

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi

**AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE AZİTROMİSİNİN İKİ
FARKLI DOZU İLE TETRASİKLİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE BU TEDAVİLERİN HASTALARIN
YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hicran YETKİN

UZMANLIK TEZİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA

2009-İSPARTA

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerimi borçlu olduğum ve bu tezin hazırlanmasında emeği geçen danışman hocam Prof. Dr. Vahide Baysal Akkaya'ya asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Pınar Yüksel Başak, Doç. Dr. Mehmet Yıldırım, Yrd. Doç. Dr. Ali Murat Ceyhan ve Yrd. Doç. Dr. İjlal Erturan'a, özellikle Dr. Nurhal Mercan Bozkurt olmak üzere zorlu geçen beş yılımı zevkle paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı asistanlarından Dr. Onur Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum günden bu yana hep yanımda olan, bana her konuda destek olan ve her sıkıntımı paylaşan, ilgi ve sevgisini asla esirgemeyen sevgili anneme ve babama, anlayışını ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşime, kardeşlerime, varlıklarıyla tüm sıkıntılarımı alıp götüren, benim mutluluk kaynaklarım canım oğluma ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akne Vulgaris	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 Patogenez	3
2.1.3. Akneyi Tetikleyen Faktörler	7
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.5. Aknede Diğer Klinik Tipler	9
2.1.5.1. Akne Konglobata	9
2.1.5.2. Akne Fulminans	10
2.1.5.3. Pyoderma Fasiale	10
2.1.5.4. Akne Ekskoriye	10
2.1.5.5. Akne Veneata (Kontakt Akne)	11
2.1.5.6. İlaç Aknesi	11
2.1.5.7. Pomat Aknesi	11
2.1.5.8. Klor Aknesi	11
2.1.5.9. Neonatal ve İnfantil Akne	12
2.1.6. Patoloji	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı	13
2.1.8. Tedavi	13
2.1.8.1. Topikal Tedaviler	14
2.1.8.1.1. Retinoidler	14
2.1.8.1.2. Azelaik Asit	17
2.1.8.1.3. Benzoil Peroksit	17
2.1.8.1.4. Salisilik Asit	18
2.1.8.1.5. Antibiyotikler	18
2.1.8.2. Sistemik Tedaviler	20
2.1.8.2.1. Sistemik Antibiyotikler	20
2.1.8.2.2. Hormonal Tedavi	24
2.1.8.2.3. İzotretinoin	26
2.1.8.3. Kombine Tedavi	27
2.1.8.3.1. Topikal/Topikal Kombinasyonlar	27
2.1.8.3.2. Topikal/Sistemik Kombinasyonlar	28
2.1.8.3.3. Sistemik/Sistemik Kombinasyonlar	29
2.1.8.4. Diğer Tedavi Yöntemleri	29
2.2. Dermatolojide Yaşam Kalitesi	30
2.3. Aknede Yaşam Kalitesi	32
2.3.1. Aknede Kullanılan Temel İndeksler	35
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	37
3.1. Yöntem	37
3.2. Gereçler	38
3.2.1. Global Akne Derecelendirme Sistemi	38

3.2.2. Akne Yaşam Kalite Ölçeği	39
3.3. İstatiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
ÖZET	56
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	60

1.GİRİŞ

Akne vulgaris (AV); yüz ve sırtta yoğun olarak bulunan pilosebase üniten komedon, papül, püstül ve nodül gibi lezyonlarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıdır (1-4). Irk, etnik köken ve cinsiyet farkı olmaksızın toplumun 11–30 yaş arasındaki bireylerinin genellikle %80'nini etkilemektedir (2,5).

AV lezyonları; yerleşim yeri, toplumda görülme sıklığının yüksek oluşu ve özellikle şiddetli seyrettiğinde yol açabildiği kozmetik ve bunlara bağlı psikososyal sorunlar nedeniyle dermatolojik hastalıklar arasında ayrı bir öneme sahiptir (6). AV'nin kişide neden olduğu psikososyal sorunların altında yatan neden 'dış görünüşünün bozuk olduğu ' algısıdır. Buna bağlı olarak kişinin benlik saygısı düşer. Benlik saygısı düşmüş bir kişide oluşabilecek psikososyal sorunlar arasında; kendine güvensizlik, içe kapanıklık, utangaçlık, kişiler arası ilişkilerden kaçınma, reddedilmeye ve dışlanmaya karşı aşırı duyarlılık, fiziksel görünümü ile ilgili aşırı zihinsel uğraş ve bu nedenle okul başarısızlığı, sosyal aktivitelerden uzaklaşma, öfke kontrolünde bozulma ve yaşam kalitesinde düşme sayılabilir (7,8).

Dermatolojik hastalığı olan hastalar arasında depresyon ve intihar eğilimine bakıldığında; AV'li hastalarda eğilimin alopesi areata, atopik dermatit ve psoriazisli hastalardan daha fazla olduğu görülmüş ve aknenin yaşam kalitesini etkilediği bildirilmiştir (9-11). Kellett ve arkadaşları değişik hastalıkları olan bireylerden oluşmuş bir grup hastada yaptıkları çalışmada, akneli kişilerin anksiyete ve depresyon düzeylerinin, hem kanserli hastalardan hem de akne dışında dermatolojik lezyonları olan hastalardan daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (10).

Akne ve psikiyatrik morbidite ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu şiddetli aknesi olan hastalarda yapılmıştır, oysa klinik popülasyondaki akne hastalarının çoğunu hafif ve orta şiddetteki vakalar oluşturmaktadır. Akne lezyonlarının hastanın duygusal durumunu ne dereceye kadar etkilediği hala araştırma konusudur. Bu konudaki araştırmaların sonuçları çelişkilidir ve farklı bakış açılarını içermektedir (1). Yaşam kalite indeksleri AV dahil çok sayıda dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır. Aknede kullanılan akne yaşam kalite ölçeği Gupta ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçek akne şiddeti ile akneye bağlı psikolojik morbidite

arasındaki ilişkinin belirlenmesini hedeflemekte olup, geçerliliği ve güvenilirliği çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır (12).

AV tedavisinde patogenezde rolü olduğuna inanılan faktörlere karşı çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide dört ana prensip vardır. Bu prensiplere bağlı olarak kişisel tedavi modelleri geliştirilebilir. Bunlar anormal folliküler keratinizasyonu uygun yönde değiştirmek, artmış sebace bez aktivasyonunu normale döndürmek, özellikle *Propionibacterium acnes* (P acnes) başta olmak üzere folliküler bakteriyel popülasyonu azaltmak ve bakteriyel organizmaları inhibe ederek ekstrasellüler inflamatuvar olayı düzeltmek ve antiinflamatuvar etki oluşturmaktır (13).

Bu çalışmada, azitromisin'in iki farklı dozu ile tetrasiklinin tedavi etkinliğinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitelerine etkisinin araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla, çalışmada AV'li hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba azitromisin 500 mg/gün on günde üç ardışık gün, ikinci gruba her gün 1 gr/gün tetrasiklin, üçüncü gruba azitromisin 500 mg/gün ayda dört ardışık gün üç ay boyunca verilmiş ve ilave olarak üç gruba da topikal tretinoin krem altı ay boyunca verilmiştir. Bu tedavilerin AV'de tedavi etkinliğine ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası akne yaşam kalite ölçeğine bakılarak ilaçların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Pilosebace üniten kronik, inflamatuvar bir hastalığı olan ve sıklıkla yüzde yerleşen AV, adölesan dönemde yaklaşık %80 oranında görülebilmektedir. En sık görüldüğü yaşlar kadınlarda 14-17, erkeklerde 16-19'dur. Erişkin çağda genellikle gerilemesine rağmen nadiren 40'lı yaşlar ve sonrasına uzayan olgular bulunmaktadır. Kadın hastaların %18,4'ünde, erkek hastaların %8,3'ünde 25 yaştan sonra başlayabilmektedir. Her iki cinsi eşit oranda etkilemekle birlikte erkeklerde şiddetli formlar daha sık görülmektedir (3,5,13-20).

2.1.2. Patogenez

Aknenin temel sebebi bilinmemekle birlikte birbiriyle ilişkili birçok faktörün etkileşimine bağlı multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda monozigot ikizler arasındaki artmış konkordans ve bazı ailelerde yüksek görülme sıklığı nedeniyle herediter faktörlerin önemli olduğu vurgulanmıştır (21). Spesifik herediter mekanizmalarla ilgili bilgiler az olsa da aknenin predispozisyonundan birkaç genin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu genler sitokrom P-450-1A1 ve steroid 21 hidroksilazı kodlayan genlerdir. Steroid 21 hidroksilaz geni böbrek üstü bezindeki androjen üretimini etkilemektedir (16).

AV'nin etyopatogenezinde rol oynayan 4 ana unsur vardır. Bunlar:

- a) Sebase bezlerin hiperplazisi ve sebum üretiminde artış
- b) Folliküler hiperkeratinizasyon
- c) P acnes
- d) İnflamasyon ve immun reaksiyondur (2,4,22-25).

a) Sebace Bezlerin Hiperplazisi ve Sebum Üretiminde Artış

AV, en çok sebace bezlerin yoğun olduğu orta yüz bölgesi, üst göğüs kısmı ve sırtta görülür. Sebace bezlerin androjen hormonların etkisiyle hipertrofisi ve aşırı sebum üretimi akne oluşumunda ilk faktördür. Sebum, matür sebositlerin holokrin rüptürü ile üretilir. Akne genellikle androjen üretiminin arttığı ve sebum sekresyonunun aşırı derecede stimüle edildiği adölesanda meydana gelir (26). Derinin sebum miktarı arttıkça aknenin şiddeti de artar (2). Sebace bezlerin hormonal kontrolü karmaşıktır. Hipofiz, adrenal bez veya gonadları etkileyip hormon salgılanmasına neden olarak pilosebace üniti etkiler. Pilosebace üniti etkileyen en önemli hormon testosteron olup 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 (26). Aşırı sebum üretimi hedef organ olan pilosebace ünitin artmış cevabına, androjen fazlalığına veya her ikisine bağlıdır (2). Sebum ilk salgılandığı zaman yüksek oranda trigliserid, skualen, balmumu esterleri içerirken az oranda kolesterol ve kolesterol esterlerini içerir (26-28). Sebum, folliküler kanala geçtiğinde trigliseridler mikrobiyal lipazla gliserol ve yağ asitlerine skualen ise skualen peroksite hidrolize edilir (26). Sebumdaki serbest yağ asidi ve skualen peroksid oranlarında artma sebum yoğunluğunun artmasına ve böylece follikülün tıkanmasına neden olmaktadır (2).

Folliküldeki epitelyum hücrelerinde mevcut esansiyel yağ asitlerinden olan linoleik asit; fagositozu ve nötrofilik oksijen radikallerini azaltır, lökotrien B4 ve prostoglandin E2'nin sentezini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir ve güçlü bir şekilde 5 α redüktazı inhibe eder (29,30). Akneli hastaların sebumlarındaki linoleik asit eksikliği epitelyal bariyer bozukluğuna dolayısı ile aşırı sebum sekresyonuna, hiperkeratoza ve inflamasyona katkıda bulunur (2,27,30,31).

Yakın zamanda 2 yeni grup reseptör daha tanımlanmış olup bunlar; nöromedyatör reseptörler (α - melanin stimulan hormon (MSH), substans P) ve peroksizom proliferatör aktivatör reseptör (PPAR)'lerdir (32-34). Her iki grup reseptörün uyarılması sebum yapımında artışa neden olur. Bu yeni bulunan reseptörler akne lezyonlarının artışı ile emosyonel stresin ilişkili olduğu tezini güçlendirmiştir. Stresle periferik sinir uçlarından substans P ve α -MSH yapımı artar

ve bunlar diğer nöromedyatör reseptörlerle etkileşime girerek sebum yapımını uyarır. Yapılan çalışmalarda substans P salgılayan sinir uçları sebace bezler çevresinde akneli bölgelerde normal bölgelere oranla daha çok sayıda bulunmuştur (21,26,35). PPAR kolesterol ve serbest yağ asitleri tarafından stimüle edilir ve bu reseptör keratinosit ve sebositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenler (33).

b) Folliküler Hiperkeratinizasyon (Anormal Folliküler Deskuamasyon)

Akne oluşumundaki ikinci olay follikül kanalının akroinfundubulumundaki keratinositlerde proliferasyon ve adezyon artışıdır. Normal bir follikülde keratinositler lümenine tek tek hücreler halinde dökülür ve atılır (2). Akne hastalarının folliküler epitel hücreleri daha fazla sayıda desmozom ve tonofilament içerdikleri için epitel hücreleri daha kalın ve yapışkan hale gelir ve böylece lümen içine dökülmez. Sonunda folliküler kanal yoğun keratinöz plak ile tıkanır (26). Follikül kanalının üst kısmındaki tıkanma sonucu alt kısmında üretilen sebum birikir ve aknenin öncü lezyonları olan mikrokomedonlar oluşur (2,5). En önemli komedojenik ajanlardan birisi, P acnes metabolizması sonucu oluşan, serbest yağ asitleri ve skualen peroksittir (26). Yapılan çalışmalarda sebumdaki düşük konsantrasyondaki linoleik asitin, başka bir komedojenik ajan olduğu gösterilmiştir. Akneli hastaların sebumlarındaki linoleik asit eksikliği epitel farklılaşmasını engellemekte ve folliküler hiperkeratinizasyona neden olarak komedon oluşumunu tetiklemektedir (26,29,31). Aknesi olan kişilerdeki keratinositler daha yüksek oranda keratin 6 ve 16 içerir. Bu keratinler keratinositlerin anormal farklılaşmasına ve hiperproliferasyonuna neden olarak akne oluşumuna katkıda bulunurlar (26). Son zamanlarda dikkat çeken bir husus da komedonlarda sitokin etkinliğidir. Folliküllerde bulunan interlökin-1 alfa (IL-1 α)'nın, pilosebace ünitede hiperkornifikasyona ve inflamasyona neden olarak, komedonların ve inflamatuvar lezyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (28,31,36).

c) P acnes

Akne etyopatogenezinde rol oynayan önemli faktörlerden birisi de follikülde yerleşen P acnes'dir (31). P acnes gram pozitif, anaerob ve hareketsiz basildir (26,31). Artmış korneosit proliferasyonu ve infundibular kanalda aşırı sebum birikimi, P acnes üremesi için ideal ortam oluşturur (31). P acnes lenfosit ve nötrofillerin göçüne neden olan bir dizi kemotaktik faktör, proinflamatuvar sitokin ve enzimatik faktörler üreterek aknenin inflamatuvar fazını başlatır (2,36,37). P acnes ayrıca düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler, fosfataz, hyalüronidaz, proteaz, nöraminidaz, lesitinaz gibi proteolitik enzimler, histamin, porfirin, IL-1, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar medyatörler salgılar (2). Bu medyatörler lökosit, lenfosit, makrofaj göçüne ve salgıladıkları lizozomal enzimler ile follikül rüptürüne neden olur (5,26). Rüptüre follikülün neden olduğu inflamasyon dermise yayılarak papül, püstül, kist ve skar oluşturabilir (5). P acnes'in, sebositlerde lipid metabolizmasını düzenleyen PPAR'e bağlanarak sebum yapımını arttırdığı da bilinmektedir (16).

P acnes duvarında bulunan peptitler süperantijen özelliği göstererek T lenfosit reseptörlerini antijen sunumuna gerek olmadan kuvvetli bir şekilde uyarırlar (33). Başlangıçta görülen inflamasyonun şiddetli ve süresinin uzun olması skar oluşumunda kötü prognostik faktörlerdendir. Buna göre erken dönemde antiinflamatuvar tedavilerin seçilmesi skar oluşumunu da azaltacaktır (16). Yapılan bir çalışmada propionibacterium süspansiyonunun intradermal enjeksiyonundan iki saat sonra şiddetli aknesi olan hastalarda kontrol grubuna göre inflamatuvar reaksiyonun anlamlı derecede arttığı izlenmiştir (37).

Son yıllarda aknede lezyonel bölge keratinositlerinde gram pozitif basilleri bağlayan Toll-like reseptör (TLR) 2 ve polisakkaritleri bağlayan TLR 4'ün ekspresyonunda artış olduğu bunun da inflamatuvar sitokin yapımını indüklediği gösterilmiştir (16,33). Akne lezyonlarında pilosebase folliküllerin çevrelerinde TLR 2 pozitif makrofajlar bulunmuş ve sayılarının hastalığın seyri sırasında arttığı tespit edilmiştir (2).

d) İnflamasyon ve İmmun Reaksiyon

Aknede immunolojik mekanizma, patolojik olayı başlatan bir faktör olmayıp genellikle diğer faktörlere ikincil olarak meydana gelir. P acnes'in ürettiği lipazın etkisiyle oluşan serbest yağ asitleri, keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofil kemotaksisine neden olur. P acnes'in duvarında bulunan antijenlere karşı antikor oluşarak kompleman aracılıklı inflamasyon başlar. Komplemanın litik etkisi ve nötrofillerden salınan kollajenaz ve elastaz ile pilosebace follikül etrafındaki bağ dokusu lifleri parçalanır. Sonuçta papül, püstül veya abseler oluşur. Farklı lezyonların oluşmasının nedeni P acnes'e karşı duyarlılığın ve inflamasyonun şiddetinin değişken olmasıdır. Nötrofillerin başlattığı inflamasyon, serbest radikaller ve follikül kanalındaki keratinositlerden salınan IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve lökotrien-B4 gibi sitokinler ile devam eder. Bu bulgular aknede temel olarak kompleman aracılı hücrel immunitenin rol oynadığını düşündürmektedir (2,16).

