer inflamatuvar lezyonlar varsa antibiyotikler veya benzoil peroksit içeren ürünler eklenir. İnflamasyon daha yaygın veya yoğunlaşırsa topikal retinoidler ve oral antibiyotikler kullanılır. Kadınlarda daha şiddetli akne hormonal tedavi seçenekleri kullanılabilirken erkeklerde sistemik izotretinoin tek seçenektir. Hastaların oldukça geniş bir bölümünde (%80) topikal retinoid ve oral antibiyotik yeterlidir. Benzoil peroksitin topikal retinoid rejimine eklenmesi *P. acnes*'e dirençli suşların gelişimini engeller. Bu tedavilerden yanıt alınamayan, şiddetli papüler/püstüler ve ciddi nodüler aknesi olan olgularda sistemik izotretinoin tedavisi gerekmektedir (3).

### 2.1.8.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Kimyasal soyma ve dermabrazyon akne skarları ve akne sonrası gelişen hiperpigmentasyonun tedavisinde faydalıdır (13,26). Komedon ekstraksiyonu açık ve kapalı komedonları yaygın olan hastalarda uygulanması gereken bir yöntem olup kozmetik görünümü iyileştirir ve komedolitik ajanların tedavi yanıtını artırır (26,52). Derin inflame nodülökistik lezyonlarda tedavinin önemli bir parçasını lezyonun aspirasyon ve drenajı oluşturur. Lazer, günümüzde akne skarlarının tedavisinde kullanımı artan bir yöntemdir (52). Hafif orta derecede aknesi olan hastalarda fotodinamik tedavide kullanılan sınırlı dalga boylu ışınlar akne lezyonlarını azaltabilmektedir. Oral kortikosteroidler şiddetli akne tedavisinde inflamatuvar lezyonların sayısını hızla azaltmak için tercih edilebilir. İntralezyonel steroid tedavisi 2 haftadan daha kısa sürede oluşan büyük inflamatuvar lezyonlarda faydalıdır, ancak atrofik skar riski mevcuttur (13).

## 2.2. Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkiler

'Kozmetik' terimi insan derisine ovma, dökme, serpme, sprej şeklinde veya başka yollarla uygulanan; temizlenerek çıkartılabilen, güzelleştirici, çekiciliği artırıcı veya deri görünümünü değiştirici maddeleri tanımlamaktadır (7). Kozmetik ürün tüketimi yaş, cinsiyet, sosyoekonomik statü ve altta yatan hastalığa göre değişmekte olup günümüzde kadın ya da erkek pek çok hasta akne tedavisi, derinin nemlendirilmesi, lekelerin yok edilmesi, yaşlanma belirtilerinin yavaşlatılması ve çevresel etkenlerin deri üzerindeki olumsuz etkilerinin minimuma indirilmesi gibi pek çok tıbbi ve estetik nedenden dolayı dermatologlara, pratisyen hekimlere veya güzellik uzmanlarına başvurmaktadır (6).

Kozmetiklerde kullanılan maddeler kokular, antimikrobiyal ve antioksidanlar, renklendiriciler, güneşten koruyucular, lipid ve sürfaktanlar ve diğerleri şeklinde 6 fonksiyonel sınıfa ayrılabilirler. Bu maddelerin büyük bir kısmı uzun süreden beri kullanılmakta olup bunların güvenli veya düşük toksikolojik profile sahip olduğu bilinmektedir. Diğer bazı maddelerin güvenilirliği ve yan etki profili ise bilinmemektedir (53). Bütün büyük kozmetik firmaları, marketlerde satışa sunulmadan önce ürünlerini pek çok gönüllüde test etmektedirler. Bununla birlikte bu ürünlere bağlı istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler şu şekilde sınıflandırılabilir (6);

- a) Kozmetik intolerans sendromu (Hassas-reaktif deri)
- b) Kontakt dermatitler (İrritan ve allerjik)
- c) Fotokontakt dermatit (Fotosensitivite)
- d) Kontakt ürtiker
- e) Akne/folikülit
- f) Deri ve eklerinde renk değişikliği
- g) Diğer lokal yan etkiler
- h) Sistemik yan etkiler

### 2.2.1. Kozmetik İntolerans Sendromu (Hassas-Reaktif Deri)

Kozmetik intolerans sendromu tek bir antite olmayıp endojen ve ekzojen faktörlere bağlı bir semptom kompleksidir (54). Kadınların %62'si, erkeklerin %32'sinde gözlendiği bildirilmiştir. Derisi ince, kuru olan anksiyeteli ve stresli kadınlar daha sık etkilenmektedir. Klinik olarak sızlama, yanma, batma ve gerginlik gibi subjektif semptomlar sık görülürken kaşıntı nadirdir. Objektif semptomlar ise deri kuruluğu, ince deskuamasyon ve lekelenme şeklindedir (55).

Allerjik veya fotoallerjik kontakt dermatit, kontakt ürtiker, ayrıca seboreik dermatit, rozasea, perioral dermatit, atopik dermatit ve psoriasis gibi endojen hastalıklar kozmetik intolerans sendromuna neden olabilmekle birlikte en sık neden immünolojik olmayan primer irritasyondur (56). Hastalığı çeşitli dış faktörler tetikleyebilir. Deri tipine uygun olmayan hijyen ürünleri, sabunlar, kozmetikler, güneş ürünleri, çevresel soğuk, sıcak, güneş, kirlenme, acı yiyecekler, alkol, stres, önceki lokal travma, güneş yanığı, fototerapi, rezorsinol, alfa hidroksi asitler (AHA), trikloroasetik asit (TCA) gibi kimyasal soyucu ürünlerin uygulanması, dermabrazyon, lazer-abrazyon, yüz gerdirme ameliyatları gibi kozmetik cerrahilerin biri ya da birkaçının bir araya gelmesi kutanöz reaktiviteyi artırır. Bu rahatsızlık hissi kozmetik ürünün her uygulanması sonucu oluşabilir, değişen sürelerle devam edebilir, bazen de kalıcı ve dayanılmaz olabilir (6).

Spesifik bir tedavisi yoktur (55). Hastaların öyküsünden, intoleransı başlatan ya da tetikleyen faktörleri saptayıp, bunlardan uzak durmayı yaşam biçimi haline getirmeleri istenebilir (6). Bu hastalarda tüm kozmetiklerin belirli bir süre kesilmesi, daha sonra kozmetiklerin teker teker eklenmesi önerilmektedir. Allerjik ve fotoallerjik kontakt dermatiti dışlamak için yama veya fotoyama testleri yapılmalıdır (53).

### 2.2.2. Kontakt Dermatit

Modern toplum tarafından kozmetik ürünlerin kullanımının artması ile kozmetik dermatiti insidansında artış mevcuttur (57). Kozmetik ürünlere bağlı dermatitler, iritan ve allerjik olmak üzere iki klinik tablo şeklinde izlenirler. İritan

dermatitler; immünojik mekanizma olmaksızın gelişir ve duyarlanmanın olması için genelde yüksek dozlar gerekmektedir. Allerjik dermatitler ise immünojik mekanizmanın rol oynadığı, geç tip hücre bağımlı hipersensitivite nedeniyle oluşur ve duyarlanma için çok küçük dozlar bile yeterlidir. Duyarlanma, allerjenin direk teması, el veya hava ile vücudun diğer bölgelerine taşınması, diğer kişilerden geçmesi veya fotoduyarlanma şeklinde oluşabilmektedir (6). Kozmetiklere bağlı dermatitler kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmektedir (54).

### **2.2.2.1. İrritan Kontakt Dermatit (İKD)**

Kozmetiklerin neden olduğu en sık reaksiyondur (57). İKD nadiren tek bir uygulamadan sonra görülebilir, bunun için oldukça kuvvetli iritanlarla temas gerekir. Daha sık görülen şekli kronik kümülatif irritasyon sonucu oluşan dermatitlerdir. Sabun ve şampuan gibi kişisel temizlik ürünleri en önemli iritanlardır (53).

İKD'de subjektif ve objektif semptomlar izlenmektedir;

#### **Subjektif İrritasyon**

Kozmetik ürünün uygulanması ile deride görünür lezyon olmaksızın yanma, batma, kaşıntı gibi rahatsızlıkların bulunmasıdır. Yanma ve batma hissi genellikle 10 dakikadan az sürmektedir (57). Tüm kozmetik kullanıcılarının %1-10'unda görüldüğü ve yakınmaların özellikle yüzde yerleştiği bildirilmektedir (54,55).

#### **Objektif İrritasyon**

Derinin nonimmünojik inflamasyonu olup genellikle deride hafif bir eritem ve deskuamasyon şeklinde görülür. Bazen daha belirgin bir dermatit de gelişebilir (54). Burada immünojik reaksiyon olmaksızın stratum korneum hasarı söz konusudur. Hasarlı stratum korneum koruyucu bariyer görevini yerine getiremediği için uygulanan kozmetikler daha fazla irritasyona neden olmaktadır (6).

İKD'nin en fazla görüldüğü bölgelerden biri yüz, özellikle göz kapakları ve periorbital bölgedir. Hava ile yayılan ya da kafa derisi, yüz ve ellere uygulanan ürünler, göz kapaklarına sürülme de göz kapaklarında İKD'ye neden olabilir. Klinik olarak eritem ve/veya ödem, gerginlik, yanma hissi, bazen kaşıntı ve ince deskuamasyon gözlenebilir (55).

Ellerde stratum korneum daha kalın olmakla birlikte İKD görülebilir. El ve parmak sırtında iyi sınırlı, eritemli-ödemli dermatit ya da sıklıkla eritemli-keratotik ve/veya fissürlü dermatit izlenebilir. Bazen bu duruma tırnak lezyonları da eşlik etmektedir (6).

Aksillada oklüzyon ve nem nedeniyle deodorant ve ter önleyici ürünlere bağlı iritan reaksiyonlar görülebilmektedir (54).

#### **2.2.2.2. Allerjik Kontakt Dermatit (AKD)**

Kozmetik ürünler AKD'nin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (58). İKD'ye göre daha az sıklıkla görülmektedir (55,57). Kuzey Amerika Kontakt Dermatit Grubu'nun yaptığı bir çalışmada 13216 hastaya deri yama testi uygulanmış, bu hastaların 713'ünde (%5,4) kozmetik ürüne bağlı allerjik reaksiyon saptanmıştır (56). Bununla beraber olguların çoğu bildirilmediğinden bu tip reaksiyonların gerçek insidansını tahmin etmek zordur (55).

AKD dışardan temas edilen ajanlara karşı gelişen gecikmiş tip (Tip IV) reaksiyondur (8). Hapten adı verilen, lipitte çözülebilen, düşük molekül ağırlıklı kimyasal reaktif maddeler ya da nikel, kobalt gibi metal iyonları stratum korneumdan geçerler ve Langerhans hücreleri tarafından pinositoz ile yakalanırlar. Tek başlarına allerjik olmayan bu maddeler protein ya da peptidlere bağlanınca immün sistemi uyarıcı aktiviteye yol açarlar. Yaklaşık 24 saat içerisinde Langerhans hücreleri antijenik bilgiyi naive CD4<sup>+</sup> T helper hücrelerine sunar. Langerhans hücrelerinin harekete geçmesi ile IL-1, IL-2 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler ortama salınır. Daha sonra spesifik T hücrelerinin klonal proliferasyonu lenf bezlerinin parakortikal bölgelerinde gerçekleşerek efektör ve bellek T hücreleri dolaşıma salınır. Duyarlı kişi, aynı haptenle tekrar karşılaştığında bunları tanıyan bellek T hücreleri oldukça karmaşık bir mekanizma ile IL-1, IL-2,

IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, interferon-gama (INF- $\gamma$ ) ve TNF- $\alpha$  gibi bir takım sitokinlerin salınımına, adezyon moleküllerinin aktivasyonuna ve maruziyetten sonraki 48 saat içerisinde inflamatuvar reaksiyonun başlamasına neden olurlar (8,59-61).

AKD kliniği kullanılan ürünün tipine, uygulanan bölgeye ve hasta duyarlılığının derecesine bağlıdır (54). Kozmetik ürünlere bağlı allerjik reaksiyonların %50'si yüzde yerleşir ve bu olguların %79'u kadınlarda görülür. Sık görüldüğü diğer bölgeler boyun, kollar ve eller, nadiren tüm vücut alanlarıdır (6). Kozmetikler ve içerdiği maddelerin genellikle zayıf allerjen olmaları nedeniyle oluşan dermatit de genellikle hafif seyredir. Kozmetik allerjisi sonucu oluşan dermatitlerde eritem, hafif ödem, deskuamasyon ve papüller görülür. Sulantılı, veziküler ekzema ise oldukça nadirdir (53).

AKD'ye neden olan ürünlerin çoğu kişisel bakım ürünleri (nemlendiriciler, temizleme kremleri, losyonlar, sütler, tonikler gibi), saç kozmetikleri (özellikle saç boyaları), tırnak kozmetikleri (tırnak boyaları ve sertleştiriciler), deodorantlar, parfümler ve renkli makyaj ürünleridir (6).

Kozmetik dermatiti olan hastalarda en sık saptanan allerjenlerin başında kokular ve koruyucular gelmektedir (62). Kozmetik amaçla kullanılan koku verici maddeler parfümler, kolonyalar, traş sonrası ürünler ve deodorantlar gibi birçok üründe kullanılmaktadır (56). Kokulara karşı gelişen pozitif deri yama testi reaksiyonlarının sıklığı çeşitli çalışmalarda %1,1 ile %30 arasında bulunmuştur (56,62). Koruyucular ise kozmetik ürünlere patojen ve nonpatojen mikroorganizmaların çoğalmasını önlemek için konulmaktadır (53). Bu maddelere karşı gelişen duyarlanmanın derecesi, uygulama sıklığına ve farklı ülkelerde farklı koruyucular kullanılmasına bağlı olarak değişmektedir. Kozmetik dermatitine neden olabilen koruyucular arasında Kathon CG (metilkloro-izotiyozalinon), Euksil K 400, parabenler, formaldehid (formol), formaldehid oluşturanlar (quaternium 15, imidazolidinil üre, diazolidinil üre, bronopol, DMDM hidantoin), klorasetamid, klorheksidin, benzalkolyum klorid, sorbik asit, triklosan sayılabilir (55). Ayrıca lanolin, propilen glikol, dimetilaminopropilamin (DMAPA), antioksidanlar, parafenilendiamin ve ilişkili saç boyaları, reçineler ve güneşten koruyucular da

AKD'ye neden olabilmektedir (6,54). Koruyucular arasında metildibromo glutaronitril son yıllarda önemli bir kozmetik allerjen olarak ortaya çıkmaktadır (62).

### **2.2.3. Fotokontakt Dermatit (Fotosensitivite)**

Kozmetiklere bağlı reaksiyonların üçüncü sıklıkta görülenidir (54). Klinik olarak eritem, hiperpigmentasyon, ekzematöz, büllöz, likenoid ve lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar gözlenebilir (57). Günümüzde bazı traş sonrası ürünlerde bulunan 'musk ambrette' kozmetik fotosensitivitesinin ana nedenidir. Parfümlerde kullanılan 6-metil kumarin ve bergamot yağı dışında güneş koruyucularda bulunan PABA, PABA esterleri, benzofenon-3, parsol 1789 ve sinnamatlar diğer önemli fotokontakt dermatit nedenleridir (54).

### **2.2.4. Kontakt ürtiker**

Topikal uygulanan ürünlere karşı eritem ve ödem yanıtının gelişmesiyle karakterizedir (6). Kozmetiklere bağlı istenmeyen reaksiyonlar arasında kontakt ürtiker nadiren bildirilmektedir (53). Klinik spektrum, kaşıntı ve yanmadan, jeneralize ürtiker ve anaflaksiye kadar değişmektedir. Parfüm, şampuan, saç boyaları, saç spreyleri gibi kozmetik ürünlerin içinde bulunan çeşitli kimyasal maddelere bağlı olarak immünolojik, nonimmünolojik ve bilinmeyen mekanizmalarla kontakt ürtiker oluşabilir. Kontakt ürtikere neden olan maddeler arasında sorbik asit, benzoatlar ve sinnamik aldehid sayılabilir (6).

### **2.2.5. Akne/Folikülit**

1972 yılında Kligman ve Mills'in tanımladığı 'akne kozmetika' 20-50 yaşları arasındaki kadınlarda kozmetik ürün kullanımına bağlı olarak gelişen alt yanak ve çenede akneiform erüpsiyon ile karakterize klinik tablodur (56,63). Özellikle izopropil miristat ve analogları, lanolin ve deriveleri, deterjanlar, bazı kırmızı boyalar, mineral yağlar ve vazelin içeren kozmetikler akne ve follikülite neden olabilirler. Kozmetik aknesi büyük ölçüde kapalı komedonlardan oluşmaktadır. Açık



komedonlar nadirdir (54). Bununla beraber inflamatuvar lezyonlar da görülebilmektedir (57).

### **2.2.6. Deri ve Eklerinde Renk Değişikliği**

Kozmetikler bazen deri, tırnak ve saçlarda diskolorasyona yol açabilmektedir. Dihidroksiaseton, glutaraldehid, monobenzon, rezorsinol dışında bu yan etki nadirdir. Bronzlaşma losyonlarında bulunan dihidroksiaseton sadece deriyi boyar, melanositlere herhangi bir etkisi yoktur. Kokular 'Berloque dermatiti' şeklinde hiperpigmentasyona neden olabilmektedir. Bu koyu tenli kişilerde daha sık görülmektedir. Benzil salisilat, 'ylang-ylang yağı', 'cananga yağı', saf yasemin, hidroksisitronellal, metoksisitronellal, sandal ağacı yağı, benzil alkol, sinamik alkol, lavanta yağı, geraniol ve geranium yağı hiperpigmentasyona yol açabilen maddelerdir. Hidrokinon içeren kremler bazen hipopigmentasyonun yanı sıra hiperpigmentasyona da neden olabilmektedir. Diş macunlarında bulunan 'cinnamic aldehyde' perioral lökodermaya neden olabilmektedir (53,57).

### **2.2.7. Tırnak Değişiklikleri**

Tırnak kozmetiklerinin kullanımı ile paronişi, onikolizis, tırnaktaki destrüksiyon ve diskolorasyon görülebilmektedir (57).

### **2.2.8. Saç Değişiklikleri**

Şampuanlardaki setrimonyum bromür, saç kıllarında geri dönüşümsüz matlaşmaya yol açmaktadır. Selenyum sülfid içeren şampuanlar ise geri dönüşümsüz saç kaybından sorumlu tutulmaktadır. Perma ve saç düzleştirici ürünlerin yetersiz nötralizasyonu saçların kırılmasına neden olmaktadır. Saç boyalarına bağlı olarak deride AKD gelişen hastalarda daha sonra telogen dökülme görüldüğü bildirilmiştir (6).

### **2.2.9. Sistemik Yan Etkiler**

Kozmetik maddelerin perkutanöz absorpsiyonuna bağlı sistemik reaksiyonlar nadirdir. Formülasyon hatalarına ve uygunsuz kullanıma bağlı ciddi yan etkiler bildirilmiştir (54). Bunlar içinde en bilinenleri heksaklorofen, parafenilendiamin ve zirkonyum kompleks içeren ürünlerdir (6). Zirkonyum içeren aerosol kozmetiklerin akciğerde granülom oluşumuna neden olabildiği bildirilmiştir (54).

## **2.3. Kozmetik Ürünlere Bağlı İstenmeyen Etkilerin Tanısı**

### **2.3.1. Yama (Patch) Testi**

Yama testi AKD tanısı için altın standarttır (64). Kozmetiklere bağlı bir dermatit düşünülüyorsa mutlaka standart ve kozmetik serileri ile yama testi yapılmalıdır. Allerjik kozmetik dermatite neden olduğu düşünülen kozmetiğin içindeki bütün maddelerle uygun konsantrasyon ve taşıyıcı içinde test yapılması idealdir. Ancak bunu gerçekleştirmek oldukça zordur. Çünkü kozmetikler içerisinde binlerce madde bulunmakta ve üretici firmalar ürünlerin içeriğini birçok ülkede bildirme zorunluluğu taşımamaktadır. Hasta ayrıca birçok ürün kullanmakta ve hangi ürünün reaksiyona neden olduğunu genellikle bilmemektedir. Henüz birçok maddenin uygun, iritan olmayan test konsantrasyonu da belli değildir (53).