2.1.3. Akneyi Tetikleyen Faktörler

Nörojenik Faktörler

Stresle tetiklenen substans P'nin, sebace hücrelerde sitoplazmik organellerin gelişimine ve sebace hücrelerinin proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Böylelikle substans P sebace bezlerin hem proliferasyonunda hem de farklılaşmasında rol oynar (26). Ayrıca stres glukokortikoid düzeylerinde artışa neden olarak anabolizan etkisiyle de akneye neden olur (2).

Diğer Faktörler

AV'nin gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer faktörler genellikle yiyecekler, hormonlar ve sigaradır. Diyet ile akne arasında kesin bir neden sonuç ilişkisi bulunmamış olsa da yüksek glisemik indekse sahip batı tipi diyetle beslenen kişilerde insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörünün etkisiyle akneye yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada plazma A ve E vitamini

seviyelerindeki düşüklüğün de akne patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (2). Sigaranın akne üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (38). Sigara içen kadınlarda %78 olguda özellikle de 20 yaştan önce premenstrüal dönemde akne lezyonlarında artış olduğu rapor edilmiştir (17). Premenstrüal dönemde aknenin artış mekanizması tam açıklanamamış olsa da muhtemelen östrojenlerin follüküler epitelde hidrasyonu arttırdığı, sebum sekresyonunda irregüler artışa neden olduğu düşünülmektedir (16). Tan ve arkadaşlarının çalışmasında, hastalar tarafından akne nedeni olarak %64 hormonlar, %38 genetik, %32 diyet, %29 kötü deri hijyeni, %18 enfeksiyon sorumlu tutulmuş ve akneyi arttıran faktörler arasında %71 stres, %54 sıcaklık ve nem, %46 kozmetik, %45 egzersiz ve terleme, %44 diyet gösterilmiştir (39). Basınç ve sürtünmenin mikrokomedonları rüptüre ederek inflamatuvar olaylara neden olabileceği belirtilmektedir (40).

2.1.4. Klinik Bulgular

Sıklıkla yüzü etkileyen bir hastalık olan AV, daha az oranda sırt, göğüs ve omuzları etkileyebilmektedir. Akneye özel olan noninflamatuvar lezyonlar komedonlar olup komedonlar açık (siyah nokta) veya kapalı (beyaz nokta) olabilir. AV'de deride henüz herhangi bir lezyon izlenmezken histopatolojik olarak izlenen ilk lezyon mikrokomedondur (41,42). Açık komedonlar deri ile aynı seviyede veya hafif kabarık olup, tirozinin melanine oksidasyonu nedeniyle siyah renkli olarak görülen lezyonlardır. Kapalı komedonlar ise deri renginde çok küçük papüllerdir (7,31). Aknenin inflamatuvar lezyonları olan papül, püstül, kist ve nodüller genellikle komedonun dermise açılması ile oluşmaktadır. Papül ve püstüller yüzeysel yerleşimli iken nodül ve kistler daha derin yerleşimlidir (43,44). Papüller genellikle follüküler açıklıkların çevresine yerleşirler. Püstüller de yaklaşık aynı büyüklükte dirler. Bu lezyonlar ilerlerse inflame, sert ve ağrılı nodüllere dönüşürler. AV'de nodüller genellikle 1 cm çapındadır, fakat daha büyük de olabilir. Kistlerin içleri pürülan madde ile dolu olup genellikle yüzeğe açılım göstermezler. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve kalıcı eritem inflamatuvar aknenin komplikasyonlarıdır. Nodülökistik akneden sonra da küçük çukurlar, hipertrofik skarlar ve yumuşak hipopigmente anetoderma benzeri skarlar görülebilir (14,45,46).

AV'nin üç klinik tipi mevcuttur (5,43,47).

a) Komedonal Akne

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

b) İnflamatuvar Akne

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

c) 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. Akne Diğerklinik Tipler

2.1.5.1. Akne Konglobata

AV'nin ciddi bir varyantı olarak kabul edilmekle beraber farklı bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa piyoderma gangrenozum eşlik edebilir. Halojenlere maruz kalma predispoze kişilerde akne konglobatayı başlatabilir. Yetişkin erkeklerde daha fazla görülen hastalık sıklıkla sırt, kalça ve göğüste lokalize olur. Lezyonlar çok sayıda olup iri komedon, papül, püstül, abse ve kistler şeklindedir. Genellikle skar bırakarak iyileşir (43,46).

2.1.5.2. Akne Fulminans

Akne malign, akut febril ülseratif akne olarak da isimlendirilir. Genellikle orta yaşlı erkeklerde görülen ani başlayan papüler ve püstüler lezyonlarla karakterize nadir bir hastalıktır (43,44). İnflamatuvar nodül ve abseler de oluşarak hızlıca ülserleşebilirler. Hemorajik nekroz görülebilir. Sıklıkla bu lezyonlar sıkıldığında pelte benzeri materyal çıkar. Lezyonlar sıklıkla yüz, gövde ve göğüste lokalize olur. Aynı zamanda hastalarda ateş, lökositoz, eklemlerde ağrı ve şişlik (özellikle iliosakral, iliak ve diz eklemi) görülür. Akne fulminansa bazen farklı klinik belirtiler ve laboratuvar bulguları eşlik edebilir, eritema nodozum, eklemlerde steril osteomyelit, nötrofil sayısı ve sedimentasyon yüksekliği, dolaşan immunkompleksler, anemi ve proteinüri görülebilir. Hızlı ve agresif tedaviye rağmen skar gelişebilir (43,46).

2.1.5.3. Pyoderma Fasiale

Seyrek görülen ciddi bir akne formudur. Kadınlarda 20-40 yaşlan arası daha çok görülür ve özellikle yüzde akut olarak gelişen inflamatuvar nodülökistik lezyonlarla karakterizedir. Sistemik bulgusu yoktur ve prognoz iyidir (46).

2.1.5.4. Akne Ekskoriye

Genellikle kızlarda ve genç kadınlarda nadir olarak da erkeklerde görülen bir akne formudur. Genellikle stresli kişilerde görülen bu akne formu anksiyete ve depresyonun bir bulgusu olabilmektedir. Obsesif kompulsif bir semptom olan akne ekskoriye, inflamatuvar papüllerle karakterizedir. Genellikle bu kişiler parmak ve tırnaklarını kullanıp papüleri sıkarak içindeki hemorojik materyali çıkararak yüzeysel ülser oluştururlar. Bu lezyonlardan sonra skar, hipopigmentasyon, depigmentasyon veya hiperpigmentasyon gelişebilir. Lezyonlar sıklıkla alın, yanak, göğüs ve özellikle saç çizgisinde görülür (43,46,48).

2.1.5.5. Akne Veneata (Kontakt Akne)

Deriye temas eden kimyasal maddelerin yol açtığı akne tipidir. Kozmetikler ve temizlik maddeleri en önemli nedenleridir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Seboreik deri yapısı olanlarda daha sık görülür. En sık malar bölge, alın, çene açısı ve kulak arkasında görülür (43). Açık ve kapalı komedonlar daha sık olarak izlense de diğer akne elemanları da izlenebilir (49).

2.1.5.6. İlaç Aknesi

İlaç aknesine neden olan sistemik ilaçların başında kortikosteroidler, izoniazid, halojenler, hidantoin ve lityum gelir, bunların dışında oral kontraseptif, androjenler ve siklosporin ile de akne meydana gelebilir. Her yaşta ortaya çıkabilen bu akne tipi sadece sebase bezlerin yoğun olduğu bölgeler ile sınırlı olmayıp, başlıca göğüs, omuz, boyun, sırt ve ekstremitelerde de yerleşebilir. Nodül, kist, skar pek görülmez. Lezyonlar ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra geriler (43,44).

2.1.5.7. Pomat Aknesi

Saçlı deriye uygulanan pomata bağlı özellikle alın bölgesinde görülen birbirine yakın yerleşimli komedonlarla karakterize nadir bir akne formudur. Pomad yüz bölgesine yayılırsa komedonlar yanaklarda da izlenebilir. Genellikle öykü ile tanı konur (43,46).

2.1.5.8. Klor Aknesi

Halojenli hidrokarbonlar ve özellikle bunların siklik ürünlerine maruziyetle oluşan akne tipidir. Maruziyet fazla olursa ölümle sonuçlanabilir. Bu akne tipi yalnız yüzde değil boyun, retroauricular bölgede, aksilla ve kasıkta da görülebilmektedir (43).

2.1.5.9. Neonatal ve İnfantil Akne

Neonatal akne, doğum sonrası 2-4 hafta içinde özellikle erkek bebeklerde alında ve yanaklarda komedonlar, papül ve püstüller şeklinde görülür. Genellikle lezyonlar birkaç ayda spontan olarak geriler (14,50). İnfantil akne neonatal aknenin devamı şeklinde olabileceği gibi 3-24 aylık bebeklerde aniden ortaya çıkabilir (14). Genellikle neonatal akneden daha yaygın ve şiddetli lezyonlarla seyreder. Lezyonlar bazı vakalarda 1–2 yılda gerilese de çoğu vakada lezyonlar 4-5 yaşına kadar devam etmektedir (51). Etyopatogenezleri tam anlaşılammış olsa da anneden bebeğe geçen veya hiperaktif neonatal adrenal bez kaynaklı androjenlerin sebace bezleri uyarmasının rolü olduğu düşünülmektedir (50). Doğumda adrenal bez fetal tipde olup retiküler androjen üreten zon 1 yaşında gerilemeye başlar. Özellikle erkeklerde gonadal feedback mekanizmasının immatür olması nedeniyle 6. veya 12. aya kadar luteinizan hormon (LH) ve testosteron seviyesi yüksektir. Bu mekanizma neonatal ve infantil aknenin erkek bebeklerde daha sık olmasını açıklamaktadır (52).

2.1.6. Patoloji

Akne, sebace folliküllerde gelişir ve primer lezyonu komedondur. Komedon follikülün orta noktasından gelişmeye başlar, lipid ve keratinize materyalin artışı, follikül duvarında incelme ve balonlaşma ile sonuçlanır. Açık komedon orifisinde keratinize materyal lameller ve konsantrik biçimde yerleşmiştir. Ayrıca difteroid basiller de izlenebilir. Kapalı komedonda açık komedondan farklı olarak keratinöz materyal kompakt değildir, folliküler orifisler dardır ve şişkin değildir. Açık komedonlar, hastalar tarafından travmatize edilmedikçe genellikle inflamatuvar lezyonlara neden olmaz. Mikrokomedonlar ve daha az oranda kapalı komedonlar inflamatuvar lezyonlara neden olabilir. Folliküler epitelyum yırtılmadan önce dermisten komedona doğru lenfosit göçü başlar. Bu arada folliküler epitelde spongioz gelişir. Bundan birkaç gün sonra follikül içinde nötrofiller birikmeye başlar. Bu birikim, follikülün genişlemesine ve sonuçta folliküler epitelin yırtılmasına yol açar. Böylece lenfositler, plazmositler ve yabancı cisim dev hücreleri içeren perifolliküler infiltrasyon gelişir (45,46).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Tipik komedonları papül, püstül, nodül ve kistleri ile akne, tanısı kolay bir hastalıktır (46). Neonatal dönemde sebace bez hiperplazileri, miliaria rubra, milia ve kandida enfeksiyonlarla karışabilir. Komedonal tip akne vulgaris, milia, osteoma kutis, sebace hiperplazi, trikoepitelyoma, trikodiskoma, fibrofolliküloma, erüptif vellus kıl kistleri, kolloid milyum, Favre-Racouchot sendromu ve nevus komedonikus ile karışabilir. İnflamatuvar tip akne vulgaris, rozase, perioral dermatit, lupus miliaris disseminatus fasiyei, stafilokokkal follikülit, gram-negatif follikülit, eozinofilik follikülit, psödofollikülitis barba, akne keloidalis nukha, furonkül, karbonkül, keratozis pilaris ve nörotik eskoriasyondan ayırt edilmelidir (45,46).

2.1.8. Tedavi

Akne tedavisi tamamen hastaya özel olarak planlanır. İlaç seçiminde akne türü ve şiddeti göz önüne alınması gereken en önemli kriterler olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Tedavi planlanırken akne skarlarının varlığı, hastanın daha önce kullandığı tedaviler ve bunlardan ne oranda fayda gördüğü, hastanın daha önce kullandığı ilaçlara bağlı ortaya çıkmış yan etkiler, aknenin kişi üzerindeki psikososyal etkileri de mutlaka göz önüne alınmalıdır (53,54). Akne tedavisinde başlıca etyopatogenezinde rol oynayan dört faktör hedef alınır (55). Topikal retinoidler folliküler hiperkeratinizasyonu normale çevirerek, inflamasyonu azaltarak ve diğer ilaçların penetrasyonunu kolaylaştırarak etki eder. Topikal ve sistemik antibiyotikler akne patogenezinde önemli rol oynayan folliküldeki P acnes sayısını azaltarak ve kemotaksisi baskılayıp inflamasyonu önleyerek etki gösterirler (5,54,56-59). İzotretinoin ise sebum üretimini, komedogenezisi, P acnes kolonizasyonunu azaltır ve antiinflamatuvar etki gösterir (54).

Topikal tedaviler hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde tek başına veya sistemik tedavilerle birlikte kullanılmaktadırlar (54,55,60,61). Sistemik antibiyotikler; orta şiddetli akne, psikososyal sorunlara veya skara yol açan hafif veya orta şiddetli akne, topikal tedavilerin yetersiz olduğu ve/veya kişinin tolere edemediği durumlarda ve omuz, sırt gibi topikal ilaçların uygulamalarının zor olduğu

durumlarda tercih edilirler (54,59). Sistemik izotretinoin nodülokistik aknede, topikal ve sistemik tedavilere cevapsız sık tekrarlayan ve psikososyal sorunlara neden olan akne tedavisinde kullanılmaktadır (22).

2.1.8.1. Topikal Tedaviler

Genellikle hafif şiddetteki aknede topikal tedaviler tek başına yeterli olabilir. Bu amaçla retinoidler, azelaik asit, benzoil peroksit, salisilik asit ve topikal antibiyotikler kullanılır. Topikal tedaviler orta ve şiddetli aknede sistemik tedavilerle kombine edilebilir (53).

2.1.8.1.1. Retinoidler

Topikal retinoidler, akne tedavisinde 1962'den beri kullanılmaktadır (22). Retinoidlerin akne tedavisinde oldukça önemli bir yere sahip olmalarının nedeni etkilerini aknenin primer lezyonu olan mikrokomedon üzerine göstermelerindedir. Pilosebace ünitenin infrainfindibular kısmındaki keratinositlerde proliferasyon, adezyon ve differansiyasyon bozukluğuna bağlı olarak retansiyon hiperkeratozu gelişmektedir. Retinoidler günümüzde bu retansiyon üzerine en fazla etki gösteren komedolitik ajanlardır (62). Retinoidler aknenin inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonlarına etki etmektedir (36). Prostaglandin, lökotrien, interferon gamma, IL-1 α gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek ve nötrofil kemotaksisini önleyerek inflamasyonu baskırlar (22). Yapılan son çalışmalarda adapalen ve tretinoinin mikrokomedonda serbest yağ asitlerini azalttıkları gösterilmiştir. Retinoidlerle etkilenen follikülde daha az anaerobik bir ortam gelişir ve P acnes'in çoğalması inhibe olur. Topikal retinoidler hafif veya orta şiddetli aknede tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Amaç akne patogenezinin ilk basamaklarına etki ederek lezyon oluşum ve progresyonunu engelleyerek diğer ilaçların kullanımını en aza indirmektir (62). Aknede kullanılan birçok retinoid tipi vardır; bunlar tretinoin, adapalen, izotretinoin, tazaroten, retinaldehit, beta retinoil glikuronit ve motretiniddir. Her birinin kimyasal yapıları farklı olup, farklı yollardan komedon ve mikrokomedon oluşumunu önlerler (22).

Tretinoin (All-trans retinoik asit)

Üzerinde ilk çalışılan topikal retinoid olup, komedon ve inflamatuvar lezyonları azaltır. Tretinoinin %0,025, %0,05, %0,1'lik krem, %0,025, %0,01'lik jel, %0,05, %0,1 ve %0,2'lik solüsyon gibi farklı formülasyonları vardır (22). Etkinlik kremde en az, solüsyonda ise en fazladır (55). Özellikle tedavinin ilk haftalarında deride kuruma, soyulma, kızarıklık ve yanma gibi irritasyon bulgularının sık gelişmesi nedeniyle hastanın deri tipine uygun formülasyon seçimi önemlidir. Gerektiğinde düşük konsantrasyonda ve aralıklı uygulama ile tedaviye başlanabilir (53). Genellikle tretinoinin irritasyon etkisi üç hafta içinde geriler ve optimum etkisinin görülebilmesi için en az 12 haftalık düzenli kullanım gereklidir (5,53,56). Tretinoin komedolitik olmasının yanısıra IL ve interferon gamma sekresyonu ve serbest radikal üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki de gösterir. Tretinoinin ayrıca polimorf nüveli lökositlerden, folliküler duvarı parçalayan lizozomal enzimlerin salınımını ve kemotaksisi azaltıcı etkisi bulunmaktadır (62). Günümüzde yapılan çalışmalarda aknenin patogenezinde önemli rol oynayan TLR 2 sayısını ve fonksiyonunu da azalttığı gösterilmiştir (63). Tretinoin noninflamatuvar akne veya hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar akne de tek başına veya diğer tedavilerle kombine olarak kullanıldığında etkilidir (21,58). Tretinoin ile benzoil peroksitin kombine kullanımının, her bir ajanın tek başına kullanımından daha etkili olduğu rapor edilmiştir (5). Tretinoin, stratum korneumda incelme yaparak derinin güneş hassasiyetini artırdığı için sadece geceleri uygulanmalı ve kullanıldığı sürece gündüzleri güneşten koruyucular kullanılmalıdır (53).