#### **2.3.1.2. Yama Testinin Yapılışı**

Yama testi yapılırken allerjen maddeler akrilik flasterler üzerinde sabitleştirilmiş kuyucuklara yarısını dolduracak şekilde konulur. Sıvı allerjenler ise, daha önceden kuyucuklar içerisine yerleştirilmiş filtre kağıtları üzerine damlatılır. Yama testi yapılacak deri kılısız ve mevcut lezyondan uzak olmalıdır. Üzerinde başka bir deri belirtisi bulunmamalıdır. Test için en uygun deri bölgesi sırtta sağ ve/veya sol skapulalar üzeridir. Bu bölgeler uygun özelliklere sahip değilse, kolların iç yüzü, karın ve uyluk bölgelerine de test yapılabilir. Bantların üniform bir şekilde sırtta

yapışmasını sağlamak için hastanın oturtulması ve öne doğru hafifçe eğilmesi gerekir. Daha sonra arada hava kalmasını önlemek için hafif bir basınç uygulanarak aşağıdan yukarıya doğru yapıştırılarak test tamamlanır (65).

### 2.3.1.3. Yama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Test üniteleri 48 saat sonra çıkarılır. Otuz dakika bekleme süresinden sonra okunur. Test maddeleri işaretlenerek 72. veya 96. saatte tekrar okunur. Yama testi reaksiyonları Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu skorlama sistemine göre değerlendirilir (Tablo 1). Buna göre negatif (-), reaksiyon gözlenmediği anlamına gelir. Şüpheli reaksiyon (+?), yalnızca eritem bulunmasını ifade eder. Bir pozitif (+) reaksiyonda, eriteme ödem de eşlik eder. İki pozitif (++) reaksiyonda eritem, ödem ile beraber veziküller de gözlenir. Üç pozitif (+++) reaksiyonda ise eritem, ödem ve birleşmeye eğilimli vezikül veya büller mevcuttur. 'IR' ise irritan reaksiyonu ifade eder (66,67). Allerjik ve irritan reaksiyonlar arasındaki ayırım genellikle ikinci okumada yapılır. Allerjik reaksiyon devam eder veya giderek artarken irritan reaksiyon gerilemeye başlar (66).

Tablo 1. Yama Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

-	: Negatif
+?	: Şüpheli reaksiyon (yalnız eritem)
+	: Eritem ve ödem
++	: Eritem, ödem ve birleşmeye eğilimli olmayan veziküller
+++	: Eritem, ödem, birleşmeye eğilimli veziküller veya büller
IR	: İrritan reaksiyon

### 2.3.2. Açık ve Yarı-Açık Testler

Kontakt ürtiker düşünülen olgularda uygulanan açık testte allerjen ya da ürün ön kol volar yüzüne pamuklu çubukla uygulanır, 15 dakika ve 1 saat sonra değerlendirilir. Uygulama alanının çevresinde ödem ve eritem olması pozitif olarak değerlendirilir. Bu uygulamayı takiben akut reaksiyon oluşmamışsa yarı-açık test yapılır. Ön kol ürün uygulandıktan yarım saat sonra non-okluzif bir adheziv ile kapatılır. Yama testi gibi okuma 48. ve 96. saatlerde yapılır. Eritem, ödem ya da vezikül varsa pozitif kabul edilir (6).

### 2.3.3. Prick Testi

Ön kolun volar yüzüne veya sırtta allerjen ekstraları damlatılır, bir lanset ile bu damlanın içinden yüzeye dar açı yapılacak şekilde epidermise ulaşılır; lansetin ucu epiderminin bir kısmını kaldıracak şekilde yukarı doğru kanatmadan hafifçe çekilir. Ayrıca, daha önce antijenle hazır olarak yüklü cihazlarla da test yapılabilir. Test, 15-20 dakika beklendikten sonra değerlendirilir. Ödem çapı negatif kontrole göre 3 mm'den büyük ise pozitif kabul edilir (68,69).

### 2.3.4. Foto-Yama Testi

Allerjenler sırtta iki ayrı test olarak yapıştırılır ve UV ışığına maruz bırakılır (en sık UVA 5 J/cm<sup>2</sup>). Testin okunması UV maruziyetinden hemen ve 2 gün sonra yapılır. Takiben 3 ve 4. günlerde de okuma yapılabilir (70).

### 2.3.5. Tekrarlayan Açık Uygulama Testi (TAUT)

Kozmetik allerjisinin kuvvetle düşünüldüğü ancak yama testinin negatif olduğu olgularda TAUT yapılır. TAUT'da ürün maksimum 14 gün boyunca antekübital fossaya günde 2 kez uygulanır. İki hafta sonra reaksiyon yoksa duyarlılık olası değildir. Bu test deterjan içeren sabun, şampuan, duş jelleri gibi ürünlerle yapılmaz (54).

### **2.3.6. Kullanım Testi**

Kullanım testinde dermatit gerileyene kadar bütün kozmetiklere ara verilir. Daha sonra üçer günlük aralarla hastanın kullandığı kozmetikleri reaksiyon gelişene kadar birer birer kullanmasına izin verilir (53).

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamıza Ekim 2008-Nisan 2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvurup AV tanısı alan ve kontakt dermatit klinik bulguları olmayan 50 hasta ile başvuru sırasında kontakt dermatit klinik bulguları olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri uyumlu 50 kontrol olgusu alındı. Sistemik steroid ya da immunsupresif tedavi alanlar, son 1 hafta içinde topikal steroid ve antihistaminik kullananlar, gebeler ve emzirenler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan tüm olgulara yaş, meslek, eğitim durumu, daha önce ve şu anda kullandığı kozmetik ürünler, kontakt dermatit öyküsü olup olmadığı soruldu. Hasta grubuna ayrıca akne süresi, daha önce tedavi alıp almadığı, varsa daha önce ve şu anda kullandığı tedaviler sorgulanarak kaydedildi. Çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalara çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgi verilerek, yazılı onamları alındı.

Hastaların akne şiddetini değerlendirmek için Global Akne Derecelendirme Sistemi (Global Acne Grading System, GAGS) kullanıldı. Bu yöntemde göre yüz (alın, sağ/sol yanak, çene) ile göğüs ve sırtın birlikte değerlendirildiği toplam 6 bölgenin her birinden saptanan en şiddetli lezyona ait skorun (lezyon yok:0, komedon:1, papül:2, püstül:3, nodül:4) her bölge için belirlenen sabit bir faktörle çarpılması sonucu lokal skor hesaplandı (71,72). Lokal skorun toplanması ile global skor elde edilerek akne şiddeti derecelendirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Global Akne Derecelendirme Sistemi

Yerleşim Yeri	Evre	Faktör	Bölgesel skor
Alın		x2	
Sol yanak		x2	
Sağ yanak		x2	
Burun		x1	
Çene		x1	
Göğüs ve sırt üst bölümü		x3	
<b>Toplam skor</b>			

Global Skor 0 : Yok 1-18 : Hafif 19-30: Orta şiddetli 31-38: Şiddetli >39 : Çok şiddetli
---

Evre: Lezyon yok:0, Komedon:1, Papül:2, Püstül:3, Nodül:4

Hasta ve kontrol grubundaki olgulara 27 allerjen içeren ‘Avrupa standart seri’ (Tablo 3) ve 45 allerjen içeren ‘kozmetik seri’ (Tablo 4), IQ-Chamber test materyali kullanılarak uygulandı. Vazelin bazlı maddeler 5 cc’lik enjektörlerde, su bazlı olanlar ise damlalıklı plastik kaplarda bulunmaktaydı. Test maddeleri buzdolabının kapak bölümünde +4°C’de saklandı.

Tablo 3. Avrupa Standart Serisinde Yer Alan Allerjen Maddeler ve Konsantrasyonları

1-) Potasyum dikromat	%0,5
2-) 4-fenilendiamin baz	%1,0
3-) Tiuram karışımı	%1,0
4-) Neomisin sülfat	%20,0
5-) Kobalt klorid	%1,0
6-) Benzokain	%5,0
7-) Nikel sülfat	%5,0
8-) Kliokuinol	%5,0
9-) Kolofoni	%20,0
10-) Paraben karışımı	%16,0
11-) N-izopropil-N-fenil-4-fenilendiamin	%0,1
12-) Yün alkolü	%30,0
13-) Merkapto karışımı	%2,0
14-) Epoksi reçine	%1,0
15-) Peru balsamı	%25,0
16-) 4-tert-bütilfenol formaldehid reçine	%1,0
17-) Merkapto benzotiazol	%2,0
18-) Formaldehid (suda)	%1,0
19-) Koku karışımı	%8,0
20-) Seskuiterpen laktone karışımı	%0,1
21-) Kuaternium 15	%1,0
22-) Primin	%0,01
23-) Cl+Me-izotiazolinon (suda)	%0,01
24-) Budesonid	%0,01
25-) Tiksokortol-21-pivalat	%0,1
26-) Koku karışımı II	%14,0
27-) Liral	%5,0



Tablo 4. Kozmetik Seride Yer Alan Allerjen Maddeler ve Konsantrasyonları

1-) İzopropil miristat	%20,0	24-) Sorbitan seskuioleat	%20,0
2-) Amerkol L 101	%50,0	25-) Propilenglikol	%5,0
3-) Trietanolamin	%2,0	26-) Stearil alkol	%30,0
4-) Polioksietilensorbitan monooleat	%5,0	27-) Setil alkol	%5,0
5-) Sorbitan monooleat	%5,0	28-) Benzil salisilat	%2,0
6-) 2-tert-bütül-4-metoksifenol	%2,0	29-) 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol	%0,25
7-) 2,6-ditert-bütül-4-krezol	%2,0	30-) Sodyum-2-piridintiol-1-oksit	%0,1
8-) Oktil gallat	%0,25	31-) Kokamidopropil betain	%1,0
9-) Triklozan	%2,0	32-) Benzil alkol	%1,0
10-) Sorbik asit	%2,0	33-) Tert-Bütülhidrokuinon	%1,0
11-) 4-kloro-3-krezol	%1,0	34-) 2(2-hidroksi-5-metilfenil) benzotriazol	%1,0
12-) 4-kloro-3,5-ksilenol	%0,5	35-) Propil gallat	%1,0
13-) Timerosal	%0,1	36-) Dodesil gallat	%0,25
14-) İmidazolidinilüre	%2,0	37-) 2-fenoksietanol	%1,0
15-) Hekzametilenetetramin	%2,0	38-) Diazolidinilüre	%2,0
16-) Klorheksidin diglukonat	%0,5	39-) Euksil K 400	%1,5
17-) Fenilmerkürük asetat	%0,01	40-) DMDM Hidantoin	%2,0
18-) Kloroasetamid	%0,2	41-) Metildibromoglutaronitril	%0,5
19-)Hekzahidro-1,3,5- tris(hidroksietil)triazin	%1,0	42-) Çay ağacı yağı	%5,0
20-) Etilendiamin dihidroklorid	%1,0	43-) İyodopropinil bütülkarbamat	%0,1
21-) Abitol	%10,0	44-) Dimetilaminopropilamin	%1,0
22-) Fenil salisilat	%1,0	45-) Lauril glikozid	%3,0
23-) 2-hidroksi-4-metoksibenzofenon	%10,0		

Uygulamadan önce test maddelerinin numaraları testin dış kısmındaki flaster üzerine sırayla yazıldı ve maddeler test ünitelerine yaklaşık alanın yarısını dolduracak şekilde, sıvı olanlar ise filtre kağıdına 1-2 damla şeklinde yerleştirildi.