Adapalen

Üçüncü kuşak bir retinoid ve naftoik asit türevidir (21,22,62). Adapalen %0,1'lik jel, krem, solüsyon formunda bulunur (22,62). Adapalenin güçlü antiinflamatuvar etkisi vardır ve tretinoine göre daha iyi tolere edilir (22,56). Yapılan bir çalışmada akne tedavisinde 12 hafta süre ile kullanılan adapalen %0,1 jel, %0,025'lik tretinoinle karşılaştırıldığında tretinoin kadar etkili bulunmuştur (64).

Plasebo kontrollü bir çalışmada, 12 hafta %0,1'lik adapalenin kullanımının plasebodan anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir (65).

İzotretinoin

Tretinoinin cis izomeridir ve %0,05 konsantrasyonda jel formülasyonda bulunur. Yapılan çalışmalarda topikal izotretinoinin sebum üretimini azaltmadığı, tretinoinden daha az irritasyon yaptığı ve daha iyi tolere edildiği saptanmıştır. Her iki molekülün etkinliği karşılaştırıldığında, arada fark saptanmamıştır (22,55,62,66).

Tazaroten

Asetilenik retinoiddir. Gen ekspresyonunu modüle ederek pilosebase ünite hücre differansiyasyonu, hücre proliferasyonu ve hiperplaziyi düzenler. Tazarotenin akne tedavisinde %0,1'lik konsantrasyonu onaylanmıştır (62). Yapılan bir çalışmada tazaroten %0,1 jelin %0,1 tretinoin kremden etkili olduğu bulunmuştur (67). Hafif bir irritasyon dışında ciddi yan etkisi bulunmamaktadır (22).

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 in vitro P acnes proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (22).

Retinoil beta glikuronit

Hem retinol hem de retinoik asit, retinil β -glikuronit ve retinoil β - glikuronite metabolize olur (62). Retinoil beta glikuronit ile yapılan 39 hastalık bir çalışmada 18 haftalık tedavi ile akne lezyonlarında belirgin düzelme bulunmuştur. Retinoil beta glikuronit genellikle iyi tolere edilmektedir (22).

Motretinid

Motretinid 2. kuşak monoaromatik retinoiddir. Etkisi de yan etkisi de tretinoinden daha azdır (22).

2.1.8.1.2. Azelaik Asit

Akne tedavisinde kullanılan azelaik asit tahıl ve hayvansal gıdalarda da bulunan, bir dikarboksilik asittir. Azelaik asit hem keratinizasyonu etkilemekte hem de deride P acnes popülasyonunu azaltmaktadır. Üç aylık kullanımı sonunda folliküler bakteri kolonizasyonu %97 oranında azalır. Azelaik asit nötrofillerden serbest radikal yapımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (41,53,55,68). Ayrıca azelaik asit keratinositlerde DNA sentezini inhibe ederek sitostatik etki gösterir ve keratin yapımında azalmaya neden olur böylece aknenin hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlarında etkilidir (22,68). Hafif bir komedolitik etkinliği olmakla birlikte komedonal akne uzun süreli kullanıldığında tretinoine aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (55). Azelaik asit hafif akneli olgularda diğer topikal ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Azelaik asit genellikle iyi tolere edilir. Azelaik asit kullanan hastaların %5'inde geçici eritem, kutanöz irritasyon, hafif kepeklenme, kaşıntı ve yanma görülebilir (55,62).

2.1.8.1.3. Benzoil Peroksit

Akne tedavisinde en eski, etkili ve en güvenilir ajanlardan birisidir, 1950'den beri hafif ve orta şiddette inflamatuvar akne kullanılmaktadır. Benzoil peroksitin %1 ile %10 arasında değişen konsantrasyonlarda solüsyon, yıkama jeli ya da kremden oluşan ürünleri vardır. Benzoil peroksit serbest oksijen radikallerini üreterek P acnes'e karşı güçlü antibakteriyel etki gösterir. Çalışmalarda benzoil peroksit kullanımında P acnes'e karşı henüz direnç gelişimi saptanmamıştır (36,53,55,56,69). Topikal antibiyotiklere göre daha hızlı ve güçlü bir etkinliğe sahiptir. Birkaç günlük uygulamanın ardından antibiyotik tedavisiyle ancak haftalar sonra görülecek şekilde mikroorganizma sayısında %90, yağ asitlerinde %40

oranında azalma sağlar (55). Ayrıca benzoil peroksit trigliserid hidrolizini inhibe ederek, serbest yağ asidi miktarını azaltarak güçlü antiinflamatuvar etki gösterir (21,53,68). Benzoil peroksitin hafif komedolitik etkisi bulunurken sebum sekresyonu üzerine etkisi saptanmamıştır (36,68). En sık görülen yan etkisi lokal irritasyon olup, giysileri beyazlatabilir (21,56). Tedavinin kesilmesini gerektiren allerjik kontakt dermatit hastaların %1-3'ünde görülebilir (56).

2.1.8.1.4. Salisilik Asit

Temel olarak komedolitik etkiye sahip olan salisilik asitin bu etkisi retinoidler kadar belirgin değildir. Salisilik asit hafif antiinflamatuvar ve düşük oranda bakteriyostatik etkiye sahiptir (47,53,68). En sık görülen yan etkileri irritasyon, kuruluk, eritem ve soyulmadır (22,47).

2.1.8.1.5. Antibiyotikler

Akne tedavisinde kullanılan topikal antibiyotiklerin hedefi P acnes olup folliküldeki P acnes sayısını azaltırlar (22,60). P acnes'in ürettiği lipaz trigliseridleri gliserole ve proinflamatuvar ve komedojenik özellikleri olan serbest yağ asitlerine hidrolize eder. P acnes tarafından üretilen kemotaktik faktörlerin sonucu olarak folliküler lümeneye nötrofil göçü olur (70). Topikal antibiyotikler hem P acnes sayısını azaltarak hem de lipaz üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar ve antikomedojenik etki gösterirler (56,60,70). Hafif ve orta şiddette inflamatuvar akne tedavisinde endike olan topikal antibiyotikler bakteriyel direnç gelişimini önlemek için tek başına kullanılmamalı, eğer tek başına kullanım gerekliyse uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır. Altı ile sekiz hafta içinde iyileşme yok veya çok az ise topikal antibiyotik tedavisi kesilmelidir (22,60). Topikal antibiyotikler diğer topikal tedavilere göre daha az irritasyon yaparlar (22).

Eritromisin

Makrolid grubu antibiyotik olan eritromisinin etkinliği iyi bilinmekte ve komedon içine iyi penetre olmaktadır (60,69). Sebase bez kanalındaki P acnes'i belirgin olarak azaltır ve lokosit kemotaksisini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir (60,71). Eritromisin lokal irritasyona ve gram negatif folliklitine neden olabilir (69).

Klindamisin

AV tedavisinde klindamisinin topikal olarak etkili olduğu 1970'lerin sonlarında bulunmuştur. Klindamisin %0,1'lik solüsyon, jel ve losyondan oluşan ürünleri bulunmaktadır (22). Belirgin antiinflamatuvar özellikleri olan klindamisin, ayrıca P acnes'e bakteriyostatik etki göstermektedir (69).

Tetrasiklin

Antiinflamatuvar ve bakteriyel ribozomal protein sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterir. Tetrasiklinin komedon içine penetrasyonu iyidir. Sistemik tetrasiklin kadar etkili olsa da etkisi geç başlamaktadır (69).

Nadifloksasin

Bir sentetik florokinolon derivesidir. Yapılan bir çalışmada AV'de etkili olduğu bulunmuştur (60). Aknede inflamatuvar lezyonların tedavisinde kullanılan nadifloksasin lokal eritem ve kaşıntıya neden olabilmektedir (69).

Sodyum Slfasetamid

Sodyum slfasetamid'in %10'luk losyon formu olup paraaminobenzoik asit ile kompetitif inhibisyon yaparak bakteriyostatik etki gösterir. Genellikle sülfür ile kombine edilerek kullanılan sodyum slfasetamidin diğer topikal antibiyotikler kadar

etkili olduğu, ancak onlardan daha az irritasyona neden olduğu belirtilmiştir. Fotosensitizasyon özelliği yoktur bu nedenle gündüz kullanılabilir (56).

2.1.8.2. Sistemik Tedaviler

Papülopüstüler ve nodülökistik akne gibi orta ve şiddetli akne formlarında tercih edilirler (37,72).

2.1.8.2.1. Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler topikal tedaviye dirençli orta ve şiddetli aknede, lezyonların geniş yüzeyleri kapladığı ve/veya skar riski olan durumlarda kullanılır (42,56,73). Sistemik tedavide kullanılan antibiyotikler antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki gösterirler (5,22,74). Akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotikler tetrasiklin, azitromisin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfometaksazol, aminoglikozidler olup hepsi P acnes'e etkilidir (59,73). Tetrasiklin ve eritromisin antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra nötrofil kemotaksisini ve kemotaktik faktörlerin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki de gösterirler (5,59). Antibiyotikler komedojenezisi tetikleyen perifolliküler lenfosit infiltrasyonunu önleyerek komedon oluşumunu azaltırlar (22,59). Antibiyotikler ayrıca lenfositlerde mitozun inhibisyonu, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kompleman komponent C3 aktivasyonunun azaltılması (yalnızca tetrasiklinler), IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin artırılması, fagositozun inhibisyonu ve reaktif oksijen ürünlerinin salgılanmasının önlenmesi gibi mekanizmalarla da etki gösterirler. Bu mekanizmalardan hangisinin akne tedavisinde baskın olduğu tam olarak açık değildir (75). Sistemik antimikrobiyal ajanlar inflamatuvar papül ve kistlerin sayı ve çıkış sıklığını da azaltırlar (22,59). Sistemik olarak verildiklerinde bu antibiyotiklerin etkinliği, P acnes'in proliferasyonu olduğu pilosebace follikülün lipitten zengin ortamına ulaşabilmelerine bağlıdır. Klindamisin ve trimetoprim-sülfametoksazolün rutin kullanımı, psödomembranoz enterokolit ve toksik epidermal nekrolizise neden olabildikleri için sınırlıdır (73).

Tetrasiklinler

Tetrasiklin etkinliği ve düşük maliyeti nedeniyle bakteriyel direnç olasılığı yüksek olmasına rağmen akne tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardandır (59,76). Ribozomların 30s alt birimine reversible olarak bağlanarak peptid zincirine yeni aminoasit bağlanmasını engelleyerek bakteriyostatik etki gösterir (77,78). Tetrasiklin antibakteriyel etkilerinin yanısıra prostaglandin yapımını azaltır, süperoksit dismutaz enzimininin salgılanmasını artırır ve nitrit oksit sentetaz enzimi ile metalloproteinaz enzim-9'un etkisini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler (23,59,77). En yaygın kullanılan tetrasiklinler birinci jenerasyon siklinler (tetrasiklin hidroklorid, oksitetrasiklin) ve ikinci jenerasyon siklinler (doksisisiklin, minosiklin ve limesiklidir) dir (77,78). İkinci jenerasyon siklinlerin avantajı emiliminin gıdalarla etkilenmemesidir (78). Tetrasiklin hidroklorid follikül kanalının içine ulaşarak sebosit ve keratinositlere iyi penetre olur (56). Tetrasiklin genellikle günde 2 kez 500 mg dozunda 3–6 hafta boyunca kullanılır ve belirgin klinik iyileşme gözlenirse doz 500 mg/güne düşülebilir. Genellikle 6 hafta içinde inflamatuvar lezyon sayısında %50 oranında azalma izlenir. Şiddetli püstüler aknede 1,5–3 gr/gün dozlarına çıkılabilir (5,59,79). Tetrasiklin tedavisinin 8 veya 12. haftasında tedaviye cevap yoksa antibiyotik direnci düşünölmeli ve başka bir tedaviye geçilmelidir (47). Braathen ve arkadaşlarının 108 hasta ile yaptıkları çalışmada, 500 mg tetrasiklin ve topikal %1 klindamisin kombinasyonunun günde iki kez 8 hafta süreyle kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve bu kombinasyonun plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur (80). Yapılan başka bir çalışmada tetrasiklinin 250 mg günde iki kez 12 hafta kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve tetrasiklinin etkili olduğu rapor edilmiştir (81).

Tetrasiklin emilimi gıdalarla etkileşim gösterdiğinden aç karna alınmalıdır. Tetrasiklin kullanımında fotosensitivite, fotoonikoliz ve gastrointestinal irritasyon, vulvovaginal kandidiazis gibi yan etkiler gözlenebilir. Tetrasiklinler kemik ve dişlerde hiperpigmentasyon yapabilir bu nedenle 12 yaşından küçük çocuklarda ve gebelerde kullanılmamalıdır. (22,41,59). Tetrasiklin kullanımında nadir olarak görölen yan etkiler idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, pulmoner eozinofili, Sweet Sendromu ve pankreatittir. Tetrasiklinler, genellikle güvenli ilaçlardır. Tedavide

yetersizlik ve/veya tedavi sırasında alevlenme durumlarında; zayıf uyum, yetersiz tedavi süresi, gram negatif follükülit gelişimi, P acnes direnci ve yüksek sebum salgılanmasının neden olabileceği düşünülmelidir (59).

Doksisiklin

Lipofilik tetrasiklin derivativesi olan doksisiklinin pilosebase ünite penetrasyonu çok iyidir. Emilimi gıdalardan etkilenmez bu yüzden tok karna alınabilir (76). Başlangıç dozu 100–200 mg/gün, idame dozu 50 mg/gündür. Bazı otörlere göre 100 mg/gün dozuyla da kullanılabilir. Yan etkileri tetrasikline benzer (24,56,59). Fotosensitiviteye dört kat daha fazla neden olur. Karaciğerden metabolize edildiğinden böbrek yetmezliğinde kullanılabilir (59,78). Doksisiklin kullanımında tedavinin kesilmesini gerektiren akut jeneralize ekzentematöz püstüloz rapor edilmiştir (76).

Minosiklin

Tetrasiklin türevleri içinde en lipofilik olan ajandır. Ancak maliyeti daha yüksektir ve ciddi yan etkileri vardır. Günde 2 kez 50-100 mg/gün dozda başlanıp, 50-100 mg/gün dozda idame olarak devam edilebilir. Emilimi gıdalardan etkilenmez (22,54,59,82). Yapılan bir çalışmada akneli hastalarda tetrasiklin ve minosiklinin etkinliğinin eşit olduğu vurgulanmıştır (83). Yan etkileri, tetrasikline benzer, ancak fotosensitivite daha nadirken, kan beyin bariyerini geçtiği için santral sinir sistemi etkileri daha sıktır. Ayrıca deride mavimsi renk değişikliği, lupoid reaksiyon, otoimmün hepatit, serum hastalığı, vaskülit gibi otoimmün tablolar, hepatotoksisite ve pulmoner infiltrasyona neden olabilir (76).

Limesiklin

İkinci jenerasyon semisentetik tetrasiklin olup oral Emilimi ve doku penetrasyonu yüksektir. Limesiklin akne tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği

minosiklinle eşdeğer olmasına rağmen pahalı bir tedavi yöntemidir. Limesiklinin önerilen dozu 300 mg/gündür (23).

Eritromisin

Makroid grubu lipofilik bir ilaç olup invitro olarak P acnes'e etkili ve direnç oranı yüksek olan antibiyotiktir (56). Eritromisine dirençli P acnes diğer makrolidlere ve klindamisine de çapraz direnç gösterebilir. Günde 2 kez 250-500 mg/gün dozda başlanarak 250-500 mg/gün dozda devam edilir (76). En sık görülen yan etkisi gastrointestinal irritasyon olup gıdalarla birlikte alımı bu irritasyonu azaltır (56).

Azitromisin

Azitromisin ilk azalid grubu antibiyotiktir. Eritromisinin 9 metil grubu derivativesi olup, gram negatif, gram pozitif, aerobik ve anaerobik intraselüler patojenlere etkilidir (84,85). Azitromisin, 50s ribozomal alt birimlere bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu önleyerek, bakterilerdeki protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. İnflamasyonlu dokuya afinite gösteren azitromisin, birçok patojene karşı minimum inhibitör konsantrasyondan daha yüksek oranda dokuda bulunur. İlacın ortalama yarı ömrü 68 saattir (74,84). P acnes'e karşı azitromisin direnci ve ilaç-ilaç etkileşimi henüz bildirilmemiştir (23,74,84,86). Doku konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 10-100 kat daha fazladır (87). Azitromisinin mikro aktivitesi, dokulara penetrasyonu, uzun yarı ömrü ve güvenli profili inflamatuvar akne de kullanılması için uygun bir seçenek olduğunu düşündürmektedir (59). Gebelerde güvenli bir şekilde kullanılabilir (85). Diğer makrolidlerin aksine gastrointestinal yan etkileri azdır. Kolestatik hepatit, Clostridium diffisiyale koliti, anjiyoödeme neden olabilir. Oral emilimi ve düşük mide pH'ında stabilitesi eritromisinden daha iyidir (59,74).

Trimetoprim-Sülfametoksazol

Aknede etkili ve ucuz bir antibiyotik olmasına rağmen, hipersensitivite reaksiyonu, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekrolizis, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkileri nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Genellikle günde 2 kez 400 mg sülfametoksazol ve 80 mg trimetoprim şeklinde kullanılır (71,76).

2.1.8.2.2. Hormonal Tedavi

Diğer tedavilere dirençli, adet öncesi dönemde alevlenme gösteren AV'li kadın hastalarda tercih edilmektedir. Hormonal tedavi hirsutismus, menstrüel düzensizlik, erkek tipi alopesi, serum dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyi ve testosteron düzeyinde yüksekliğin eşlik ettiği akne hastalarında ilk tercihtir (72). Hormonal tedavi, androjenlerin sebace bez ve folliküler keratinositler üzerine etkilerini azaltarak ve androjenin uyardığı sebum üretimini baskılayarak etki gösterir (22). Aknede androjenlerin etkisini bloke etmenin birkaç yolu vardır. Birincisi, gonadlardaki ya da adrenal bezdeki testosteron üretimini azaltmak; ikincisi, potent androjenlere çevrimi gerçekleştiren enzimleri inhibe etmek; üçüncüsü, androjen reseptörlerini bloke etmek; sonuncusu ise serbest ve biyolojik olarak aktif sirkülatuar androjenleri azaltmaktır (73). Bu amaçla östrojenler, siproteron asetat, spironolakton, flutamid, oral kontraseptif, glikokortikoid ve gonodotropin releasing hormon (GNRH) agonistleri kullanılmaktadır (22,73).

Östrojenler

Hiperandrojenemi durumlarında verilecek yeterli miktardaki östrojen sebum üretimini baskılar. Sebum üretimini baskılamak için gereken östrojen ovulasyon süpresyonu için gerekli miktardan daha fazladır. Östrojen, gonadotropin salınımını baskılayarak ve karaciğerde sex hormonu bağlayıcı globulin sentezinin uyarılmasıyla dolaşımdaki androjen seviyesini azaltarak etki gösterir (22).

Siproteron Asetat

Siproteron asetat, androjen reseptör blokajı ile etki gösteren bir antiandrojendir. Siproteron asetatın etinil östradiol ile düşük dozda kombine preperatı en çok tercih edilen hormonal tedavi yöntemidir. Antiandrojen etkinliği arttırmak için menstrüel siklusun ilk on günü 50-100 mg/gün siproteron asetat kullanılabilir (88).

Spirolakton

Spirolakton, androjen reseptör ve 5 alfa redüktaz blokajı ile etki gösterir. Günde iki defa 50-100 mg dozunda kullanıldığında sebum üretimini baskılar (21,47,71).

Flutamid

Flutamid, androjen reseptör blokajı olup 200-500 mg/gün dozunda kullanılsa da 62,5-125 mg/gün gibi daha düşük dozları da etkili olabilmektedir (88). Flutamid akne tedavisinde oral kontraseptifler ile kombine edilerek de kullanılabilir (22,24).

Oral Kontraseptifler

Akne tedavisinde en çok tercih edilen hormonal tedavi seçeneği oral kontraseptiflerdir (73). LH ve follüküler stimulan hormonu (FSH) inhibe ederek ovaryan androjen sentezini azaltır. Oral kontraseptifler, steroid hormon bağlayıcı globulin sentezini de artırarak serbest testosteron düzeyini düşürürler. Ayrıca bir kısmı progestin de içerdiklerinden androjen reseptörlerini bloke ederek de etki gösterirler (22).

Glikokortikoid

Glikokortikoidler adrenal ve ovaryan androjenlerin sentezini azaltırlar (73). Glikokortikoid, düşük dozlarda konjenital adrenal hiperplazisi olan akneli hastalarda

kullanılmaktadır. Düşük doz 2,5-5 mg prednizon veya 0,25-0,75 mg deksametazon yatarken günde bir defa verilir. Özellikle deksametazonun adrenal supresyona yol açma riskinden dolayı tedavinin 2 veya 3. ayında adrenokortikotropin hormon stimülasyon testi yapılmalıdır (22, 88).

GNRH Agonistleri

Nafarelin, löprolid, buserelin gibi GNRH agonistleri hipofizden siklik FSH veya LH salınımını bloke ederek ovaryan androjen sentezini inhibe ederler. Bu ajanlar nazal sprey veya enjeksiyon şeklinde kullanılırlar (22).

2.1.8.2.3. İzotretinoin

Sistemik izotretinoin (13 cis-retinoik asit) akne tedavisinde 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Akne patogenezinde rol oynayan major etyolojik faktörlerin hepsine etkili tek ajandır. Sebum üretimini %80 oranında baskılar, duktal hiperkornifikasyonu azaltarak komedon oluşumunu önler, deride *P. acnes* kolonizasyonunu azaltır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Uzun süren remisyon oranları ile bugün için aknenin en etkili tedavi seçeneğidir (22,24,56,71). İzotretinoin şiddetli ve tedavilere dirençli akne olgularında, klasik tedavilere yanıtız orta şiddette akne olgularında, klasik tedavilere yanıt veren ancak tedaviden kısa bir süre sonra tekrarlayan akne olgularında, gram negatif follikülitinde, akne lezyonlarının belirgin skara yol açtığı olgularda ve hafif ve orta şiddetli akne nedeniyle şiddetli dismorfofobi ve depresyonu olan olgularda kullanılmaktadır (47,88-90). İzotretinoin 0,1-2 mg/kg arasında değişen dozlarda kullanılmakla birlikte 1 mg/kg/gün'ün üstündeki dozlarda kullanımı azdır. Tedaviye kümülatif doz 120-150 mg/kg'a ulaşılan kadar devam edilir. İzotretinoinin mukokutanöz, oftalmotolojik, nörolojik, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve ruhsal sağlığı da etkileyen geniş bir yan etki potansiyeli vardır (14). İzotretinoinin primer etki mekanizması sebace bezlerin çapında ve sebum yapımında azalma olduğu için en sık görülen yan etki deri ve mukozalarda oluşan kuruluktur. Sık olarak dudaklarda ve burun mukozasında kuruluk, soyulma, çatlama, kabuklanma ve kanamalara neden olur. Ayrıca deri ve

gözde de kuruluk yaparak dermatit ve konjunktivite neden olabilir. Kuruluk doza bağımlıdır, genellikle topikal nemlendiricilerle tedavi edilebilir ve tedavi kesildiğinde geriye döner (14,91). Tedavinin başlangıcında kas ağrısı, sırt ağrısı veya hafif baş ağrısı olabilir ve sıklıkla tedavinin ilerleyen zamanlarında düzelir (22). Şiddetli baş ağrısı olan hastalarda benign intrakraniyal hipertansiyon açısından dikkatli olunmalı ve gerekirse tedavi kesilmelidir (24). Omurga kemiklerinde hiperostoz, diyare, abdominal ağrı nadir olarak rapor edilen diğer yan etkilerdir (88). İzotretinoin ve depresyon arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi depresyon, intihar girişimi ve diğer psikiyatrik hastalıklarda artışın olmadığını savunan çalışmalar da rapor edilmiştir (91). İzotretinoin karaciğer fonsiyon testleri, tam kan sayımı ve kan lipidlerini etkileyebilmektedir. Kan lipidleri, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca 4-6 haftada bir periyodik olarak bakılmalıdır (5). Teratojen olduğu için kadın hastalara gebelik testi yapılmadan ilaç başlanmamalıdır, hastalar tedavi sırasında ve tedavi sonrası 6–8 hafta gebe kalmamalıdır (22,76).

2.1.8.3. Kombine Tedavi

Aknenin multifaktöriyel doğasından dolayı patofizyolojinin farklı basamaklarını etkileyen farklı grup ilaçların kombinasyonunu kullanmak daha etkili olmaktadır (36). Akne tedavisinde kombinasyon tedavilerinin etkinlik ve güvenilirliği klinik çalışmalarla değerlendirilmiş ve kombinasyon tedavilerinin tek başına kullanılan tedavilerden daha etkili ve etkilerinin daha hızlı başladığı gösterilmiştir (36,59).

2.1.8.3.1. Topikal/Topikal Kombinasyonlar

Topikal antibakteriyel ajanlar, benzoil peroksit ve tretinoin gibi diğer topikal ajanlarla kombine olarak kullanılabilir (70). Eritromisin benzoil peroksit ile kombinasyonunun, her bir ajanın tek başına verilmesinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (36,70,92). Benzer sonuçlar klindamisin benzoil peroksit kombinasyonu için de rapor edilmiştir (36,92). Chalker ve arkadaşları kontrollü bir çalışmada, %3

eritromisin ile %5 benzoil peroksit kombinasyonunun papül ve püstülleri azaltmada her bir ajanın tek başına verilmesine göre daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir (93). Klindamisin %1 ve benzoil peroksit %5 jel kombinasyonunun kullanıldığı bir çalışmada da kombinasyon tedavisinin her iki ajanın tek başına kullanımından daha etkili olduğu belirtilmiştir (94).

Topikal retinoidler, noninflamatuvar ve inflamatuvar akne lezyonlarında daha etkili olmaları nedeniyle antibiyotikler veya benzoil peroksit ile kombine edilmişlerdir (36). Retinoidler komedolitik ve antiinflamatuvar; antibiyotikler antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve hafif komedolitik; benzoil peroksit ise antimikrobiyal ve hafif komedolitikdir. Retinoidlerin ve antibiyotiklerin birbirini tamamlayan bu etkileri, kombinasyon tedavilerinin daha hızlı ve etkili olmasını açıklamaktadır (36,92). Topikal retinoidler, diğer topikal tedavilerin subkutanöz follikül içerisine daha fazla penetre olmasını sağlar (23,36,72,92). Hafif ve orta şiddette aknesi olan olgularda, eritromisin ve klindamisin gibi topikal antibiyotiklerle topikal retinoidlerin kombinasyonunun uygulandığı pek çok klinik çalışmada, kombinasyon tedavilerinin, her bir ajanın tek başına verilmesine göre çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (92). AV'li 2219 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; topikal klindamisin/tretinoin hidrojel kombinasyonunun inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında anlamlı derecede azalma sağladığı ve tedavinin iyi tolere edildiği vurgulanmıştır (95). Topikal retinoidler ile benzoil peroksitin kombinasyonu sinerjik etki gösterir, benzoil peroksitin sabah, retinoidin ışıkla stabilitesi bozulduğu için akşam kullanılması önerilmektedir (72). Azelaik asit diğer topikal akne ajanları ile bilinen bir etkileşimi olmaması nedeniyle kombinasyon tedavilerinde sık kullanılır, sodyum sulfasetamid; benzoil peroksit, topikal retinoidler veya oral antibiyotikler ile kombine edilebilir (92).

2.1.8.3.2. Topikal/Sistemik Kombinasyonlar

Orta ve şiddetli inflamatuvar aknenin tedavisinde, oral antibiyotikler ile topikal retinoidlerin kombinasyonu önemli rol oynar (92). Yapılan çalışmalarda akne tedavisinde oral tetrasiklinle topikal tretinoin kombinasyonu, doksisisiklin adapelen

kombinasyonu ve limesiklinle adapelenin kombinasyonu tek başına kullanımlarından daha etkili bulunmuştur (96-98).

2.1.8.3.3. Sistemik/Sistemik Kombinasyonlar

Östrojen progesteron kombinasyonu olan oral kontraseptifler kadın hastalarda akne tedavisinde kullanılmaktadırlar (92). Akne tedavisinde norgestimat-etinil östradiol kombinasyonunun etkinliği, altı ay devam eden plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile inflamatuvar lezyonlarda ortalama %51,4-%62, plaseboda ise %36,4-%38,6 oranında azalma elde edilmiştir (99). Oral kontraseptiflerle birlikte sistemik antibiyotik kullanımı oral kontraseptiflerin emilimini etkileyerek etkilerinin azalmasına neden olabilmektedir (41,92).

Akne tedavisinde kullanılan androjen reseptör blokörleri olan spiranolakton, flutamid ve siproteron asetat oral kontraseptiflerle kombine edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada 53 akne hastasında 100mg/gün spironolakton oral kontraseptif kombinasyonu ile akne lezyonlarında %50 düzelleme izlenirken, 250 mg/gün flutamid oral kontraseptif kombinasyonunda %80 yanıt alınmıştır (100). Yapılan bir çalışmada tetrasiklin ve östrojen-siproteron asetat hem tek başlarına hem de kombine olarak kullanılmış ve kombine grupta iyileşmenin daha iyi olduğu gözlenmiştir (79).

2.1.8.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Kimyasal peeling ve dermabrazyon akne skarları ve akne sonrası gelişen hiperpigmentasyonun tedavisinde faydalıdır (22,45). Komedon ekstraksiyonu sıklıkla yaygın açık ve kapalı komedonları olan hastalarda kullanılmaktadır. Derin inflame nodülökistik lezyonlarda tedavinin önemli bir parçasını lezyonun aspirasyon ve drenajı oluşturur. Lazer tedavisi günümüzde akne skarlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (45,101). Hafif orta derecede aknesi olan hastalarda fotodinamik tedavide kullanılan sınırlı dalga boylu ışınlar akne lezyonlarını azaltabilmektedir. Sistemik 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 (22).

2.2. Dermatolojide Yaşam Kalitesi

Deri hastalıkları diğer organların hastalıklarından farklı olarak dış görünüşü etkiledikleri için sosyal, mesleki ve psikolojik açıdan olumsuz değişiklikler yaratabilmektedir. Dermatolojik hastalıkların büyük kısmının emosyonel stres ile alevlenmesi ve tedavilerin getirdiği zorluklar da bu olumsuzluğu kolaylaştırıcı rol oynamaktadır (102). Yaşam kalitesi kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır. Yaşam kalitesi kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, inançları, sosyal ilişkileri ve çevresiyle ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen geniş bir kavramdır. Bu tanım, yaşam kalitesinin kültürel, sosyal ve çevresel kavramlara iyice gömülmüş subjektif bir değerlendirme olduğu görüşünü yansıtmaktadır (103,104). Sosyal, ruhsal ve bedensel iyilik halini gösteren yaşam kalitesi kültür, değer yargıları kişinin konumu ve amaçlarına bağlıdır. Bu kavram, yaşam şartları ile elde edilebilecek kişisel doyumun düzeyini etkileyebilen hastalıkların ve günlük yaşamın fiziksel, ruhsal, toplumsal etkilerine verilen kişisel tepkileri kapsamakta ve günlük rolleri içeren işlevsel yeterlilik, toplumsal ilişkilerde iyilik hali, somatik yakınmalar ve yaşamdan alınan doyumunu ortaya koymaktadır (105). İyi yaşam kalitesi, dermatolojiyle, diğer medikal alanlardan daha ilgilidir, çünkü dermatolojik hastalıkların çoğunluğu kronik ve tekrarlayıcı niteliktedir (106). Dermatolojik hastalıkların hastalarda sosyal ilişkiler, psikolojik durum ve günlük aktiviteler üzerine olumsuz etkilere sebep olabilmesi nedeniyle son yıllarda yaşam kalitesi indekslerinin önemi daha da artmış ve bu oranda dermatolojide kullanılmaya başlanmıştır (106-110). Sıklıkla uygulanan klinik ve laboratuvar ölçümlerin aksine yaşam kalitesi ölçümleri için referans değerler yoktur. Bunun yerine farklı boyutlarda hastayı değerlendiren anketler söz konusudur. Seçilen hasta grubu, soruların seçim şekli ve uygulama şekilleri sonuçları etkileyebilmektedir (111).

Deri hastalıklarının, yaşam kalitesi üzerine etkilerinin ölçülmesi; karşılanmayan gereksinimlerin anlaşılmasında ve sunulacak sağlık hizmetlerinde gerekli öncelikler hakkında bilgilenmek açısından önemlidir (106). Yaşam kalitesi indeksleri, öncelikle hastalığın, kişinin psikolojik ve sosyal yaşantısına etkilerinin saptanması, hastaların hastalığı nasıl algıladıklarının anlaşılması, tedavi sonuçlarının hastanın psikososyal durumu üzerinde yaptığı değişikliklerin belirlenmesi için de uygulanmaktadır (107). Klinik araştırmalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi tedavi seçeneklerinin ve özellikle yeni tedavi yöntemlerinin yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Tedavi seçeneklerinin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin bilinmesi tedavinin planlanmasında önemlidir (106,112-115).

Yaşam kalite indeksleri için güvenilirlik, geçerlilik ve duyarlılık özellikleri söz konusudur. Güvenilirlikte; uygulanan test hastalık koşulları aynı kaldığı sürece farklı zamanlarda aynı sonucu verebilmelidir (111,116). Eğer hastalık alevlenme ve remisyonlar gösteriyorsa aynı klinik durum için farklı gözlemciler tarafından uygulanabilir ve benzer sonuçlar alınabilir olmalıdır (116). Uygulanan anketler çok uzun olmamalıdır. Uzun ve çok sorulu anketler; hastaların dikkatlerinin dağılmasına, verilen cevapların doğruluk oranlarının ve anketin güvenilirliğinin azalmasına sebep olacaktır (111). Geçerlilik; bir ölçeğin amaçlananı ölçebilme derecesini ifade etmektedir. Farklı testler aynı hastalık için karşılaştırılmalı ve geçerliliği değerlendirilmelidir. Duyarlılık; bir ölçeğin zaman içinde ortaya çıkan değişimleri saptayabilme yeteneğidir. Bir ölçeğin değişime duyarlı olması, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve tedaviye cevapta kişisel farklılıkların saptanması için gereklidir (116).

Kullanılan ölçüm metodlarının bazıları sosyokültürel özellikler taşımaktadır. Bu özellikle Anglo-Saksonlar ve Yahudiler için hazırlanmış testlerde göze çarpmaktadır. Bu tür testlerin olduğu gibi çevrilip kullanılması yerine uygulanacak popülasyonun özellikleri bilinerek çevrilmesi ve yorumlanması gereklidir. En uygunu çevirinin 2 farklı kişi tarafından yapıp karşılaştırılmasıdır (111).