Test alanı olarak hastaların lezyonsuz sırt bölgesi kullanıldı. Hazırlanan test üniteleri vertebral kolonun her iki tarafına, deri ile tüm alanın temas etmesine dikkat edilerek yapıştırıldı. Hastalara test süresince flasterlerin çıkmasına neden olacak aşırı hareketten ve terlemekten sakınmaları, banyo yapmamaları, test yerinde aşırı yanma, kaşıntı olursa kliniğimize başvurmaları önerildi. Test maddeleri içeren üniteler 48 saat sonra çıkartılarak 30 dakika sonra değerlendirildi ve reaksiyon veren maddeler kaydedildi. Hastalar 72. saatte kontrole çağrılarak allerjenlere verilen geç reaksiyonlar tekrar değerlendirildi.

Reaksiyonların değerlendirilmesi Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu tarafından önerilen şekilde yapıldı (66) (Tablo 1).

Yapılan değerlendirmeler sonucunda pozitif reaksiyon veren allerjenleri içeren maddelerin listesi hastaya verilerek bu maddelerden mümkün olduğunca sakınması önerildi.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Çalışmaya dahil edilen 50 hasta ve 50 kontrol olmak üzere toplam 100 kişiye ait veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistik, ki-kare testi ve bağımsız iki grup T testi ile analiz edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlayıcı Bulguları

Çalışmaya alınan 50 AV'li hastanın 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkekti. Hastaların yaşları 15-29 arasında değişmekte olup yaş ortalaması tüm grupta  $20,3 \pm 2,66$ , kadınlarda  $21,18 \pm 2,52$ , erkeklerde ise  $19,26 \pm 2,49$  olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş dağılımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Elli kişiden oluşan kontrol grubunun 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkekti. Kontrol grubundaki olguların yaşları 15-29 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması  $23,16 \pm 4,03$  idi. Kadınların yaş ortalaması  $24,51 \pm 3,69$ , erkeklerin yaş ortalaması  $21,56 \pm 3,90$  olarak bulundu. Kontrol grubunda yaş dağılımları açısından cinsler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta		Kontrol	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Sayı (%)	27 (%54)	23 (%46)	27 (%54)	23 (%46)
Yaş ortalaması	$21,18 \pm 2,52$	$19,26 \pm 2,49$	$24,51 \pm 3,69$	$21,56 \pm 3,90$

Hasta ve kontrol grupları eğitim düzeylerine göre değerlendirildiğinde hastaların 6'sı (%12) üniversite mezunu, 35'i (%70) üniversite öğrencisi, 1'i (%2) lise mezunu, 8'i (%16) lise öğrencisiydi. Kontrol grubunun ise 17'si (%34) üniversite mezunu, 20'si (%40) üniversite öğrencisi, 7'si (%14) lise mezunu ve 6'sı (%12) lise öğrencisi olarak tespit edildi. Eğitim düzeylerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Sağlık personeli, sekreter ve öğretmenlerden oluşan çalışanların sayısı hasta grubunda 6 (%12) iken kontrol

grubunda 24 (%48) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ).

Hasta ve kontrol grubundaki olguların tümü daha önce herhangi bir kozmetik ürün kullanmış veya kullanmaktaydı. Kullanılan kozmetik ürün sayısı ortalaması hasta grubunda  $3,42\pm 2,58$ , kontrol grubunda  $4,80\pm 3,48$  olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,027$ ). Hasta grubunda kullanılan kozmetik ürün sayısı ortalaması kadınlarda  $4,92\pm 2,65$  iken erkeklerde  $1,65\pm 0,71$  olarak saptandı. Kullanılan kozmetik ürün sayısı kadın hastalarda anlamlı oranda daha yüksek bulundu ( $p=0,000$ ).

Hastaların 44'ünde (%88) kontakt dermatit öyküsü bulunmayıp sadece 6 (%12) hasta daha önce kontakt dermatit tarifledi. Kontrol grubundaki olguların ise 34'ünde (%78) kontakt dermatit öyküsü yokken 16'sında (%32) bulunduğu tespit edildi. Kontakt dermatit öyküsünün varlığı, kontrol grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulundu ( $p=0,016$ ).

Hasta grubunda AV süresi 8-168 ay (ortalama  $54,76\pm 33,21$  ay) olarak bulundu.

Daha önce akne için tedavi alan hasta sayısı 38 (%76), tedavi almayan hasta sayısı 12 (%24) idi. Başvuru sırasında tedavi kullanmakta olan hasta sayısı 5 (%10) olarak tespit edildi. Bu 5 hastanın 1'i oral izotretinoin, 3'ü topikal eritromisin, 1'i de salisilik asit, rezorsin, alkol ve gül suyundan oluşan karışımı kullanmaktaydı.

AV, kadın hastaların 6'sında (%12) hafif, 21'inde (%42) orta şiddette idi. Erkek hastaların ise 7'sinde (%14) hafif, 13'ünde (%26) orta, 3'ünde (%6) şiddetli olarak saptandı. Kadın ve erkek hastalar arasında akne şiddet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

#### **4.2. Akne Vulgarisli Hastalar ve Kontrol Grubunda Yama Testi Sonuçları**

Hasta ve kontrol grubunun Avrupa standart seri ve kozmetik serideki en az bir allerjene karşı gösterdikleri yama testi pozitiflikleri karşılaştırıldığında hastaların 20'sinde (%40), kontrol grubundaki olguların ise 14'ünde (%28) yama testi pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların 30'unda (%60) ve kontrol grubu olgularının

36'sında (%72) yama testi negatif olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında yama testi pozitifliği açısından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yama testi pozitif AV olgularının klinik özelliklerine bakıldığında yaş dağılımının 16 ile 24 arasında değiştiği, %65'ini kadınların oluşturduğu, hastalık sürelerinin 8 ay ile 10 yıl arasında olduğu saptandı. Yama testi pozitif hastalardan 15'i öğrenci, 2'si öğretmen, 1'i hemşire, 1'i sekreter, 1'i ev hanımıydı. Allerjenlerin hastaların klinik özelliklerine göre dağılımı ve pozitiflik oranları Tablo 6'da görülmektedir.

Kontrol grubundaki yama testi pozitif olan toplam 14 olgunun klinik özelliklerine bakıldığında yaşlarının 16-29 arasında değiştiği ve kadın oranının %57 olduğu tespit edildi. Bunlardan 6'sı öğrenci, 4'ü hemşire, 3'ü sekreter, 1'i de sağlık personeliydi. Allerjenlerin kontrol grubundaki olguların klinik özelliklerine göre dağılımı ve pozitiflik oranları Tablo 7'de görülmektedir.

Daha önce AV nedeniyle tedavi almış olan 38 hastanın 15'inde (%30) yama testi pozitif, 23'ünde (%46) yama testi negatif olarak tespit edildi. Başvuru sırasında AV tanısıyla ilaç kullanan 5 hastanın 1'inde (%2) yama testi pozitif iken 4'ünde (%8) negatif olarak saptandı. AV tedavisi kullanımı ve yama testi pozitiflikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastaların akne şiddet skorları ile yama testi pozitiflikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında hafif şiddette aknesi olan 13 hastanın 6'sında (%46,2), orta şiddette olan 34 hastanın 13'ünde (%38,2), şiddetli olan 3 hastanın ise 1'inde (%33,3) yama testi pozitif olarak tespit edildi. Buna göre akne şiddet skoru ile yama testi pozitiflikleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hasta ve kontrol grubunda Avrupa standart seri ve kozmetik seride yer alan allerjenlere karşı saptanan pozitifliklerin dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubunda Avrupa standart seri yama testinde en sık reaksiyon saptanan allerjen nikel sülfat (sırasıyla %22, %20) olarak bulundu. Hasta grubunda Avrupa standart seride ikinci ve üçüncü en sık reaksiyon saptanan allerjenler sırasıyla paraben karışımı (%6), kobalt klorid (%4), kolofoni (%4) ve yün alkolü (%4) olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ikinci ve üçüncü en sık reaksiyon saptanan allerjenler 4-tert-bütülfenol formaldehid reçine (%4) ve merkaptto karışımı (%2) idi.

Hasta grubunda kozmetik seride yer alan allerjenler arasında en sık duyarlılık sorbitan monooleat (%10) ile saptandı. Kontrol grubunda ise sorbitan monooleata karşı duyarlılık gözlenmedi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p=0,022$ ). Sorbitan monooleata karşı gelişen reaksiyon tüm hastalarda bir pozitif (+) olarak değerlendirildi. Sorbitan monooleat duyarlılığı görülen 5 hastanın 3'ünün daha önce akne tedavisi amacıyla benzoil peroksit ve eritromisin içeren jel kullandığı saptandı. Bu 5 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde, yaşları 19-24 arasında olup, 4'ü kadındı. Bu hastaların 4'ü öğrenci, 1'i hemşireydi ve 2'sinde imitasyon takılar ile oluşan kontakt dermatit öyküsü mevcuttu. Sorbitan monooleata karşı duyarlılık saptanan hastalarda ortak pozitiflik görülen başka allerjenler de tespit edildi. Sorbitan monooleat duyarlılığı ile birlikte bu hastaların 3'ünde polioksietilensorbitan monooleat, 3'ünde kokamidopropil betain, 3'ünde dodesil gallat, 2'sinde nikel sülfat, 2'sinde trietanolamin, 2'sinde 2(2-hidroksi-5-metilfenil) benzotriazol, 2'sinde 2-fenoksietanol duyarlılığı mevcuttu.

Hasta grubunda kozmetik seride ikinci ve üçüncü en sık reaksiyon saptanan allerjenler sırasıyla trietanolamin (%8), polioksietilensorbitan monooleat (%8), dodesil gallat (%8), oktil gallat (%6), timerosal (%6), sorbitan seskuioleat (%6), kokamidopropil betain (%6), iyodopropinil bütikarbamat (%6) olarak saptandı.

Kontrol grubunda kozmetik seride en sık reaksiyon görülen allerjen timerosal (%6) iken ikinci ve üçüncü en sık duyarlılık saptanan allerjenler sırasıyla dimetilaminopropilamin (%4), trietanolamin (%2), polioksietilensorbitan monooleat (%2), fenilmerkürük asetat (%2), heksahidro-1,3,5-tris(hidroksietil)triazin (%2), dodesil gallat (%2), diazolidinilüre (%2) idi. Sorbitan monooleat dışında Avrupa standart seri ve kozmetik seride yer alan allerjenlere karşı gelişen pozitif reaksiyonlar açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Avrupa standart seride üç pozitif (+++) reaksiyon veren allerjenler hasta ve kontrol grubunda nikel sülfat iken kozmetik seride üç pozitif (+++) reaksiyon veren allerjenler hasta grubunda klorheksidin diglukonat, kontrol grubunda timerosal olarak saptandı.

Avrupa standart serisindeki 27 maddenin 17'sine, kozmetik serideki 45 maddenin 21'ine karşı hasta ve kontrol gruplarında pozitif reaksiyon saptanmadı.

Tablo 6. Hastaların klinik özelliklerine göre allerjenlerin dağılımı ve pozitiflik oranları

Yaş	Cins	Meslek	Allerjen
16	E	Öğrenci	Timerosal (+)
18	E	Öğrenci	Timerosal (+)
19	K	Öğrenci	Nikel sülfat (++) Polioksietilensorbitan monooleat (+) Sorbitan monooleat (+)
19	E	Öğrenci	Amerköl L101 (+) Trietanolamin (+) Polioksietilensorbitan monooleat (+) Sorbitan monooleat (+) Oktil gallat (+) Abitol (+) Sorbitan seskuioleat (+) Propilenglikol (+) Stearil alkol (+) Kokamidopropil betain (+) 2(2-hidroksi-5-metilfenil) benzotriazol (+) Dodesil gallat (+)
20	K	Öğrenci	Nikel sülfat (++) Kolofoni (+) Paraben karışımı (+)
20	K	Öğrenci	Sorbitan monooleat (+) 2(2-hidroksi-5-metilfenil) benzotriazol (+) Dodesil gallat (+) 2-fenoksietanol (+) İyodopropinil bütüilkarbamat (+)
20	K	Öğrenci	Nikel sülfat (+) Kobalt klorid (+)
20	E	Öğrenci	Yün alkolü (+) Amerköl L101 (+) Trietanolamin (+)
21	K	Öğrenci	Çay ağacı yağı (+) İyodopropinil bütüilkarbamat (+)
21	K	Öğrenci	Nikel sülfat (++) Timerosal (+)
21	K	Öğretmen	Nikel sülfat (+) Sorbitan seskuioleat (+) Propilenglikol (+) Stearil alkol (+)
21	K	Ev hanımı	Nikel sülfat (+)
21	E	Öğrenci	Nikel sülfat (+)

Tablo 6 Devam. Hastaların klinik özelliklerine göre allerjenlerin dağılımı ve pozitiflik oranları

Yaş	Cins	Meslek	Allerjen
22	K	Sekreter	Nikel sülfat (++) Kobalt klorid (+)
22	K	Öğrenci	Nikel sülfat (++)
23	K	Öğrenci	Nikel sülfat (+) Paraben karışımı (+) Oktil gallat (+)
23	E	Öğrenci	Sorbitan monooleat (+) Dodesil gallat (+) Kokamidopropil betain (+) Benzil alkol (+)
24	K	Hemşire	Nikel sülfat (+++) Kliokuinol (+) Kolofoni (+) Paraben karışımı (+) Yün alkolü (+) Liral (+) Trietanolamin (+) Polioksietilensorbitan monooleat (+) Sorbitan monooleat (+) Kokamidopropil betain (+) Klorheksidin diğlukonat (+++) 2-fenoksietanol (+) Diazolidinilüre (+) Euksil K 400 (+) Çay ağacı yağı (+) Dimetilaminopropilamin (+) Lauril glikozid (+)
24	E	Öğrenci	Budesonid (+) Trietanolamin (+) Polioksietilensorbitan monooleat (+) Oktil gallat (+) Abitol (+) Euksil K 400 (+) İyodopropinil bütikarbamat (+) Dimetilaminopropilamin (+) Lauril glikozid (+)
24	K	Öğretmen	Sorbitan seskuioleat (+) Dodesil gallat (+)



Tablo 7. Kontrol grubundaki olguların klinik özelliklerine göre allerjenlerin dağılımı ve pozitiflik oranları

Yaş	Cins	Meslek	Allerjen
16	E	Öğrenci	Nikel sülfat (+)
17	E	Öğrenci	Nikel sülfat (+)
22	K	Öğrenci	Nikel sülfat (+)
22	K	Hemşire	Nikel sülfat (++) Timerosal (+) Dodesil gallat (+)
22	E	Öğrenci	4-tert-bütilfenol formaldehid reçine (+) Trietanolamin (+) Dimetilaminopropilamin (+)
23	K	Öğrenci	Nikel sülfat (+)
23	E	Sağlık personeli	Nikel sülfat (+) 4-tert-bütilfenol formaldehid reçine (+)
24	K	Hemşire	Nikel sülfat (++) Merkapto karışımı (+) Polioksietilensorbitan monooleat (+)
24	E	Öğrenci	Timerosal (+)
27	K	Hemşire	Nikel sülfat (+++) Fenilmerkürük asetat (+) Hekzahidro-1,3,5-tris(hidroksietil)triazin (+)
27	K	Sekreter	Nikel sülfat (++)
28	K	Hemşire	Timerosal (+++)
29	K	Sekreter	Nikel sülfat (++)
29	E	Sekreter	Diazolidinilüre (+) Dimetilaminopropilamin (+)

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda Avrupa standart seri ve kozmetik seride yer alan allerjenlere karşı saptanan pozitifliklerin dağılımı

Avrupa Standart Seri	Hasta (%)	Kontrol (%)	p
Kobalt klorid	2 (4)	-	p= 0,153
Nikel sülfat	11 (22)	10 (20)	p= 0,989
Kliokuinol	1 (2)	-	p= 0,315
Kolofoni	2 (4)	-	p= 0,153
Paraben karışımı	3 (6)	-	p= 0,079
Yün alkölü	2 (4)	-	p= 0,153
Merkapto karışımı	-	1 (2)	p= 0,315
4-tert-bütülfenol formaldehid reçine	-	2 (4)	p= 0,153
Budesonid	1 (2)	-	p= 0,315
Liral	1 (2)	-	p= 0,315
<b>Kozmetik Seri</b>			
Amerkol L 101	2 (4)		p= 0,153
Trietanolamin	4 (8)	1 (2)	p= 0,169
Polioksietilensorbitan monooleat	4 (8)	1 (2)	p= 0,169
Sorbitan monooleat	5 (10)	-	p= 0,022*
Oktil gallat	3 (6)	-	p= 0,079
Timerosal	3 (6)	3 (6)	p= 0,549
Klorheksidin diglukonat	1 (2)	-	p= 0,315
Fenilmerkürük asetat	-	1 (2)	p= 0,315
Hekzahidro-1,3,5-tris(hidroksietil)triazin	-	1 (2)	p= 0,315
Abitol	2 (4)	-	p= 0,153
Sorbitan seskuioleat	3 (6)	-	p= 0,079
Propilenglikol	2 (4)	-	p= 0,153
Stearil alkol	2 (4)	-	p= 0,153
Kokamidopropil betain	3 (6)	-	p= 0,079
Benzil alkol	1 (2)	-	p= 0,315
2(2-hidroksi-5-metilfenil) benzotriazol	2 (4)	-	p= 0,153
Dodesil gallat	4 (8)	1 (2)	p= 0,169
2-fenoksietanol	2 (4)	-	p= 0,153
Diazolidinilüre	1 (2)	1 (2)	p= 1,000
Euksil K 400	2 (4)	-	p= 0,153
Çay ağacı yağı	2 (4)	-	p= 0,153
İyodopropinil bütülfenamat	3 (6)	-	p= 0,079
Dimetilaminopropilamin	2 (4)	2 (4)	p= 1,000
Lauril glikozid	2 (4)	-	p= 0,153

\*p<0,05 (Ki-kare testi)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

AV, pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel bir hastalığıdır (1,12,13,73). Emosyonel stres, hormonlar, ısı, nem, ultraviyole ışınları, basınç, sürtünme, aşırı ovma veya yıkama ve yağlı veya tıkaçıcı özellikteki kozmetikler akneyi tetikleyen faktörlerdir (16,23). Kozmetik ürünler aynı zamanda AKD'nin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (58).

Emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonları bozabilmesi nedeniyle (4). hastalığın şiddeti ne olursa olsun medikal tedavi gerektirmekle birlikte hastalara kozmetik ürünlerin özenle seçilmesi konusunda önerilerde bulunulması da büyük önem taşımaktadır. Rastgele kullanılan kozmetik ürünler ile İKD ve AKD gelişebileceği gibi tedavi amacıyla verilen topikal ajanların da bu yan etkilere neden olabilecekleri bildirilmiştir (4-7,74). Balato ve ark. tarafından 204 AV hastasına akne serisi (klindamisin, eritromisin, tretinoin, spironolakton, BP) ile uygulanan yama testi sonucunda hastaların %2'sinde spironolakton, %1'inde BP ve %0,5'inde tretinoin duyarlılığı tespit edilmiştir (5). Hausteine ve ark.'nın iki farklı grup akne hastası ve bir kontrol grubuna %1 ve %5 BP ile yama testi uyguladıkları çalışmalarında BP tedavisi öncesi 100 hastada (grup 1) BP %5 ile %19, BP %1 ile %2, BP tedavisinden 8 hafta sonra aynı grupta BP %5 ile %34, BP %1 ile %0 duyarlılık saptanmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde ise BP'yi 9-39 ay süre kullanan 72 akne hastası (grup 2) ve 100 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunda yama testi uygulandığında BP %5 ile %29, BP %1 ile %0 duyarlılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla BP'nin zayıf bir allerjen olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte BP'nin güçlü bir iritan olduğu bilinmektedir (75).