Dermatolojide yaşam kalitesinin belirlenmesinde kullanılan testler üç ana grupta toplanabilir. Bunlar;

1-Genel Sağlığa Özgü Testler: Dermatoloji dışında hastalıklarda da uygulanan ve genel sağlık politikalarının belirlenmesinde yardımcı olabilecek testlerdir

(106,117). Farklı zaman ve farklı gruplardaki sağlık statüsündeki değişiklikleri saptar. En sık kullanılan Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile, SIP) ve Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NPH) dir. Bu tip metodların avantajı farklı hastalıklar için kullanılabilmeleri ve karşılaştırma yapmaya olanak sağlamalarıdır (106).

2-Dermatolojiye Özgü Testler: Tüm dermatolojik hastalıklarda kullanılabilen, deri hastalıklarının sonuçlarının değerlendirilebileceği, standardizasyonu sağlayan çok sayıda test bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili ilk test Finlay tarafından hazırlanan Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) dir (106).

3-Dermatolojik Hastalıklara Özgü Testler: Bazı hastalıklarla ilgili olarak geliştirilen testlerdir ve daha duyarlıdır. Psoriasis Yeti Yitimi İndeksi (Psoriasis Disability Index, PDI), Cardiff Akne Yeti Yitimi İndeksi (Cardiff Acne Disability Index, CADI) ve Atopik Dermatit Yeti Yitimi İndeksi (Atopic Dermatitis Disability Index, ADDI) bu gruptandır (106,117).

Yaşam kalitesi ile ilgili ölçümler, bireysel ve hasta grupları ile ilgili gerçek gereksinimleri ortaya çıkarmakta ve son yıllarda ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır (106).

2.3. Aknede Yaşam Kalitesi

Kronik ve sık görülen bir hastalık olan akne genellikle toplum tarafından fizyolojik bir olay olarak değerlendirilmekte, diğer bir deyişle normalize edilmektedir (105). Oysa aknenin psikososyal sorunlara ve psikiyatrik hastalıklara, diğer tüm dermatolojik hastalıklara oranla daha çok neden olduğu ya da eşlik ettiği bilinmektedir (8,118). Aslında aknenin psikososyal etkilerine ilk kez Sulzberger ve Zaidens 1948'de 'akne vulgaris dışında bu kadar ruhsal travma, aileler ve çocuklar arasında uyumsuzluk, genel güvensizlik ve aşağılık duygusuyla ruhsal şikayete neden olan başka bir hastalık yoktur ' diyerek dikkat çekmiştir (108). Akneyle ilişkili olarak bildirilen psikiyatrik sorunlar kişinin genel iyi oluş halinde ve kendilik değerinde azalma, beden algısında bozulma, utanma, reddedilme korkusu, sosyal içe

çekilme, öfke, yaşam tarzında kısıtlanmalar, aile ilişkilerinde sorunlar, akne ile ilgili düşünce uğraşları, depresyon ve anksiyetedir. Gövde lezyonları olan hastalarda ise ek olarak fiziksel temastan korku, yüzme ve spor gibi faaliyetlerden kaçınma, uykusuzluk gibi sıkıntılar ortaya çıkmaktadır (1). Hastalığın özellikle benlik gelişiminin en kritik dönemi olan adölesanda ortaya çıkması, lezyonların ağırlıklı olarak yüzde yerleşmesi patolojik ruhsal dinamikleri tetikleyen iki önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (119). Yapılan çalışmalarda aknesi olan öğrenciler toplantılara yeterince davet almadıklarını, diğer insanların arasında olmayı sevmediklerini ve bazen insanların kendilerine baktıklarını düşündüklerini belirtmektedirler (120). Aknenin ortaya çıktığı adölesan dönemi, kişinin yaşamında kendilik değerinin fiziksel görüntü ile en çok ilintilendirildiği dönemdir. Bu dönemde, insan ilişkilerinde ilk izlenim daha çok fiziksel özellikler dikkate alınarak oluşturulduğundan çirkinlik, şişmanlık, boy kısalığı veya morfolojik olarak (karga burun, kepçe kulak gibi) dikkat çekici özelliklere sahip adölesan başkaları tarafından beğenilmediğini düşünerek kendisini değersiz hissedebilir ve benlik saygısını yitirebilir (118). Bu durumun benlik saygısında yarattığı azalma, anksiyete ve depresyon gibi duygularla birlikte kişiler arası ilişkilere olumsuz yansiyabilmektedir. Bu olumsuzluk, kişinin günlük yaşama ilişkin güçlüklerle başa çıkmasında uygun olmayan yöntemlere başvurmasına yol açarak kendilik algısındaki olumsuzluğu pekiştirebilmekte, kişilik örtüsünde kalıcı izler bırakabilmektedir (121). Akne lezyonları başta yüz olmak üzere sırt, göğüs ve omuz gibi başkaları tarafından kolayca fark edilen bir yerleşim sergiler. Bu durum kendilik değerini en çok fiziği ile ilintilendiren adölesan için ciddi bir örselenme nedeni olabilir. Örselenmenin şiddetini belirleyen unsurlardan biri de akneye yönelik bireysel ve sosyal tutumlardır. Örneğin bir çalışmada akne hastalarının %30'unun "cilt bakımına özen göstermemeyi" aknenin en önemli nedeni olarak gördükleri belirlenmiştir (118). Dermatolog takibinde olan ve belirli düzeylerde bilgilendirmenin yapıldığı bir hasta grubunda bile böylesine yanlış bir bilgilendirmenin varlığı şaşırtıcıdır. Toplumun genelinde bu tür yanlış bilgi ve değerlendirmelerin çok daha yaygın olduğu tahmin edilebilir. Bu durum akneli bireylerde kolaylıkla utanç, dışlanma, aşağılanma gibi duyguların gelişmesine neden olabilir. Bu psikoloji bazen sadece kişinin yaşam kalitesinde azalmaya ve insan ilişkilerinde güçlükler neden olurken bazen

psikiyatrik morbiditelere de neden olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise aknenin klinik şiddetinin, hastalığın neden olduğu psikiyatrik hastalıkların şiddeti ile uyum içinde olmadığı da gösterilmiştir (122). Doktorlar tarafından basit bir hastalık olarak görülebilmemesine rağmen akne, şiddetinden bağımsız olarak hastada derin izler bırakabilmektedir. Hastalık şiddeti ne kadar hafif olursa olsun tedavi seçiminde hastanın hastalığından ne kadar etkilendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Hekimin hastayı anlaması, hastanın tedavi uyumunu ve tedaviye yanıtını da artıracaktır (123). Akne ve diğer deri hastalıklarında psikiyatrik morbiditeyi belirleyeninin klinisyence yapılan şiddet değerlendirmesinden çok deri hastalığının yaşam kalitesine etkisi olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu hastalarda eşlik eden psikopatolojinin belirlenmesi ve tedavide birincil dermatolojik faktöre ek olarak psikolojik ve sosyal faktörleri de içine alan bir tedavinin uygulanmasının yararlı olacağı düşünülmektedir (1).

Depresyon, akneye en sık eşlik eden psikiyatrik hastalıktır. Depresyon dışında sık görülen diğer psikiyatrik hastalıklar yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal fobidir (9,124). Garrie ve arkadaşları çalışmalarında kistik akneli hastaların, aknenin diğer klinik tiplerine göre en yüksek anksiyete düzeyine sahip olduklarına dikkat çekmişlerdir (125). Değişik hastalıkları olan bireylerden oluşmuş bir grup hastada yapılan çalışmada akneli kişilerin anksiyete ve depresyon düzeylerinin, hem kanserli hastalardan hem de akne dışında dermatolojik lezyonları olan hastalardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Bir grup dermatoloji hastasını kapsayan bir başka çalışmada ise akneli hastalarda depresyon ve intihar eğiliminin, alopesi areata, atopik dermatit ve psoriasis olan hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Depresyon ve intihar girişimlerinin daha çok adolesan dönemde olduğu bildirilmiştir (9).

Akne hastalarında, aknenin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli ölçekler kullanılmıştır. Bu ölçeklerin bir kısmı Short Form-36 (SF-36) gibi genel sağlık durumunu gösteren ölçekler iken bir kısmı da hastalığa özgü ölçeklerdir. Dermatolojiye özgü testlerden Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi, Dermatolojiye Spesifik Yaşam Kalitesi (Dermatology Specific Quality of Life, DSQL), İngiltere Hastalık Etki Profili (UK Sickness Impact Profile, UKSIP), ölçekleri bugüne kadar akneli hastalarda kullanılmış olan yaşam kalite ölçekleridir (126).

2.3.1. Akne Kullanılan Temel İndeksler

Akne Yeti Yitim İndeksi (Acne Disability Index, ADI): Aknenin kişilik, sosyal ilişkiler ve psikolojik etkilerini içeren 10 sorudan oluşan ve uzun süredir kullanılan indekstir. Motley ve Finlay tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır (106,108). Düşük benlik saygısı ve tedavi etkinliğini belirlemede oldukça faydalı bir testtir. ADI, yüz, göğüs ve sırt yerleşimli akne şiddeti ile korelasyon göstermektedir (126).

Cardiff Akne Yeti Yitim İndeksi (Cardiff Acne Disability Index, CADI): ADI'dan modifiye edilmiş 5 soru içerir (106,127). Kısa ve uygulaması kolay olması nedeniyle son yıllarda daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle gençler ve genç erişkinler için düzenlenmiştir. Son aydaki duygular, semptomlar, sosyal yaşam ve algılanan hastalık şiddeti ile ilişkili sorulardan oluşmaktadır. Salek ve arkadaşları ADI, CADI ve genel sağlık ölçeği olan UKSIP'ı akneli 70 hastada 10 gün ara ile iki kez uygulamışlar ve testlerin iç tutarlık skorlarını yüksek bulmuşlardır (126).

Akne Yaşam Kalite Ölçeği (Acne Quality of Life Scale, AQOLS): Gupta ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu indeks, özellikle yüz bölgesi yerleşimli, hafif ve orta dereceli aknenin yaşam kalitesi üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. İndekste akneyle ilişkili psikolojik morbiditenin ve hastaya göre akne ciddiyetinin gösterilmesi amacıyla oluşturulan 4 seçenekli yanıtların yer aldığı 9 soru bulunmaktadır (128). Hastaların akneleri nedeniyle çektiği sıkıntıları sorgulayan soruların cevapları hiçbir zaman ise 1 puan, biraz ise 2 puan, orta derecede ise 3 puan, çok fazla ise 4 puan şeklinde skorlanmaktadır. Toplam puan, her sorunun puanı toplanarak hesaplanır. Skorun yüksek olması yaşam kalitesinde daha fazla bozulmayı ifade etmektedir. Sorular, başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme, sosyalleşmede azalma, eş veya erkek/kız arkadaş ile ilişkide zorluk, yakın arkadaşlarla ilişkide zorluk, aile ilişkilerinde zorluk, dışlanmış hissetme, alay konusu olma, romantik ilişkide reddedilme ve arkadaşlar tarafından reddedilme konularına yöneliktir. Türkçe versiyonunun güvenilirlik çalışması Demirçay ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Önce iyi derecede İngilizce bilen iki öğretim üyesi ölçeği Türkçeye çevirmiş daha sonra üçüncü bir kişi gerekli düzeltmeleri yapmış, metnin son hali profesyonel bir tercüman tarafından İngilizceye geri çevrilmiştir. İngilizceye geri çevrilen metin orijinal metin ile karşılaştırılarak gerekli düzeltmeler

ve metnin son Türkçe hali 20 akne hastasına uygulanıp anlaşılabilirliği açısından test edilmiştir. Daha sonra 120 tedavi almamış akneli hastaya birer hafta ara ile test iki kez uygulanmış ve ölçeğin iç tutarlılığı ve güvenilirliği belirlenmiştir. Ölçeğin iç tutarlılığı yeterli bulunmuş ve güvenilir olduğu saptanmıştır (12).

Aknenin Psikolojik ve Sosyal Etkileniminin Değerlendirilmesi (Assesment Of The Psychological And Social Effects Of Acne: APSEA): 1997 yılında geliştirilen bir diğer test olup 9'u görsel skala olan 15 soru ile akneli hastaları sosyal ve psikolojik yönden test etmek için kullanılır (78,106,108).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Yöntem

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine Aralık 2007-Eylül 2008 tarihleri arasında başvuran aknesi olan 75 hasta katıldı. Çalışmaya son 6 aydır sistemik retinoid, son 3 aydır oral kontraseptif, son 1 aydır sistemik antibiyotik veya steroid ve son 15 gündür topikal akne preparatları kullanmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya gebe, emziren anneler, adet düzensizliği ve hirsütizmi bulunanlar alınmadı. Çalışmaya katılanlara yaşı, mesleği, eğitim düzeyi, aile öyküsü, akne süresi, daha önce tedavi alıp almadığı, daha önce kullandığı tedaviler, akneyi artıran faktörler ve yüz temizliğini nasıl yaptığı soruldu. Hastalara çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve sözlü olarak onamları alındı.

Hastalarda tedavi başlangıcında ve tedavi süresince her ay tam kan tetkiki, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total alkalen fosfataz, total protein, albumin, total ve konjuge bilirubin, kan üre azotu, kreatinin düzeylerine bakıldı. Hastalar tedavi süresince her ay ve tedavi sonrasında 3. ayda muayene edildi. Çalışma süresince tüm muayene ve kontroller aynı araştırmacı tarafından yapıldı ve kaydedildi.

Çalışmaya katılan 75 akneli hasta randomize olarak üç ayrı gruba ayrıldı. Birinci gruba azitromisin 500 mg/gün on günde üç ardışık gün, ikinci gruba tetrasiklin 1 gr/gün, üçüncü gruba azitromisin 500 mg/gün ayda dört ardışık gün üç ay boyunca verildi. Topikal tretinoin krem altı ay boyunca her 3 gruba da verildi. Tetrasiklin tedavisi alan grupta bir hasta karaciğer enzimlerinin yükselmesi, ayda dört gün azitromisin tedavisi alan grupta iki hasta diyare gelişmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldılar ve çalışmayı 72 hasta tamamladı.

3.2. Gereçler

3.2.1. Global Akne Derecelendirme Sistemi

Hastaların akne şiddetini değerlendirmek için Global Akne Derecelendirme Sistemi (Global Acne Grading System, GAGS) kullanıldı. Hastaların akne şiddeti tedavi başlangıcı, üç aylık tedavi süresince her ay ve tedavi sonrası 3. ay, olmak üzere toplam 5 kez kaydedildi. Bu yöntemle göre yüz (alın, sağ/sol yanak, çene) ile göğüs ve sırtın birlikte değerlendirildiği toplam 6 bölgeden 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 (129). Lokal skorun toplanması ile global skor elde edilerek akne şiddeti derecelendirildi (Tablo1).

Tablo 1. Global Akne Derecelendirme Sistemi

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	
Global Skor			

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

3.2.2. Akne Yaşam Kalite Ölçeği

Hastalara tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayında 9 sorudan oluşan akne yaşam kalite ölçeği uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. Akne Yaşam Kalite Ölçeği

Akne Yaşam Kalite Ölçeği
1) Başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
2) Başkalarıyla sosyalleşmenizde azalma (partiye, düğüne, dansa gitmek gibi) 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
3) Eşinizle/erkek veya kız arkadaşınızla olan ilişkinizde zorluklar (eğer geçerliyse cevaplayın) 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
4) Yakın arkadaşınızla olan ilişkinizde zorluklar 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
5) Yakın aile çevrenizle olan ilişkilerinizde zorluklar (anne- baba, erkek kardeş, kız kardeş gibi) 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
6) Sivilcelerinizi dış görünüşüne olan etkisi nedeniyle, çoğu zaman kendinizi dışlanmış gibi hissetme 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
7) İnsanların dış görünüşünüzle alay etmesi 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
8) Sivilcelerinizi dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle, romantik bir ilişkide reddedilmiş hissetme 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla
9) Sivilcelerinizi dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle, arkadaşınız tarafından reddedilmiş hissetme 1: hiçbir zaman 2: biraz 3: orta derecede 4: çok fazla

3.3. İstatistiksel Analiz

Hasta grubunun tüm demografik verileri (kategorik ve sayısal) SPSS for Windows 15,0 (standart version) programına kaydedilerek istatistiksel değerlendirme yapıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, isimli ve sıralı değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman's korelasyon testi, akne yaşam kalite ölçeğinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak AV tanısı alan 75 hasta alındı. Çalışmaya katılan hastaların 57'si kadın (%78,7), 15'i erkek (%21,3) olup yaşları 12–30 arasında değişmekteydi. Kadınların yaş ortalaması $20,6\pm 0,41$, erkeklerin yaş ortalaması ise $19,4\pm 0,66$ olarak belirlendi. Her üç grup yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,249$).

Hastaların hastalık süresi 1–13 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $3,9\pm 2,2$ yıl olarak saptandı. Her üç grup akne süresi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,499$).

Hastalar eğitim düzeylerine göre değerlendirildiğinde, 56'sı (%77,8) yüksek okul öğrencisi, 14'ü (%19,4) lise öğrencisi, 1'i (%1,4) ortaokul mezunu, 1'i (%1,4) ilkokul mezunuydu. Her üç grup eğitim düzeylerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,845$).

Otuzsekiz hastada (%52,8) aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olan hastalarda akne şiddeti daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,527$).

Çalışmamızda daha önce tedavi alan hasta sayısı 61 (%84,7), tedavi almayan hasta sayısı 11 (%15,3) idi. Tedavi alan hastaların 44'ünün (%61,1) topikal tedavi, 12'sinin (%16,7) sistemik antibiyotik, 5'inin (%6,9) sistemik izotretinoin kullandığı öğrenildi.