Balato ve ark. AV nedeniyle tretinoin %0,05 krem kullanan ve tedavinin 2. ayında yüzde ekzeması ortaya çıkan hastaya tretinoin kremin aktif maddesi ve koruyucu bileşenleri ile yama testi uygulamış, tretinoin aktif maddesi ile pozitif reaksiyon saptamışlardır (74). Corazza ve ark. AV tanısı ile spironolakton krem kullanımı sonrası akut fasiyal dermatit gelişen hastada spironolakton %5 krem ile uygulanan yama testi sonucunda güçlü pozitif yanıt elde etmişlerdir (76). Bu ilaçlar nedeniyle gelişen AKD bazen iritasyon veya AV'nin kötüleşmesi şeklinde

yorumlanabilmektedir. Bu nedenle topikal ajanlara karşı kutanöz reaksiyon gelişen her hastaya deri yama testi yapılması önerilmektedir (5). AV tedavisi sırasında ortaya çıkan reaksiyon ile ilgili bilgiler olgu sunumları ile sınırlıdır. AV hastalarında tedavide kullanılan topikal ilaçlar dışında AKD'nin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. AV hastalarının topikal ilaçlar kadar kozmetik ürünleri de sık kullanabilmeleri ve kozmetik ürünlerin AKD'nin en sık nedenleri arasında bulunması sebebiyle çalışmamızda akne hastalarında kozmetiklerle oluşan AKD sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Tomar ve ark. kozmetik dermatitinden şüphelendikleri 50 hastaya kozmetik seri, koku serisi ve Hint standart serisinden seçilmiş allerjenlerle yama testi uygulamışlar, hastaların %66'sında en az bir allerjene karşı duyarlılık saptamışlardır (77). Uz ve ark. tarafından Avrupa standart seri yama testi uygulanan 65 psoriasis hastası ve 57 kontrol olgusunda en az bir allerjene karşı pozitiflik sırasıyla %32,3 ve %12,3 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (78). Çalışmamızda Avrupa standart seri ve kozmetik seri yama testinde bulunan allerjenlerden en az birine karşı pozitiflik oranı AV grubunda %40 olup Uz ve ark.'nın psoriasisli hastalarda buldukları oran ile benzer bulunmuş, ancak kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bulgularımız, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla duyarlılık görülen allerjenlerin çoğunun kozmetik ürünlerde bulunan maddeler olduğunu göstermiştir. Kullanılan kozmetik ürün sayısının kontrol grubunda yüksek bulunması, çalışan birey sayısının fazla olması nedeniyle ekonomik düzey ve alım gücünün daha iyi olmasına bağlanabilir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az kozmetik ürün kullanımı ve kontakt dermatit öyküsü olduğu halde yama testi pozitiflik oranının yüksek olması AV'li hastaların daha kolay duyarlanabildiklerini ve kozmetik ürün sayısı yanında özelliklerinin de AKD gelişmesine sebep olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte kontrol grubunda kullanılan kozmetik ürünlerin yama testi allerjenleri arasında yer almamış olabileceği de öne sürülebilir. Yama testi pozitifliğinin her iki grupta da öğrencilerde yüksek olması, gençlerin bu maddelere daha fazla maruz kaldığını göstermektedir. Çalışmamızda AV nedeniyle önceden veya başvuru sırasında tedavi kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yama testi pozitiflikleri açısından istatistiksel olarak fark

saptanmamıştır. Bu durum akne tedavisinde kullanılan tretinooin ve BP gibi ajanların AKD'ye oranla İKD'ye daha sık neden olabilmesi ile açıklanabilir (5). Global akne şiddet skoru ile yama testi pozitiflikleri arasındaki ilişkinin de istatistiksel olarak anlamlı olmaması, çalışma grubumuzda şiddetli akne hastası oranının çok az olması ile açıklanabileceği gibi hafif veya orta şiddetteki akneli hastaların şiddetli aknesi olan hastalar ile aynı derecede topikal ajanlara maruz kalmış olduklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda AV'li hasta grubunda kozmetik seride bulunan emülsifiyer allerjenlerden sorbitan monooleat pozitifliği hasta grubunda %10 olup kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Tomar ve ark.'nın kozmetik dermatiti tarifleyen 50 hasta ile yaptığı bir çalışmada sorbitan monooleat duyarlılığı %6 olarak tespit edilmiştir (77). Avrupa standart seri ve Avrupa kozmetik serisinde yer alan allerjenlerle Li ve ark. tarafından uygulanan yama testinde, sorbitan monooleat pozitifliği kozmetiklerle ilişkili AKD'den şüphelenilen 93 hastada %11,8, kozmetiklere karşı reaksiyon tariflemeyen 506 hastada %7,1 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (79). Çalışma grubumuzda sorbitan monooleat duyarlılığı bulunan 5 hastanın 3'ünün daha önce akne tedavisi için BP ve eritromisin içeren jel kullanmış olması, BP'nin güçlü bir iritan olması nedeniyle epidermal bariyeri bozarak allerjen penetrasyonunu artırmış olabileceğini düşündürebilir. Sorbitan monooleata karşı pozitif reaksiyon veren 5 hastanın 4'ünün kadın olması, kadın hastalarda kozmetik ürün kullanımının daha fazla olması ile açıklanabilir. Hastalarda sorbitan monooleat ile eş zamanlı sensitizasyon saptanan nikel sülfat dışındaki allerjenlerin kozmetik seride yer alması bu hastaların kozmetik ürünlere daha duyarlı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

AV hastalarında ikinci ve üçüncü sıklıkta duyarlılık saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre daha fazla pozitif reaksiyon veren allerjenler değerlendirildiğinde sorbitan monooleat dışındaki emülsifiyerler arasında hastaların %8'inde trietanolamin, %8'inde polioksietilensorbitan monooleat, %6'sında sorbitan seskuioleat pozitifliği saptanırken, kontrol grubunda olguların %2'sinde trietanolamin veya polioksietilensorbitan monooleat pozitifliği mevcut idi ve sorbitan seskuioleat pozitifliği hiçbir olguda tespit edilmedi. Li ve ark. tarafından Avrupa standart seri ve Avrupa kozmetik serisinde yer alan allerjenlerle uygulanan

yama testinde, trietanolamin ve polioksietilensorbitan monooleat pozitifliği sırasıyla kozmetiklerle ilişkili AKD'den şüphelenilen 93 hastada %1,1, %3,2, kozmetiklere karşı reaksiyon tariflemeyen 506 hastada %4,7, %4,3 olarak saptanmıştır (79). Tosti ve ark. tarafından kontakt dermatiti bulunan 737 hastaya emülsifiyerler ile deri yama testi uygulanmış, hastaların %2,7'sinde trietanolamin, %0,5'inde polioksietilensorbitan monooleat, %0,9'unda sorbitan seskuioleat duyarlılığı gözlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda emülsifiyerler ile pozitif yama testi saptanan hastalarda diğer kozmetikler ve topikal ilaçlara karşı da kontakt duyarlılık öyküsü olduğu saptanmıştır. Emülsifiyerlerin topikal ilaçlarda sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir (80). Sonuçlarımız Li ve ark. ile Tosti ve ark.'nın çalışmalarına göre daha yüksek oranda pozitiflikler ortaya koymaktadır. AV hastalarının topikal ilaçları sıklıkla uyguladığı dikkate alındığında hasta grubunda trietanolamin, polioksietilensorbitan monooleat ve sorbitan seskuioleat duyarlılığının daha yüksek olması da açıklanabilir.

Kozmetik ürünler, topikal ilaçlar ve yiyeceklerde kullanılabilen antioksidanlardan gallatlara karşı duyarlılığı incelediğimizde hastaların %8'inde dodesil gallat, %6'sında oktil gallat duyarlılığı mevcutken kontrol grubundaki olguların %2'sinde dodesil gallat duyarlılığı gözlendi. Schnuch ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada AKD'den şüphelenilen hastalarda dodesil gallat duyarlılığı %0,6, oktil gallat duyarlılığı %1,1 bulunmuştur (81). García-Melgares ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AKD'den şüphelenilen 1173 hastaya gallatlar ile deri yama testi uygulanmış, 6 (%0,5) hastada dodesil gallat duyarlılığı, 27 (%2,3) hastada oktil gallat duyarlılığı saptanmıştır. Kozmetikler ve dudak ürünleri gallatlara karşı gelişen sensitizasyonun en önemli kaynaklarından (82). Çalışmamızda gallat duyarlılığı saptanan hastaların daha önce kullandıkları tedaviler incelendiğinde oral izotretinoin kullanan 1 hasta, tretinoin krem kullanan 2 hasta, BP ve eritromisin içeren jel kullanan 2 hasta, salisilik asit, rezorsin, alkol ve gül suyundan oluşan karışımı kullanan 2 hasta ve izotretinoin ve eritromisin içeren jeli kullanan 1 hasta olduğu tespit edildi. Tretinoin, topikal izotretinoin, BP ve salisilik asitin irritasyon yapıcı etkileri bulunmaktadır. Oral izotretinoinin de mukokutanöz kuruluk, dudaklarda kuruma ve çatlama şeklinde yan etkileri mevcuttur (13). Gallatlara karşı duyarlılık tespit edilen 7 hastanın 4'ü dudak bakım ürünlerini ve tümü irritasyon ve

kuruluk şikayetlerini gidermek veya görünümünü güzelleştirmek amacıyla kozmetik ürünleri sık kullandığını belirtmiştir. Bu durum, gallatlara karşı duyarlılığın önceki çalışmalara oranla daha yüksek olmasını açıklamaktadır.

Şampuanlar, duş jeli gibi banyo preparatlarında yaygın olarak kullanılan amfoterik bir sürfaktan olan kokamidopropil betain çalışma grubu hastalarının %6'sında pozitif bulunurken, kontrol grubunda pozitif olan olguya rastlanmadı. Kokamidopropil betainin duyarlılık oranı %3,7 ile %5 arasında değişmekle birlikte Li tarafından AKD'den şüphelenilen 429 hasta ile yapılan bir çalışmada kokamidopropil betain duyarlılığı %9,8 bulunmuştur (53,83). Kokamidopropil betain sensitizasyonu saptanan 3 hastanın 2'si her gün, 1'i güneşir duş aldığını ve 3 hastanın tümü her gün yüzünü yüz yıkama jeli veya sabun ile yıkadığını ifade etmiştir. Bu durumun hasta grubunda kokamidopropil betain duyarlılığının daha fazla bulunmasına yol açmış olabileceği düşünülebilir.

Şampuan, losyon, pudra, makyaj ürünleri, kremlerde kullanılan ve koruyucu bir ajan olan iyodopropinil bütikarbamata hastaların %6'sının duyarlı olduğu görülürken kontrol grubunda duyarlılık saptanmadı (84). Schnuch ve ark. tarafından dermatiti bulunan 4883 hastaya iyodopropinil bütikarbamat ile yama testi uygulanmış, duyarlılık %0,3 olarak tespit edilmiştir (85). İyodopropinil bütikarbamata karşı pozitif reaksiyon saptanan 3 hastanın 2'si fondöten ve kapatıcı gibi makyaj ürünlerini sıklıkla kullandığını ifade etmişlerdir. Bu durum, çalışmamızda saptanan yüksek duyarlılık oranını açıklamaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunun %22'si ve kontrol grubunun %20'sinde olmak üzere allerjenlerden en sık nikel sülfata karşı duyarlılık saptandı. Nikel duyarlılığı saptanan hastaların %20'si, kontrol grubu olgularının da %14'ü kadındı. Hasta ve kontrol grubu arasında nikel sülfat duyarlılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Balevi tarafından 200 kontakt dermatitli hastaya 24 allerjen ile yapılan yama testi sonucunda en fazla nikel sülfat (%28,9) duyarlılığı saptanmıştır (86). Şendur ve ark. tarafından kontakt dermatit tanısı alan 100 hastaya Avrupa standart seri yama testi uygulanmış, en sık nikel sülfata (%12) karşı sensitizasyon tespit edilmiştir (87). Kontakt dermatitli 400 hastada 24 allerjen ile yapılan yama testi sonuçlarını değerlendiren Tunalı ve ark. nikel sülfatı (%23) en sık duyarlılık görülen allerjen olarak bulmuşlardır (88). Balevi, Şendur, Tunalı ve ark. nikel sülfata

karşı gelişen pozitif reaksiyonun kadınlarda daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Çalışmamızda da nikel sülfat, hasta ve kontrol grubunda tespit edilen en sık allerjen olup kadınlarda daha sık pozitif reaksiyona neden olduğu görülmüştür. Bu sonuca kadınların nikel içeren takı ve giysileri daha fazla kullanmalarının neden olduğu düşünülebilir.

AV'li hasta grubunda Avrupa standart seride yer alan ve aynı zamanda kozmetik ürünlerde bulunabilen allerjenlere karşı duyarlılığa bakıldığında, koruyucular arasında yer alan paraben karışımına karşı hastaların %6'sında pozitiflik mevcutken, kontrol grubunda pozitif olan olguya rastlanmadı. Paraben karışımı duyarlılığı Şendur ve ark. tarafından 100 kontakt dermatitli hastada %3, Tunalı ve ark. tarafından 400 kontakt dermatitli hastada %2, Akyol ve ark. tarafından 1038 kontakt dermatit tanısı alan hastada %0,2 olarak saptanmıştır (87-89). Parabenler tedavi edici topikal ajanlarda ve kozmetik ürünlerde sık olarak kullanılır ve hasarlı deride sensitizasyon gelişimi daha kolaydır (56). Kontrol grubu olgularının hiçbirinde paraben duyarlılığı saptanmaması ve Akyol, Tunalı ve Şendur'un kontakt dermatitte buldukları oranlardan yüksek bulunması nedeniyle bu sonuç, AV hastalarının tedavi ve kozmetik amaçlı topikal ürünleri sık kullanmaları ile açıklanabilir.

Tonikler, saç bakım ürünleri, makyaj malzemeleri, rimel gibi kozmetik ürünlerde kullanılan, çam ağaçlarından ve diğer bazı kozalaklı ağaçlardan elde edilen bir reçine olan kolofoni pozitifliği akne grubunda %4 iken kontrol grubunda pozitiflik tespit edilmedi. Kolofoni duyarlılığının insidansı ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte genel olarak %2-11 arasında saptanmaktadır. Ekzemalı 2166 hastada yapılan bir çalışmada kolofoni duyarlanması %3,7 oranında bulunmuştur (90,91). Çalışmamızda kolofoni duyarlılığının AV'li hastalarda ekzemalı hastalarla benzerlik göstermesi, akneli hastaların kişisel bakım ürünleri ve makyaj malzemeleri kullanımlarının ekzemalı hastalar ile benzer olduğunu düşündürmektedir.

Kozmetik ürünlerde sıklıkla nemlendirici ve emülsifiyer olarak kullanılan yün alkolüne (lanolin) hastaların %4'ünün duyarlı olduğu görülürken kontrol grubu olgularında duyarlılık saptanmadı. Yün alkolü pozitifliği Akyol ve ark. tarafından kontakt dermatitli hastalarda %0,4, Demirgüneş ve ark. tarafından çoğu kontakt dermatitli hasta grubunda %2,7 olarak tespit edilmiştir (89,92). Topikal tedavi edici



ajanlarda bulunan lanolin hastaların büyük bölümünü duyarlandırırken kozmetik ürünlerde kullanımı genellikle güvenlidir (56). AV tedavisinde kullanılan topikal tedavi ajanlarının çeşitliliği nedeniyle hasta grubunda yün alkolü pozitifliği daha fazla saptanmış olabilir.

AV'li hastaların sık ve çeşitli kozmetik ürünler kullandığı göz önünde bulundurulduğunda hastaların uygun kozmetik ürünleri kullanmaması halinde akne lezyonlarında artış olabilmekte, İKD ve AKD gibi çeşitli reaksiyonlar görülebilmektedir (6,54). Sorbitan monooleat dışında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çalışmamızda hasta grubunda duyarlılık saptanan allerjenlerin fazla olması, kozmetik ürünlerin AV'li hastalarda AKD gelişiminden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. AV'li hastaların deri yama testi ile herhangi bir allerjene duyarlı olduğunun tespit edilmesi hastaların kullanacakları tedavi ve kozmetik amaçlı topikal ürünlerin içerikleri değerlendirilerek o allerjenin bulunmadığı ürünleri tercih etmelerini sağlayabilir. Kozmetik allerjen duyarlılığının araştırıldığı yayınların çoğunda (77,79-83,85) kontrol grubunun olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları yol gösterici olmakla birlikte hasta sayısının daha fazla olduğu kontrol grubu ile karşılaştırmalı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

## ÖZET

### **Akne vulgarisli hastalarda kozmetiklerle oluşan allerjik kontakt dermatit sıklığının araştırılması**

Pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan akne vulgaris, seboreik bölgelerde komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skarlarla karakterizedir. Çoğunlukla adölesan dönemde görülen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bazı kozmetik ürünler akneyi tetikleyebileceği gibi akne tedavisinde kullanılan topikal ve kozmetik ajanlar allerjik kontakt dermatite sebep olabilmektedir. Bu durum hastaların tedaviye uyumunu bozabildiği gibi yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle hastaların kozmetik ürün seçimi büyük önem taşımaktadır. Literatürde, akne vulgaris hastalarında sadece topikal ilaçlar ile allerjik kontakt dermatitin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada, akne vulgarisli hastalarda kozmetiklerle oluşan allerjik kontakt dermatit sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Akne vulgaris tanısı alan ve kontakt dermatit klinik bulguları olmayan 50 hasta ile başvuru sırasında kontakt dermatit klinik bulguları olmayan 50 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Akne şiddetini değerlendirmek için Global Akne Derecelendirme Sistemi kullanıldı. Avrupa standart seri (27 allerjen) ve kozmetik seri (45 allerjen) deri yama testleri, IQ-Chamber test materyali kullanılarak hasta ve kontrol grubundaki olguların lezyonsuz sırt derisine uygulandı. Test maddeleri içeren üniteler 48 saat sonra çıkartılıp 30 dakika sonra ve 72. saatte Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu tarafından önerilen şekilde değerlendirilerek reaksiyon veren maddeler kaydedildi.

Hasta grubunda en az bir allerjene karşı gelişen pozitiflik oranı %40 ve kontrol grubunda %28 olarak tespit edilmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kozmetik seride yer alan allerjenlerden sorbitan monooleat duyarlılığı hasta grubunda anlamlı oranda yüksek bulundu ( $p=0,022$ ). Sorbitan monooleat dışında diğer allerjenlere karşı gelişen duyarlılık açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmamakla birlikte hasta grubunda daha fazla sayıda allerjen ile pozitif reaksiyon tespit edildi.

Sonuç olarak hasta grubunda yama testi ile duyarlılık saptanan allerjenlerin fazla olması kozmetik ürünlerin akne vulgarisli hastalarda allerjik kontakt dermatit gelişiminden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte sonuçlarımızın desteklenmesi için daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu görüşüdeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Akne vulgaris, kozmetikler, allerjik kontakt dermatit, deri yama testi

## SUMMARY

### **Investigation of frequency of allergic contact dermatitis due to cosmetics in patients with acne vulgaris**

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of pilosebaceous unit, characterized by comedos, papules, pustules, nodules, cystes and scars in seborrheic regions. It is a multifactorial disease mostly developing at adolescence. While some cosmetic products can trigger acne, topical and cosmetic agents used in the treatment of acne may cause allergic contact dermatitis. This situation breaks patients' adaptation to treatment besides its negative effect on the quality of life. Therefore, the choice of cosmetic products is very important for the patients. Limited number of studies have been found in literature investigating allergic contact dermatitis due to only topical drugs in patients with acne vulgaris.

In this research, it is aimed to find out the frequency of allergic contact dermatitis caused by cosmetics in patients with acne vulgaris. Fifty patients with acne vulgaris but without clinical signs of contact dermatitis and 50 control cases without contact dermatitis on admittance were included in the study. Global Acne Grading System was used in order to detect the severity of acne. Skin patch tests of the European standard series (27 allergens) and cosmetic series (45 allergens) with IQ Chamber test materials were applied on the unlesional back of the patient and control groups. Materials with testing substances were taken out of skin 48 hours later and read after 30 minutes and at 72nd hour, as suggested by International Contact Dermatitis Research Group, and substances leading to reactions were recorded.