Hastaların %77,8'inde akneyi artıran faktör olduğu öğrenildi. Akneyi artıran faktörler sorgulandığında en sık belirtilen üç faktörün hastaların 19'unda (% 26,4) stres, kadın hastaların 6'sında (%8,3) menstruasyon ve hastaların 4'ünde (%5,6) çeşitli yiyeceklerin (çekirdek, kızartma, kuruyemiş, cips gibi) olduğu belirlendi.

Hastaların yüz temizliğini nasıl yaptıkları sorgulandığında 15'i (%20,8) sadece su, 34'ü (%47,2) sabun, 20'si (%27,8) akne hastalarında kullanılmak üzere hazırlanmış özel temizleyici ve 3'ü (%4,2) sabun ve akne hastalarında kullanılmak

üzere hazırlanmış özel temizleyici ile yüz temizliğini yaptığını belirtti. Tablo 3’de üç grubun demografik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 3: Üç grubun demografik özellikleri

	Grup 1 sayı=25	Grup 2 sayı=24	Grup 3 sayı=23	p
Cinsiyet				
Erkek	5	8	2	p=0,249
Kadın	20	16	21	
Eğitim düzeyi				
İlkokul	0	1	0	p=0,845
Ortaokul	0	0	1	
Lise	5	4	5	
Üniversite	20	19	17	
Tedavi durumu				
Alan	20	21	20	p=0,721
Almayan	5	3	3	
Aile anamnezi				
Var	15	13	10	p=0,527
Yok	10	11	13	
Akneyi artıran faktörler				
Stres	5	6	8	p=0,525
Menstrasyon	3	2	1	
Yiyecekler	0	4	0	
Ortalama hastalık süresi (yıl)	4,04	3,85	3,80	p=0,499
Yüz Temizliği				
Sadece su	4	6	5	p=0,977
Sabun	14	10	10	
Özel temizleyici	6	7	7	
Sabun+özel temizleyici	1	1	1	

Akne Şiddet Skoru

Hastalarda akne şiddet skoru global akne derecelendirme sistemi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi akne şiddet skoru kadınlarda $23,8 \pm 0,6$, erkeklerde $26,0 \pm 1,2$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,203$).

Hastaların tedavi başlangıcında akne şiddet skoru 1. grupta ortalama $25,6 \pm 5,05$, 2. grupta $24,5 \pm 5,30$ ve 3. grupta $22,6 \pm 4,79$ olarak bulundu. Akne şiddet

skoru yönünden her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,499$).

Tedavinin birinci ayında akne şiddet skoru 1. grupta $18,6\pm 6,20$, 2. grupta $19,1\pm 5,25$ ve 3. grupta $18,3\pm 6,17$ olarak bulundu. Tedavinin birinci ayında, 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 3. grup arasında, 2. ile 3. grup arasında akne şiddet skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,952$, $p=0,804$, $p=0,898$). Her üç grup kendi içinde değerlendirildiğinde tüm gruplarda tedavi başlangıcı ile tedavinin 1. ayındaki akne şiddet skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,00$, $p=0,01$).

Tedavinin ikinci ayında akne şiddet skoru 1. grupta $14,0\pm 5,66$, 2. grupta $13,9\pm 6,0$ ve 3. grupta $14,4\pm 6,66$ olarak bulundu. Tedavinin ikinci ayında 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 3. grup arasında, 2. ile 3. grup arasında akne şiddet skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,849$, $p=0,820$, $p=0,630$). Tedavinin 1. ayı ile 2. ayı arasındaki akne şiddet skorundaki değişim 1. ve 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,00$), 3. grupta anlamsız olarak bulundu ($p=0,07$).

Tedavinin üçüncü ayında akne şiddet skoru 1. grupta $9,08\pm 5,67$, 2. grupta $10,2\pm 6,58$ ve 3. grupta $12,7\pm 6,85$ olarak belirlendi. Tedavinin üçüncü ayında 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 3. grup arasında, 2. ile 3. grup arasında akne şiddet skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,702$, $p=0,052$, $p=0,208$). Her üç grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavinin 2. ayı ile 3. ayı arasındaki akne şiddet skorundaki değişim tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,01$, $p=0,022$).

Her 3 grup kendi içinde değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayında akne şiddet skorları arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (her üç grupta $p=0,00$).

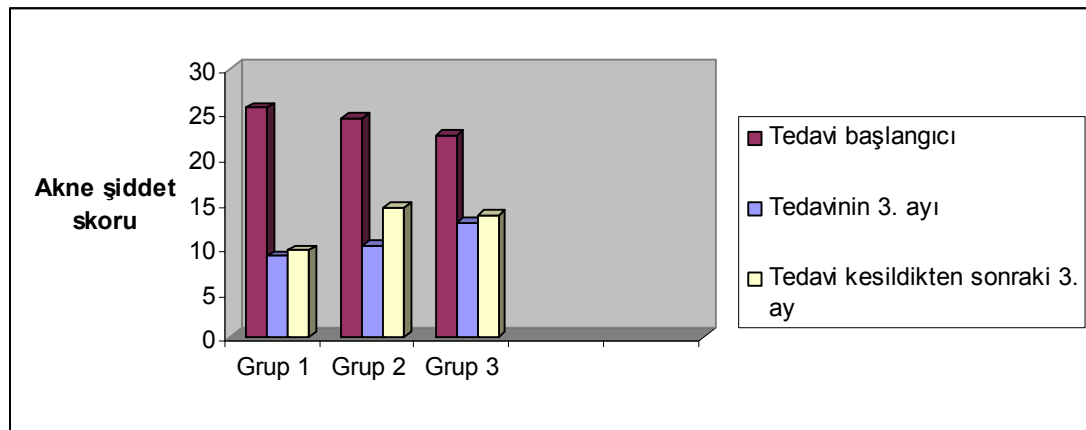
Tedavi kesildikten sonra 3. aydaki akne şiddet skoru 1. grupta $9,7\pm 6,52$, 2. grupta $14,5\pm 8,12$ ve 3. grupta $13,6\pm 6,68$ olarak bulundu. Tedavi kesildikten sonraki 3. ayda akne şiddet skorunda 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (sırasıyla $p=0,024$, $p=0,025$), 2. ile 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,740$).

Tedavinin 3. ayı ve tedavi kesildikten sonraki 3. ayda her grup kendi içinde değerlendirildiğinde akne şiddet skoru yönünden 1. ve 3. grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p=0,441$, $p=0,442$), 2. gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). Tablo 4 ve şekil 1’de her üç grubun tedavi öncesi ve sonrası akne şiddet skorları gösterilmektedir.

Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası akne şiddet skorları

Tedavi öncesi ve sonrası akne şiddet skorları

	Grup 1 n=25	Grup 2 n=24	Grup 3 n=23
Tedavi başlangıcı akne şiddet ortalaması	25,6 ± 5,05	24,5 ± 5,30	22,6 ± 4,79
Tedavinin 3. ayında akne şiddet ortalaması	9,08 ± 5,67	10,2 ± 6,58	12,7 ± 6,85
Tedavi kesildikten sonraki 3. ayda akne şiddet ortalaması	9,7 ± 6,52	14,5 ± 8,12	13,6 ± 6,68



Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası akne şiddet skorları

Ailede Akne Öyküsü ile Akne Şiddet Skoru Arasındaki İlişki

Ailede akne öyküsü olan hastalarda akne şiddet skoru daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman's korelasyon, $p=0,83$).

Hastalık Süresi ile Akne Şiddet Skoru Arasındaki İlişki

Hastalık süresi arttıkça akne şiddet skorunda azalma mevcuttu fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,638$).

Akne Yaşam Kalite Ölçeği

Akne yaşam kalite ölçeği skoru çalışmaya katılan tüm hasta grubunda tedavi öncesinde ortalama $13,9\pm 4,07$ olup, bu değer kadınlarda ortalama $13,8\pm 0,53$ iken erkeklerde $14,1\pm 1,1$ idi. Her iki cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Mann-Whitney U, $p=0,753$).

Eğitim Düzeyi ile Akne Yaşam Kalite Ölçeği Arasındaki İlişki

Hastalarda eğitim düzeyi arttıkça akne yaşam kalite ölçeğinden alınan toplam puanda artış saptandı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,505$).

Akne Şiddet Skoru ile Akne Yaşam Kalite Ölçeği Arasındaki İlişki

Akne şiddet skoru ile akne yaşam kalite ölçeğinden alınan toplam puan arasında pozitif yönde bir ilişki olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Spearman's korelasyon, $p=0,738$).

Akne Süresi ile Akne Yaşam Kalite Ölçeği Arasındaki İlişki

Akne süresi arttıkça akne yaşam kalite ölçeğinden alınan toplam puanın arttığı gözlemlendi. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,348$).

Tedavi ile Akne Yaşam Kalite Ölçeği Arasındaki İlişki

Tedavi öncesinde yaşam kalite ölçeği skoru tüm hasta grubunda ortalama $13,9\pm 4,07$ iken tedavinin 3. ayında bu skorun ortalama $11,7\pm 3,0$ 'e gerilediği gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).

Birinci grupta tedavi öncesinde akne yaşam kalite ölçeği skoru ortalama $13,6\pm 4,20$ iken bu değer tedavinin 3. ayında ortalama $11,3\pm 3,14$ 'e geriledi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$). İkinci grupta tedavi öncesi akne yaşam kalite ölçeği skoru ortalama $15\pm 4,15$ olup bu değer tedavinin 3. ayında ortalama $12\pm 2,94$ 'e geriledi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$). Üçüncü grupta tedavi öncesi akne yaşam kalite ölçeği skoru ortalama $13\pm 3,74$ olup bu değer tedavinin 3. ayında ortalama $11,7\pm 2,98$ 'e geriledi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,00$). Tedavi öncesinde akne yaşam kalite ölçeği skoru 1. ile 2. grup, 1. ile 3. grup ve 2. ile 3. grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (sırasıyla $p=0,214$, $p=0,739$, $p=0,108$). Tedavi sonrasında akne yaşam kalite ölçeği skoru 1. ile 2. grup, 1. ile 3. grup ve 2. ile 3. grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (sırasıyla $p=0,313$, $p=0,360$, $p=0,738$).

Yan Etkiler

Yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde 39 hastada (%54,2) herhangi bir yan etki gözlenmezken 7 hastada (%9,7) bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler (tetrasiklin kullanan 3 hasta, azitromisin kullanan 4 hasta), 2 hastada (%2,8) halsizlik (tetrasiklin kullanan 1 hasta, azitromisin kullanan 1 hasta) 1 hastada (%1,7) tetrasikline bağlı tırnakta renk değişikliği, 22 hastada (%30,6) tretinoine bağlı hafif iritasyon izlendi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

AV, genellikle adölesan dönemde görülen sıklıkla yüzde yerleşen, pilosebase üniten kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. AV'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte sebase bezlerin hiperplazisi ve sebum üretiminde artış, folliküler hiperkeratinizasyon, P acnes varlığı ve bunların birbiriyle ilişkisi sonucu oluşan inflamasyon patogenezde suçlanmaktadır (130-132).

Aknede etyolojik faktörlerin çokluğu çeşitli tedavi şemalarının oluşturulmasına ve akne tedavisi üzerinde yoğun çalışmalara neden olmaktadır (19). Akne etyolojisi multifaktöriyel olduğundan, tedavisinde de birden fazla ilaç, topikal ve/veya sistemik olarak kullanılmıştır (133). Tetrasiklin AV tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan birisidir. Tetrasiklin grubu ilaçlara son yıllarda direnç bildirilmekte ve bu nedenle de alternatif ilaçlar gündeme gelmektedir (19). Azitromisin AV tedavisinde etkili ve alternatif bir ajan olarak bildirilmiştir (76,86,134). Bu ilaçların etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, azitromisinin kullanım dozu konusunda net bir bilgi yoktur. Azitromisin 500 mg/gün 10 günde 3 ardışık gün, ayda 4 ardışık gün, haftada 3 gün gibi farklı dozlarda ve farklı kombinasyonlarda kullanılmıştır. Bu çalışmada azitromisinin iki farklı kullanım şeklinin (azitromisin 500 mg/gün on günde üç ardışık gün, azitromisin 500 mg/gün ayda dört ardışık gün) ve tetrasiklinin %0,05 tretinoin ile kombinasyonunun tedavi etkinliği karşılaştırılmış ve bu ilaçların hastaların yaşam kaliteleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamıza 59'u kadın (%78,7), 16'sı erkek (%21,3) toplam 75 hasta katıldı, 72 hasta çalışmayı tamamladı. AV kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekle birlikte çalışmamızda kadın hasta sayısı daha fazladır. Çalışmamıza benzer şekilde çeşitli çalışmalarda kadın hasta sayısının daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (13,135,136). Bu durumun, kadınların fiziksel görünümüne erkeklerden daha fazla önem vermesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. AV sıklıkla erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (31). Çalışmamızda da erkek hastalarda akne şiddeti daha yüksek olarak bulunmuştur fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir.

AV'nin 11-30 yaş grubunun yaklaşık %80'ini etkileyen bir hastalık olduğu bilinmektedir ve çalışmamızda da hastaların yaşları 12-30 (ortalama 20,37±3,08)

arasında değişmekte olup bu dağılım literatürlere uygunluk göstermektedir (5,21,130,133).

Bazı tetikleyici faktörlerin akneyi arttırdığı bilinmektedir. Literatürde östrojen hormonunun etkisi ile sebace follikülün artmış hidrasyonundan ve düzensiz sebum sekresyonundan dolayı aknenin premenstrüel dönemde artabileceği vurgulanmıştır (16). Çalışmamızda da hastaların %8,3'ü premenstrüel dönemde lezyonlarının arttığını bildirmiştir. Yiyecekler ve stres de akneyi artıran faktörler arasında yer almaktadır (16,20,137). Çalışmamızda %26,4 ile stres akneyi artıran faktörler arasında ilk sırada yer almış ve hastaların %5,6'sı ise bazı yiyeceklerin (çekirdek, kızartma, kuruyemiş, cips gibi) lezyonlarını arttırdığını söylemiştir.

Şiddetli akne hastalarının ailelerinde de genellikle akne öyküsü olduğu bildirilmektedir (31). Çalışmamızda da ailede akne öyküsü olan hastalarda akne şiddeti yüksek olarak bulunmuş ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Akne tedavisinde çok çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Hastalarımız da eritromisin, klindamisin, retinoidler gibi çeşitli topikal tedaviler ve doksisisiklin, tetrasiklin gibi sistemik ilaçlar kullandıklarını ifade ettiler. Tetrasiklin çok eskiden beri değişik dozlarda akne tedavisinde kullanılan bir ajan olup bununla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Tetrasiklin akne tedavisinde değişik dozlarda kullanılmıştır, bazı çalışmalarda tetrasiklin 1 gr/gün dozunda kullanılmış ve etkili olduğu rapor edilmiştir (24,79,80,138-141). Çalışmamızda da tetrasiklin 1 gr/gün dozunda kullanılmıştır. Azitromisin son yıllarda akne tedavisinde çeşitli dozlarda kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda azitromisin 500 mg/gün on günde üç ardışık gün, azitromisin 500 mg/gün ayda dört ardışık gün şeklinde iki farklı şekilde kullanılmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda azitromisin ile tetrasiklin grubu ilaçların kullanımını karşılaştırılmıştır. Kuş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, bir gruba 500 mg/gün azitromisin birinci ay haftada üç gün, ikinci ay haftada iki gün, üçüncü ay haftada bir gün verilmiş, diğer gruba 100 mg/gün doksisisiklin birinci ay günde iki kez, ikinci ve üçüncü ay günde bir kez verilmiş. Bu çalışmada her iki tedavinin etkilerinin benzer olduğu rapor edilmiştir (142). Bizim çalışmamızda da azitromisin her iki kullanım şeklinin ve tetrasiklinin etkilerinin benzer olduğu bulunmuştur.

Parsad ve arkadaşları, 1. gruba 100 mg/gün doksisisiklin, 2. gruba 500 mg/gün azitromisin ayda dört gün ve her iki gruba topikal %0,05 tretinoin krem 12 hafta boyunca vermişler ve azitromisinin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (86). Bizim çalışmamızda ise ayda 4 gün azitromisin kullanımı ile günlük tetrasiklin kullanımının benzer etkide olduğu ve tedaviden sonra 3. aydaki izlemde tetrasiklin grubunda rekürrenslerin olduğu izlenmiştir.

Singhi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bir gruba 500 mg/gün azitromisin 10 günde üç ardışık gün, diğer gruba 100 mg/gün doksisisiklin ve her iki gruba topikal eritromisin üç ay boyunca verilmiş, azitromisin ve topikal eritromisin kombinasyonunun daha etkili olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu vurgulanmıştır (143).

Fernandez 79 akneli olguya tetrasiklin (500 veya 1000 mg/gün), eritromisin (333 mg/gün), minosiklin (50 veya 100 mg/gün), doksisisiklin (100 mg/gün) tedavisi vermiştir. Fernandez, bu ajanları tolere edemeyen hastalara azitromisin (250 mg tek doz haftada 3 kez, 46 hafta süreyle) tedavisi başlamış ve sonuçta azitromisinin inflamatuvar aknede alternatif bir ajan olduğunu vurgulamıştır. Bu çalışmada azitromisin alan grupta 1 hastada vajinit, 3 hastada gastrointestinal semptomlar, tetrasiklin alan grupta 3 hastada vajinit ve 3 hastada gastrointestinal semptomlar olduğu belirtilerek azitromisinin daha az yan etki ile güvenli bir ajan olduğu rapor edilmiştir (84). Kapadia ve arkadaşları tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin ve eritromisin kullanıp rekürrensi olan 35 hastaya 500 mg/gün azitromisin haftada üç kez topikal %0,05 tretinoinle birlikte 12 hafta boyunca vermiştir. Bu çalışmada maksimum etki 12. haftada gözlenmiş ve sadece 4 hastada burun kanaması ve bulantı şeklinde yan etki izlenerek azitromisinin etkili ve güvenli bir ajan olduğu vurgulanmıştır (85). Bizim çalışmamızda da azitromisin alan gruplarda 4 hastada bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler, 1 hastada halsizlik izlenmiş olup 2 hastada diyare nedeniyle tedavi kesilmiştir. Tetrasiklin alan grupta ise 3 hastada bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler, 1 hastada halsizlik, 1 hastada tırnakta renk değişikliği izlenmiş olup 1 hastada karaciğer enzimlerinin yükselmesi sebebiyle tedavi kesilmiştir.