While positivity for at least one allergen is 40 % in patient group and 28 % in the control group, this difference was not found statistically significant. Sensitivity to sorbitan monooleate, in the cosmetic series, was found to be significantly higher in the patient group ( $p=0,022$ ). While no statistical difference except for sorbitan monooleate was detected in the patient and control groups, it was found that the patient group reacted positively to more allergens than the controls.

In conclusion, because of abundance of allergens detected with patch test in the

patient group, it may be suggested that cosmetic products might be responsible for the development of allergic contact dermatitis in patients with acne vulgaris. In addition, we believe that furthering studies with groups of numerous patients are needed to support our results.

**Key words:** Acne vulgaris, cosmetics, allergic contact dermatitis, skin patch test

## KAYNAKLAR

1. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:621-624.
2. Lim YL, Chan YH, Yosipovitch G, Greaves MW. Pruritus is a common and significant symptom of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1332-1336.
3. Akay BN, Kundakçı N. Akne vulgariste kombinasyon tedavileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:28-35.
4. Ermertcan AT. Akne ve yaşam kalitesi. *Dermatose* 2007;6:91-97.
5. Balato N, Lembo G, Cuccurullo FM, Patrino C, Nappa P, Ayala F. Acne and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996;34:68-69.
6. Kaymak Y, Tırnaksız F. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler. *Dermatose* 2007;6:39-48.
7. Sarıcaoğlu H, Karadoğan SK. Aknede deri bakımı ve kozmetik seçimi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:55-60.
8. Önder M. Allerjik kontakt dermatitler. *Türkderm* 2009;43:3-9.
9. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 1189-1216.
10. Dreno B, Castell A, Tsankov N, Lipozencic J, Serdaroglu S, Gutierrez V, et al. Interest of the association retinaldehyde/glycolic acid in adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:529-532.
11. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:207-211.
12. Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of the sebaceous glands. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6<sup>th</sup> ed. New York, Mc Graw-Hill Book Company 2003;672-687.
13. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004;3:220-229.
14. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:316-323.
15. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008;21:86-95.
16. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001;34:29-40.
17. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22:360-366.

18. Dreno B. The physiopathology of acne. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-4.
19. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* 2008;159:990-991.
20. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004;22:367-374.
21. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol* 2007;46:1188-1191.
22. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:326-333.
23. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:8-9.
24. Engin B, Gümüşel M, Özdemir M, Tavlan ŞÖ, Mevlitoğlu İ. Diyetin akne üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19:9-13.
25. Aktaş A. Aknede klinik tipler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:5-6.
26. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1<sup>st</sup> ed. Edinburgh, Mosby Company 2003;531-544.
27. Hasegawa T, Matsukura T, Suga Y, Muramatsu S, Mizuno Y, Tsuchihashi H, et al. Case of acne conglobata successfully treated by CO(2) laser combined with topical tretinoin therapy. *J Dermatol* 2007;34:583-585.
28. Mehrany K, Kist JM, Weenig RH, Witman PM. Acne fulminans. *Int J Dermatol* 2005;44:132-133.
29. Chuh A, Wong W, Zawar V. The skin and the mind. *Aust Fam Physician* 2006;35:723-725.
30. Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol* 1999;38:128-130.
31. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006;19:202-209.
32. Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, Khammari A, Dreno B, Stalder JF, et al. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol* 2008;25:434-438.
33. Kose O, Koç E, Arca E. Adapalene gel 0.1% in the treatment of infantile acne: an open clinical study. *Pediatr Dermatol* 2008;25:383-386.
34. Alexis AF. Clinical considerations on the use of concomitant therapy in the treatment of acne. *J Dermatolog Treat* 2008;19:199-209.

35. Charakida A, Charakida M, Chu AC. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2007;157:569-574.
36. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:188-196.
37. Akay BN, Brasie RA. Akne vulgariste topikal retinoidler ve türevleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:7-13.
38. Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:177-182.
39. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne--an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:1023-1031.
40. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006;19:272-279.
41. Karaarslan IK, Özdemir F. Akne tedavisinde topikal antibiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:18-21.
42. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:293-300.
43. Webster GF, Graber EM. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:183-187.
44. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:170-176.
45. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000;9:179-187.
46. Koçak M, Birol A. Akne tedavisinde benzol peroksit ve diğer topik uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:14-17.
47. Minciullo PL, Patafi M, Giannetto L, Ferlazzo B, Trombetta D, Saija A, et al. Allergic contact angioedema to benzoyl peroxide. *Clin Pharm Ther* 2006;31:385-387.
48. Koç E, Taştan HB. Aknede sistemik antibiyotik tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:22-27.
49. Del Rosso JQ, Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2009;27:33-42.
50. Erdem C. Akne vulgariste oral isotretinoin tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:36-43.
51. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
52. Koçyiğit P. Aknede cerrahi tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:49-54.



53. Utaş S. Kozmetiklere bağlı istenmeyen reaksiyonlar. *Türkderm* 2003;37:161-169.
54. Utaş S. Kozmetik kontakt dermatitler. *T Klin J Dermatol* 2002;12:17-23.
55. Pons-Guiraud A. Intolerance to cosmetics. *Allergies and Cosmetics*. Ed. A. Pons-Guiraud, M. Vigan. Paris, Expansion Scientifique Française. 2004;37-80.
56. Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Contact dermatitis to cosmetics. *Clin Dermatol* 2001;19:502-515.
57. Mehta SS, Reddy BS. Cosmetic dermatitis - current perspectives. *Int J Dermatol* 2003;42:533-542.
58. Mortz CG, Andersen KE. New aspects in allergic contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:428-432.
59. Aydemir EH. Allerjik kontakt dermatit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:19-21.
60. Alper S, Ertam İ. Allerjik kontakt dermatit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:3-8.
61. Arıcan Ö, Kastal Ü. Psoriazis vulgaris ve kontakt allerjenler arasındaki ilişki. *Dermatose* 2005;4:110-115.
62. Diepgen TL, Weisshaar E. Contact dermatitis: epidemiology and frequent sensitizers to cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:9-13.
63. Draelos ZD, DiNardo JC. A re-evaluation of the comedogenicity concept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:507-512.
64. Mowad CM. Patch testing: pitfalls and performance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:340-344.
65. Akyol A. Patch (yama) testi. *T Klin J Dermatol* 2002;12:207-212.
66. Vigan M. Skin tests in clinical practise. *Allergies and Cosmetics*. Ed. A. Pons-Guiraud, M. Vigan. Paris, Expansion Scientifique Française. 2004;133-164.
67. Gawkrödger DJ. Patch testing in occupational dermatology. *Occup Environ Med* 2001;58:823-828.
68. Onbaşı K. Allerjik hastalıklarda deri testleri. *Astım Allerji İmmünoloji* 2007;5:33-38.
69. Kurt E. Allerji deri testleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:14-20.
70. Goossens A. Art and science of patch testing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:289-291.
71. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416-418.

72. Babuna G, Özarmağan G. Akne vulgarisin klinik derecelendirmesi. *Klinik Aktüel Tıp* 2007; 12:7-14.
73. Güldü A, Akyol M, Özçelik S, Marufihah M, Polat M. Sivas il merkezindeki ilköğretim okullarında akne vulgaris prevalansı. *Türkderm* 2002;36:202-205.
74. Balato N, Patruno C, Lembo G, Cuccurullo FM, Ayala F. Allergic contact dermatitis from retinoic acid. *Contact Dermatitis* 1995;32:51.
75. Haustein UF, Tegetmeyer L, Ziegler V. Allergic and irritant potential of benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 1985;13:252-257.
76. Corazza M, Strumia R, Lombardi AR, Virgili A. Allergic contact dermatitis from spironolactone. *Contact Dermatitis* 1996;35:365-366.
77. Tomar J, Jain VK, Aggarwal K, Dayal S, Gupta S. Contact allergies to cosmetics: testing with 52 cosmetic ingredients and personal products. *J Dermatol* 2005;32:951-955.
78. Uz N, Aktan Ş, Ergin Ş, Erdoğan BŞ, Evliyaoğlu D. Psoriasisli hastalarda kontakt duyarlılığın araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008;1:5-8.
79. Li LF, Liu G, Wang J. Patch test in Chinese patients with cosmetic allergic contact dermatitis to common cosmetic allergens from a European cosmetic series. *Contact Dermatitis* 2007;57:50-54.
80. Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F. Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact Dermatitis* 1990;23:68-72.
81. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 1998;138:467-476.
82. García-Melgares ML, de la Cuadra J, Martín B, Laguna C, Martínez L, Alegre V. Sensitization to gallates: review of 46 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2007 ;98:688-693.
83. Li LF. A study of the sensitization rate to cocamidopropyl betaine in patients patch tested in a university hospital of Beijing. *Contact Dermatitis* 2008;58:24-27.
84. Natkunarajah J, Osborne V, Holden C. Allergic contact dermatitis to iodopropynyl butylcarbamate found in a cosmetic cleansing wipe. *Contact Dermatitis* 2008;58:316-317.
85. Schnuch A, Geier J, Brasch J, Uter W. The preservative iodopropynyl butylcarbamate: frequency of allergic reactions and diagnostic considerations. *Contact Dermatitis* 2002;46:153-156.
86. Balevi Ş. Kontakt dermatitli hastalarda yama testi sonuçları. *T Klin Dermatoloji* 1996;5:109-112.
87. Şendur N, Karaman GC, Akyıldız Ü, Şavk EB. Kontakt dermatitli 100 hastanın yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 2001;11:11-15.
88. Tunalı Ş, Acar A, Sarıcaoğlu H, Palalı Z, Tokgöz N. Kontakt dermatitli 400 hastada yama testi sonuçları. *T Klin Dermatoloji* 1995;5:71-77.

89. Akyol A, Boyvat A, Peksari Y, Gürgey E. Contact sensitivity to standard series allergens in 1038 patients with contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2005;52:333-337.
90. Akasya E, İzkaya Bayazıt E. Avrupa standart yama testi serisi. *Türkderm* 2001;35:265-276.
91. Boyvat A, Akyol A. Standart patch test serisinde yer alan kontakt duyarlandırııcılar. *T Klin Allerji Astım* 2000;2:156-167.
92. Demirgüneş FE, Evans SE, Boztepe G, Atakan N. Deri yama testi: daha az madde içeren ön yama testi serisi daha pratik olabilir mi? *Türkderm* 2007;41:7-10.