Rafiei ve arkadaşları orta ve şiddetli papülopüstüler AV'li hastaları iki gruba ayırmışlar, birinci gruba azitromisin ilk ay 500 mg/gün haftada üç gün, sonraki iki ay

250 mg/gün ve ikinci gruba tetrasiklin ilk ay 1 gr/gün sonraki iki ay 500 mg/gün vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda azitromisin grubunda iyileşme oranının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (144). Bizim çalışmamızda da azitromisinin her iki kullanım şeklinin ve tetrasiklinin etkilerinin tedavi süresince benzer olduğu ve tedaviden sonra 3. aydaki izlemde 10 günde üç ardışık gün azitromisin alan grupta etkinliğin daha iyi olduğu bulunmuştur.

Azitromisin ve tetrasiklin ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve bu ilaçların akne tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda tetrasiklin ile azitromisinin iki farklı doz şeması karşılaştırılmış ve hafif, orta ve şiddetli AV'li hastalarda tetrasiklinin ve azitromisinin iki farklı dozunun lezyonları iyileştirmede etkili olduğu gözlenmiştir. On günde 3 ardışık gün azitromisin alan grupta tedavi başlangıcında akne şiddet skoru $25,6 \pm 5,05$ iken tedavinin 3. ayında $9,08 \pm 5,67$ 'e gerilemiş ve akne şiddet skoru %65 azalmıştır. Tetrasiklin alan grupta akne şiddet skoru tedavi başlangıcında $24,5 \pm 5,30$ iken tedavinin 3. ayında $10,2 \pm 6,58$ 'e gerilemiş ve akne şiddet skoru %58 azalmıştır. Ayda 4 gün azitromisin alan grupta tedavi başlangıcında akne şiddet skoru $22,6 \pm 4,79$ iken tedavinin 3. ayında $12,7 \pm 6,85$ 'e gerilemiş ve akne şiddet skoru %44 azalmıştır. Her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme birinci aydan itibaren gözlenmiştir.

Aylık tedavi takibinde birinci ile ikinci ay arasında akne şiddet skorundaki değişim ayda 4 gün azitromisin alan grupta farklı bulunmazken, diğer iki grupta 2. aydaki etkinlik 1. aya göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Üç aylık tedavi sonunda her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmış tedaviye alınan yanıt açısından farklılık saptanmamıştır. Tedaviden sonra 3. aydaki izlemde 10 günde 3 ardışık gün azitromisin alan grupta akne şiddet skoru diğer iki gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca tetrasiklin grubunda tedaviden sonra 3. aydaki izlemde tedavinin 3. ayına göre akne şiddet skorunda anlamlı yükselik izlenmiştir. Bu bulgularla tetrasiklin grubunda tedavi kesildikten sonra rekürrens olduğu ortaya konmuştur. Ayda 4 gün azitromisin alan grupta tedaviden sonraki 3. ayda akne şiddet skorunda yükselme izlenmiş ancak tedavinin 3. ayına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. On günde 3 ardışık gün azitromisin alan grupta tedaviden sonra 3. aydaki izlemde akne şiddet skorunun diğer gruplardan daha düşük olduğu göz önüne

alındığında bu tedavi şeklinin etkinlik ve rekürrens açısından daha üstün olduğu söylenebilir.

Yaşam kalitesi üzerine etkisi olduğu bilinen deri hastalıklarından birisi de AV'dir. Aknenin özellikle dış görünümün çok önemli olduğu ve beden imgesinin etkilendiği adölesan dönemde ortaya çıkması, emosyonel stresle şiddetlenebilmesi hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Akne de yüz sıklıkla tutulmaktadır ve yüz görünümü, dış görünüşü ve dolayısıyla beden imgesini oldukça fazla etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda akneli hastaların yaklaşık %30-50'sinde hafif anksiyeteden utanma, sıkılganlık, özgüven azalması, beden imgesinde bozulma, sosyal dışlanma algılanması ve depresyona dek değişen psikiyatrik bulgular gözlemlendiği bildirilmiştir. Okul başarısında düşme, mesleki ve sosyal etkilerden uzaklaşma ve intiharla sonuçlanan olgular da saptanmıştır (7). Akne de yaşam kalitesi ölçümü için hem genel ölçekli hem de akneye özgü testler kullanılmıştır. Değişik ölçeklere dayanan bu çalışmaların sonuçları arasında bir karşılaştırma yapmak güç olsa da çalışmaların çoğunda aknenin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (105). Mallon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 111 akne hastası SF-36 ile değerlendirilmiş ve akne hastalarının yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği, bu etkinin astım, diabet, artrit gibi kronik hastalıklar kadar fazla olduğu rapor edilmiştir (145). Başak ve Ergin'in yaptıkları çalışmada, aknenin büyük oranda kişinin sıkılganlık hissetmesine, ikinci sırada kız/erkek ilişkilerinde zorlanmaya, üçüncü sırada sosyal faaliyetlere katılma isteğinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (135). Kaymak ve arkadaşları ise en çok puan alan dört unsurun sırasıyla başkalarının yanında utanma hissi duyma, diğer insanlarla birlikte bulunmakta zorlanma, partner/arkadaşla ilişki kurmada zorlanma ve akne nedeniyle toplumdan atılmış gibi hissetme olduğunu belirtmişlerdir (7). Çalışmamızda aknenin, birinci sırada başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme, ikinci sırada başkalarıyla sosyalleşmede azalma (partiye, düğüne, dansa gitmek gibi), üçüncü sırada da kendini dışlanmış gibi hissetmeye neden olduğu bulunmuştur.

Akneyle ilgili çalışmaların çoğunda, hekim tarafından değerlendirilen akne şiddetinin yaşam kalitesi ve psikososyal problemler ile uyumlu olmadığı bildirilmiştir. Bunun aksine bazı araştırmacılar ise akne şiddeti ile psikososyal etkilenme arasında korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca birçok çalışmada,

hekimler ile hastalar arasında akne şiddeti farklı şekilde değerlendirilmektedir (108). Öztürkcan ve arkadaşlarının 73 akneli ve 48 kontrol grubunda SF-36 ile yaptıkları çalışmada, yaşam kalitesi skorları ile klinik şiddet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (105). Başak ve Ergin'in çalışmasında, 176 akne hastası akne yaşam kalite ölçeği ve dermatoloji yaşam kalite indeksi ile değerlendirilmiş, hafif ve orta dereceli aknenin yaşam kalitesini anlamlı olarak etkilemediği vurgulanmıştır (135). Kaymak ve arkadaşları da akne yaşam kalite ölçeği kullanarak hafif ve orta dereceli aknenin yaşam kalitesini etkilemediğini saptamışlardır (7). Aktan ve arkadaşları 615 akneli hastada akne şiddeti ile Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeği arasındaki anlamlı ilişki bulamamışlardır (122). Mosam ve arkadaşlarının çalışmasında, GAGS ile 49'unda hafif, 49'unda orta, 8'inde çok şiddetli akne tespit edilen Güney Afrika'lı hastalar, genel sağlık soruları ve dermatolojide yaşam kalite indeksi ile değerlendirilmiş ve akne şiddeti ile psikolojik stres arasında ilişki bulunamamıştır (146). Yazıcı ve arkadaşları tarafından 61 AV'li hasta ve 38 kontrol grubunda akne yaşam kalite ölçeği, dermatolojik yaşam kalite indeksi ve HAD ölçeklerini uygulanmış ve bu ölçeklerin skorları hasta grubunda belirgin oranda yüksek saptanmışken akne şiddeti ile bu ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (11). Bizim çalışmamızda da birçok çalışmayı destekler nitelikte akne şiddeti ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Aknenin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve akne nedeniyle yaşam kalitesindeki bozulma ne kadar fazla ise anksiyete ve depresyon düzeyinin de o kadar fazla olduğu belirtilmektedir (11). Baz ve arkadaşları klinik şiddetine bakılmaksızın farklı dermatozlarda yaşam kalitesi ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada bireylerde şiddeti ne olursa olsun bir dermatozun olmasının dahi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini ve dermatolojik yaşam kalitesinde bozulma ne kadar fazla ise anksiyete ve depresyon riskinin o kadar fazla olduğunu saptamışlardır (147). Ilgen ve arkadaşları, 108 akneli ve 100 sağlıklı kontrol grubuna akne yaşam kalite ölçeği ve dermatoloji yaşam kalite indeksi uygulamışlar ve bireylerin yaşam kalitesinin akne şiddetinden ziyade emosyonel, sosyal, kişisel, iş ve okulla ilgili faktörlerden de etkilendiğini vurgulamışlardır (148). Newton ve arkadaşları 90 akne hastasına tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 12. aylarında

SF-36, dermatoloji yaşam kalite indeksi ve Genel Sağlık Sorularını (GHQ-28) uygulamışlar, tedavi ile yaşam kalitesinin düzelme gösterdiğini ve etkin bir tedavi ile aknenin sebep olduğu işlev kaybının tersine çevrilebileceğini belirtmişlerdir (149). Anderson ve arkadaşları akneli hastalara tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında dermatoloji yaşam kalite indeksini uygulamışlar ve toplam skorda anlamlı azalma olduğunu belirlemişler ve kombine tedavilerin tek başına kullanıma kıyasla yaşam kalite skorunda daha fazla düzelme sağladığını vurgulamışlardır (150). Gupta ve arkadaşları hafif ve orta şiddette aknesi olan 10 hastanın tümünün tedavi sonrasında ruhsal durumlarının düzeldiğini saptamış, hastaların tümü utangaçlıklarının azaldığını, genel görünümlelerinden daha memnun olduklarını, beden algılarının daha olumlu olduğunu bildirmişlerdir (151). Çalışmamızda da akneli hastalarda yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği, tedavi sonrası yaşam kalitesinin düzeldiği ve bu düzelmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Üç grup kendi arasında karşılaştırıldığında tedavi sonrası yaşam kalitesi skorunda anlamlı farklılık izlenmemiş olup bu da ayda dört gün ilaç kullanımı ile her gün ilaç kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisinin olmadığını düşündürmüştür.

Aknenin yaşam kalitesine etkilerinin kadınlar ve erkekler arasında farklılık gösterip göstermediği açık değildir. Kadınların dış görünüşüne daha fazla önem vermeleri nedeniyle daha çok etkilendikleri düşünülmektedir (96). Aktan ve arkadaşları HAD ölçeğini kullanarak yaptıkları çalışmada kadınlarda anksiyete sıklığını daha yüksek bulmuşlardır (122). Akneli erkeklerde yaşam kalitesindeki olumsuz etki ise klinik şiddetin fazla olduğu nodülökistik hastalarda belirgindir (105). Jones-Caballero ve arkadaşlarının Skindex-29 ölçeğini kullanarak yaptıkları çalışmada, kadınlarda akneden etkilenmenin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (152). Çalışmamızda cinsler arasında akne yaşam kalitesi yönünden istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Çok şiddetli akne hastasının olmaması ve erkek hasta sayısının az olması bu sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Aknenin yol açtığı olumsuz psikososyal etkilerin hastaların eğitim düzeyi ile ters orantılı olduğu ve eğitim düzeyi arttıkça etkilenmenin azaldığı da bildirilen diğer bir değişkendir (108). Yarpuz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada eğitim süresi azaldıkça psikolojik belirtilerin arttığı vurgulanmıştır. Bu durumun, eğitim süresinin azlığından kaynaklanan donanımsızlık ile baş etme ve problem çözme becerilerinde

düşüklük nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (1). Bizim alışmamızda eğitim düzeyi arttıka aknenen olumsuz etkilenmenin de arttığı izlenmiş fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Aknenin psikososyal etkilerinin yaş ile farklılık gösterip göstermediği tartışmalıdır. Aknenin en çok ortaya çıktığı adölesan döneminde kişinin hayatında fiziksel, psikolojik ve sosyal birçok değişim ve gelişim hızla gerçekleşir ve bu dönem kişinin benlik saygısını en çok fiziksel görüntüsüyle ilintilendirdiği dönemdir. Bu nedenle psikososyal problemlerin en çok bu yaşlarda ortaya çıktığı ne sürülmektedir. Bir başka görüşe göre ebeveynler ve arkadaşlar tarafından akne adölesan döneme özgü bir hastalık olarak algılanır ve kabul görür. Bu sebeple akneye bağlı psikososyal problemler belirgin olarak daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır (108). Cunliffe bunun sebebini aknenin genç yaşlarda sık görülmesi nedeniyle genç hastalar tarafından daha kolay kabullenilmesine bağlamıştır. Cunliffe ve arkadaşları 1250 hasta içeren çalışmalarında iş bulma, sosyal davranışlar ve vücudundan memnuniyet faktörlerini değerlendirmişler; sonuç olarak her nn de akneli hastalarda bozulduğunu ve özellikle ileri yaş akneli hastaları etkilediğini belirlemişlerdir (153). Yarpuz ve arkadaşları hastaların yaşı kldke psikolojik belirtilerin şiddetlendiğini saptamışlar ve bununda yaş ilerledikçe hastaların dış görünümlerine ilişkin kaygılarının azalmasına ve aknenin getirdiği sorunlarla baş etme becerilerinin artmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (1). Jones-Caballero ve arkadaşları 1878 akneli hastada topikal %4'lk eritromisin tedavisi sonrası Skindex-29 leğini uygulamışlar ve yaşı büyük olan hastalarda etkilenmenin daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (152). Çalışmamızda yaş ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda akne tedavisinde azitromisinin her iki dozu ve tetrasiklin etkili bulunmuş ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitesinde belirgin düzelmeye neden olduğu belirlenmiştir. Aylık takiplerde her 3 grupta da tedaviye alınan yanıt açısından farklılık izlenmemiş ancak 10 günde 3 ardışık gün azitromisin alan grupta tedaviden sonra 3. aydaki izlemde etkinliğin daha yüksek ve rekürrensin daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca hastalar için seçilecek tedavinin lezyon şiddetine ve hastanın hastalığını nasıl algıladığına göre belirlenmesi gerektiği ve

tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yaşam kalite leklerinin kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Akne vulgaris tedavisinde azitromisinin iki farklı dozu ile tetrasiklin etkinliğinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması

En sık görülen deri hastalıklarından biri olan akne vulgaris pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Sebase bezlerin yoğun olduğu bölgelerde komedon, papül, püstül, nodül ve bazen de sikatrislerle karakterizedir. Primer olarak adölesan döneminde görülen bir hastalık olup birbiriyle ilişkili birçok faktörün etkileşimine bağlı multifaktöriyel bir hastalıktır. AV tedavisinde, patogeneizde rolü olduğuna inanılan faktörlere karşı etkili çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Sistemik antibiyotikler akne tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Tetrasiklin akne tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardandır. Tetrasiklin grubu ilaçlara son yıllarda direnç bildirilmekte ve bu nedenle de alternatif ilaçlar gündeme gelmektedir. Azitromisin AV tedavisinde etkili ve alternatif bir ajan olarak bildirilmiştir. Tretinoin noninflamatuvar aknede veya hafif ve orta şiddetteki inflamatuvar aknede monoterapi veya diğer tedavilerle kombine olarak kullanıldığında etkili bir ajandır.

Bu çalışmada tetrasiklin ve azitromisinin iki farklı dozunun tedavi etkinliği ve bu etkinliğin yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması planlandı. Bu amaçla, 75 AV'li hasta çalışmaya alındı, 3 hasta yan etki nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve çalışmayı 72 hasta tamamladı. Çalışmaya katılan hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Birinci gruba azitromisin 500 mg/gün on günde üç ardışık gün, ikinci gruba her gün 1 gr/gün tetrasiklin, üçüncü gruba azitromisin 500 mg/gün ayda dört ardışık gün üç ay boyunca ve üç gruba da topikal tretinoin krem altı ay boyunca verildi. Bu çalışmada, azitromisinin iki farklı dozu ve tetrasiklinin tedavi etkinliği ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitelerine etkisinin araştırılması planlandı.

Akne şiddeti, GAGS kullanılarak, yaşam kalitesi ise akne yaşam kalite ölçeği uygulanarak değerlendirildi. Her üç grupta akne şiddeti tedavinin 3. ayında tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak azaldı (her üç grupta $p=0,00$). Tedavinin 3. ayında her üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak

fark yoktu. Tedavi kesildikten sonraki 3. ayda akne şiddet skorunda 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (sırasıyla $p=0,024$, $p=0,025$), 2. ile 3. grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,740$). Tedavinin 3. ayı ve tedavi kesildikten sonraki 3. ayda her grup kendi içinde değerlendirildiğinde akne şiddet skoru yönünden 1. ve 3. grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p=0,441$, $p=0,442$), 2. gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

Tedavi öncesinde yaşam kalite ölçeği skoru tüm hasta grubunda ortalama $13,9\pm 4,07$ iken tedavinin 3. ayında bu skorun ortalama $11,7\pm 3,0$ 'e gerilediği gözlemlendi. Her üç grupta ilaçların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p=0,00$).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar akne tedavisinde tetrasiklinin ve azitromisin'in her iki dozunun etkili olduğu ve bu tedavilerin hastaların klinik şiddetinin azalmasına paralel olarak yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeye neden olduğu saptandı. Aylık takiplerde her 3 grupta da tedaviye alınan yanıt açısından farklılık olmadığı ancak 10 günde 3 ardışık gün azitromisin alan grupta tedaviden sonra 3. aydaki izlemde etkinliğin daha yüksek olduğu ve rekürrens'in olmadığı görüldü.

Akne vulgariste tedavi seçiminde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yaşam kalite indekslerinin kullanılmasının yerinde olacağı düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, tetrasiklin, azitromisin, yaşam kalitesi, akne yaşam kalite ölçeği

SUMMARY

The comparison of effectiveness of tetracycline and two different doses of azithromycin in acne vulgaris treatment and the investigation of effects of these treatments on life quality of patients

Acne vulgaris one of the most commonly seen skin diseases is a chronic inflammatory disorder of pilosebaceous unit. At regions that are dense for sebaceous glands, it is characterized by comedon, papules, pustules, nodules and sometimes scarring. It is primarily seen at adolescence while it is a multifactorial disease related to the interaction of various factors that are related with each other. In management of AV various drugs that are believed to have effect, against factor that have a role in pathogenesis have been used. Systemic antibiotics have been commonly preferred in acne treatment. Tetracycline is one of the mostly used drug in acne management. At recent years tetracycline resistance have been reported and for that reason alternative drugs have been considered. Azithromycin have been reported to be an effective and alternative agent in AV treatment. Tretinoin is an effective agent when used as a monotherapy or combination therapy in non inflammatory acne or light and mild inflammatory acne.

In this study, it was planned to investigate the treatment effectiveness of tetracycline and two different doses of azithromycin and their effects on life quality. For this aim, 75 AV patient were included in the study, 3 patients were excluded for adverse effects and 72 patients completed the study. Patients that are included in the study were randomised into 3 groups. The first group was given 500 mg/d azithromycin for 3 days in a 10 days period, the second group was given 1 gr/d tetracycline and the third group was given 500 mg/d azithromycin for four days in a month for three months and topical tretinoin cream was given to all three groups for 6 months.

The severity of acne was evaluated by using GAGS. Life quality was evaluated by using acne life quality scala. Acne severity significantly decreased at 3rd month of treatment when compared to the beginning (p value= 0,00 in all 3

group). At the third month of treatment there was no statistically significant difference among three groups. While a statistically significant difference was found between first and second group and between first and third group for acne severity scores at third month after the discontinuation of treatment (p values were $p=0,024$, $p=0,025$ respectively), no statistically significant difference was found between 2nd and 3rd groups ($p=0,740$). When each group was evaluated for acne scores at 3rd month of treatment and at 3rd month of discontinuation of treatment, no statistically significant difference was found at 1st and 3rd groups ($p=0,441$ and $p=0,442$ respectively) while a statistically significant difference was found in 2nd group ($p=0,013$).

While the life quality scale score mean value was $13,9\pm 4,07$ before treatment at the third month of treatment, it was observed that the mean score decreased to $11,7\pm 3,0$. The effect of drugs on life quality was found to be statistically significantly positive in all (three) groups ($p=0,00$).

In our study, it was detected that tetracycline and two different doses of azithromycin are effective in acne management and this treatment results in significant improvement at life qualities in parallel to the decrease in clinical severity of the patients. It was seen that there was no difference among three groups for treatment response while the effectiveness was higher and no recurrence was found the 3rd month after treatment in the group taking azithromycin for 3 days in a 10 days period.

It should be thought that the usage of life quality indexes may be suitable for choosing treatment modalities and evaluating treatment effectiveness in AV.

Key Words: Acne vulgaris, tetracycline, azithromycin, life quality, acne life quality scale.

KAYNAKLAR

1. Yarpuz AY, Saadet ED, Şanlı HE, Özgüven HD. Akne Vulgaris Hastalarında Sosyal Kaygı Düzeyi ve Bunun Klinik Değişkenler İle İlişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi 2008; 9(1):29-37.
2. Tüzün Y, Bahçetepe N. Akne vulgaris etyopatogenezi. Klinik Aktüel Tıp 2007; 12:1-6.
3. Güldü A, Akyol M, Özçelik S, Marufihah M, Polat M. Sivas il merkezindeki ilköğretim okullarında akne vulgaris prevalansı. Türkderm 2002; 36(3):202-5.
4. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. Ther Clin Risk Manag 2007 ;3(4):621-4.
5. Federman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. Am J Manag Care 2000 ;6(1):78-87.
6. Babuna G, Özarmağan G. Akne vulgarisin klinik derecelendirmesi. Klinik Aktüel Tıp 2007; 12:7-14.
7. Kaymak Y, Adışen E, Çelik B, Gürer MA. Hafif Ve Orta Dereceli Akne Vulgarisin Yaşam Kalitesine Etkilerinin Belirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007;17:99-104.
8. Göğüş AK. Aknenin Psikososyal Yönü. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(30):61-4.
9. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol 1998;139(5):846-50.
10. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. Br J Dermatol 1999; 140(2):273-82.
11. Yazici K, Baz K, Yazici AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D et al. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18(4):435-9.
12. Demirçay Z, Şenol A, Seçkin D, Demir F. Akne Vulgarisli Hastalarda Akne Yaşam Kalite Ölçeğinin Türkçe Güvenilirlik Çalışması. Türkderm 2006; 40:94-7.
13. Peker M, Taştan HB, Arca E, Erbil AH, Gür AR. Akne Vulgariste Topikal Eritromisin, Tetrasiklin ve Klindamisin Etkinliği. Türkderm 2004; 38(3): 199-207.
14. 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.
15. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatol 1997; 136:66-70.
16. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5(4):316-23.

17. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne vulgaris--psychosomatic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(12):1027-36.
18. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 1051-81.
19. Ertam İ, Alper S, Ceylan C, Ünal İ, Erboz S. Akne Vulgarisde İsoetretinoin Tedavisi İle Alınan Sonuçlar. *Ege Tıp Dergisi* 2000; 39(3):177-9.
20. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(1):8-9.
21. Van de Kerkhof PC, Kleinpenning MM, de Jong EM, Gerritsen MJ, van Dooren-Greebe RJ, Alkemade HA. . Current and future treatment options for acne. *J Dermatolog Treat* 2006; 17(4):198-204.
22. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004; 3:220-9.
23. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008; 21(2):86-95.
24. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004; 292(6):726-35.
25. Mirshahpanah P, Maibach HI. Models in acnegenesis. *Cutan Ocul Toxicol* 2007; 26(3):195-202.
26. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc*. 2001; 34(1):29-40.
27. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22(5):367-74.
28. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22(5):360-6.
29. Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008; 158(1):201-2
30. 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(3):569-74.
31. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:207-11.
32. Böhm M, Schiller M, Ständer S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002; 118(3):533-9.
33. Dreno B. The Physiopathology of acne. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30):1-4
34. Downie MM, Sanders DA, Maier LM, Stock DM, Kealey T. Peroxisome proliferator-activated receptor and farnesoid X receptor ligands differentially regulate sebaceous differentiation in human sebaceous gland organ cultures in vitro. *Br J Dermatol* 2004; 151(4):766-75.

35. Ganceviciene R, Graziene V, Böhm M, Zouboulis CC. Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. *Dermatol* 2007; 16(7):547-52.
36. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3):200-10.
37. Lovecková Y, Havlíková I. A microbiological approach to acne vulgaris. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2002; 146(2):29-32.
38. Sarıcaoğlu H. Sigaranın Deri Hastalıkları Üzerine Etkileri. *Türkderm* 2003; 38: 248-256.
39. Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(3):439-45.
40. Mills OH Jr, Kligman A. Acne mechanica. *Arch Dermatol*. 1975;111(4):481-483.
41. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2004; 69(9):2123-30.
42. Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ* 2002;31:475-9.
43. Aktaş A. Aknede Klinik Tipler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30):5-6
44. İltter N K. Akne vulgarisin klinik özellikleri. *Klinik Aktüel Tıp* 2007; 12:1-17.
45. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh, Mosby Company 2003; 531-44.
46. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and Acneiform Eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 2008:690-703.
47. Longshore SJ, Hollandsworth K. Acne vulgaris: one treatment does not fit all. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(8):670, 672-4, 677-8.
48. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin*. 10th ed. Saunders Elsevier, 2006:231-250.
49. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. 2. baskı. İstanbul: ARGOS AŞ 2004; 120-131.
50. Katsambas AD, Katoulis AC, Stavropoulos P. Acne neonatorum: a study of 22 cases. *Int J Dermatol* 1999; 38(2):128-30.
51. Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther* 2006; 19(4):202-9.
52. 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(4):434-8.
53. Duman D. Aknede topikal tedavi. *Klinik Aktüel Tıp* 2007; 12:28-32.

54. Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Paediatr Drugs* 2003; 5(5):301-13.
55. Metin A, Çalka Ö. Aknenin güncel topikal tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:41-50.
56. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med*. 2000; 9(2):179-87.
57. Jain S. Topical tretinoin or adapalene in acne vulgaris: an overview. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(4):200-7.
58. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(6):369-81.
59. Taştan B, Koç E. Aknede Sistemik Antibiyotik Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30):22-7.
60. Karaarslan K, Özdemir F. Akne Tedavisinde Topikal Antibiyotikler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30):18-21.
61. Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(7):473-92.
62. Akay N, Brasie R A. Akne Vulgariste Topikal Retinoidler ve Türevleri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30):7-13
63. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting Edge: All-trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function. *J Immunol* 2005;174(5):2467-70.
64. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139:48-56.
65. Lucky A, Jorizzo JL, Rodriguez D, Jones TM, Stewart DM, Tschen EH, Kanof NB, Miller BH, Wilson DC, Loven KH. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2001 Oct;68(4 Suppl):34-40.
66. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(1):13-9.
67. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart T, Swinyer L, Whitmore C, Baker M, Czernilewski J. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1 % and tretinoin gel 0.025 % in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:482-5.
68. Koçak M, Birol A. Akne Tedavisinde Benzol Peroksit ve Diğer Topikal Uygulamalar. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(30):14-17.
69. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(4):293-300.

70. Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(2):79-84
71. Layton AM. review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract* 2006; 60(1):64-72.
72. Berson DS, Shalita AR: The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Dermatol* 1995; 32:31-41
73. Akyol M. Akne vulgariste sistemik tedavi. *Klinik Aktüel Tıp* 2007; 12:33-38
74. Bardazzi F, Savoia F, Parente G, Tabanelli M, Balestri R, Spadola G et al. Azithromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents. *Dermatol Online J* 2007; 13(4):4.
75. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(10):828-41.
76. Tan HH. Antibacterial therapy for acne: a guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(5):307-14.
77. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol*. 2008; 158(2):208-16.
78. Ayer J, Burrows N. Acne: more than skin deep. *Postgrad Med J* 2006; 82(970):500-6.
79. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6504):1231-5.
80. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl* 1984; 43:71-5.
81. Lane P, Williamson DM. Treatment of Acne Vulgaris with Tetracycline Hydrochloride: a Double-blind Trial with 51 Patients. *Br Med J* 1969;2:76-9
82. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998 Jun 20; 351(9119):1871-6.
83. Hubbell CG, Hobbs ER, Rist T, White JW. Efficacy of minocycline compared with tetracycline in treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982;118: 989-92.
84. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39(1):45-50.
85. Kapadia N, Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43(10):766-7.
86. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001 ;28(1):1-4.
87. Antonio JR, Pegas JR, Cestari TF, Do Nascimento LV. Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: Efficacy, tolerability and safety. *J Dermatolog Treat* 2008; 19(4):210-5.

88. Bahadır S, Yaylı S. Akne tedavisinde pratik yaklaşımlar. . Dermatolojide Gelişmeler-6. Ed.Tüzün Y. Has Matbaacılık İstanbul 2006;163-170.
89. Erdem C. Akne Vulgariste Oral İso tretinoin Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(30):36-43
90. Tunalı Ş. Aknede sistemik retinoid Tedavisi. Klinik Aktüel Tıp 2007;12:18-21.
91. Çıkım A H, Seyhan M. Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin etkinliği ve yan etkileri. Türkderm 2008; 42: 51-5.
92. Akay N, Kundakçı N. Akne Vulgariste Kombinasyon Tedavileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(30):28-35
93. Chalker DK, Shalita A, Smith JG Jr, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1983;9(6):933-6
94. Warner GT, Plosker GL. Clindamycin/benzoyl peroxide gel a review of its use in the management of acne. Am J Clin Dermatol 2002;3:349-60.
95. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2006; 54(1):73-81.
96. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. Skinmed 2005;4(3):138-46.
97. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. J Am Acad Dermatol 2003;49(3):218-26.
98. Mills OH Jr, Marples RR, Kligman AM. Oral Therapy With Tetracycline and Topical Therapy With Vitamin A. Arch Dermatol 1972;106(2):200-3.
99. Runnebaum B, Grunwald K, Rabe T. The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 micrograms of norgestimate/35 micrograms of ethinyl estradiol): results of an open, multicenter study of 59,701 women. Am J Obstet Gynecol 1992;166(6):1963-8.
100. Cusan L, Dupont A, Gomez JL. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. Fertil Steril 1994;61(2): 281-7
101. Koçyiğit P. Aknede cerrahi tedavi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:49-54.
102. Başak PY. Sık Görülen Bazı Deri Hastalıklarının Yaşam Kalitesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. T Klin Dermatoloji 2000; 10:171-4.

103. Başaran S, Güzeli R, Sarpeli T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Romatizma* 2005; 20(1):55-63.
104. Üneri Ö, Memik NÇ. Çocuklarda Yaşam Kalitesi Kavramı ve Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Gözden Geçirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2007; 14(1):48-57.
105. Öztürkcan S, Aydemir Ö, İnanır I. Akne Vulgarisli Hastalarda Yaşam Kalitesi. *T Klin J Dermatol* 2002; 12:131-4.
106. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Türkderm* 2003; 37(1): 16-23.
107. Yıldırım M, Akkaya VB, Tenekeci HÖ. Yüzeysel mantar hastalıklarında yaşam kalitesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 11:15-7.
108. Güngör E. Akne ve depresyon. *Klinik Aktüel Tıp* 2007; 12:39-44.
109. Gurel MS, Yanik M, Simsek Z, Kati M, Karaman A. Quality of life instrument for Turkish people with skin diseases. *Int J Dermatol.* 2005; 44(11):933-8.
110. Köse O, Gür AR. Dermatolojide Yaşam Kalitesi ve Ölçümü. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10:270-4.
111. Halioua B, Beumont MG, Lunel F. Quality of life in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39(11):801-6.
112. Arslan Ş, Gökçe-Kutsal Y. Geriatriye yaşam kalitesinin değerlendirimi. *Geriatri* 1999;2(4): 173-8.
113. Beşiroğlu L, Ağargün MY. Obsesif kompulsif bozuklukta sağlık yardımı arama davranışı ile ilişkili etmenler: hastalık ile ilişkili ve genel etmenlerin rolü. *Türk psikiyatri dergisi* 2006; 17:213-22.
114. Bilaç C, Öztürkcan S. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Sağlıkta Birikim* 2006; 1:48-58.
115. Şenol Y, Türkay M. Yaşam Kalitesi Ölçütlerinde Taraf Tutma: Cevap Kayması. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006; 5:382-9.
116. Küçükdeveci A A. Rehabilitasyonda Yaşam Kalitesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51:23-9
117. Finlay AY. Quality of life assessment in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(4):291-6.
118. Hanna S, Sharma J, Klotz J. Acne vulgaris: more than skin deep. *Dermatol Online J* 2003; 9(3):8.
119. Altunay İK, Mercan S. Akne Vulgariste Psikopatolojik Etkiler. *Dermatose* 2005; 4(2): 92-5.
120. Van der Meeren HL, van der Schaar WW, van den Hurk CM. The psychological impact of severe acne. *Cutis* 1985;36(1):84-6.

121. Ünal S, Özcan Y, Özcan H. Akne Vulgarisli Bireylerde Kişilik Özellikleri. Klinik Psikiyatri Dergisi 2000; 3(1):56-60.
122. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. Int J Dermatol. 2000; 39(5):354-7.
123. Aksu AEK, Saraçoğlu ZN, Sabuncu İ. Akne, ekzema ve psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. Osmangazi Tıp Dergisi 2007; 29(3):119-30.
124. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. Dermatol Ther 2006; 19(4):237-40.
125. Garrie SA, Garrie EV. Anxiety and skin diseases. Cutis 1978; 22(2):205-8.
126. Ermertcan AT. Akne ve yaşam kalitesi. Dermatose 2007; 6:91-7.
127. Dreno B, Finlay AY, Nocera T, Verrière F, Taïeb C, Myon E. The Cardiff Acne Disability Index: cultural and linguistic validation in French. Dermatology. 2004; 208(2):104-8.
128. Gupta MA, Johnson AM, Gupta AK. The development of an Acne Quality of Life scale: reliability, validity, and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. Acta Derm Venereol 1998; 78(6):451-6.
129. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol. 1997; 36(6):416-8.
130. Chan JJ, Rohr JB. Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. Australas J Dermatol 2000; 41:69-72.
131. Baysal V, Yıldırım M, Alan H. Akne Vulgarisli Olgularda Kullanılan Çeşitli Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri Dermatol 1998; 8:1-6
132. Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. Clin in Dermatol. 2004; 22:380-4.
133. Çiğ FA, Akyol M, Özçelik S, Bakıcı MZ, Elaldı N. Akne vulgarisli olgulardan izole edilen koagülaz negatif stafilokoklar ve propionobacterium acnes türlerinin antibiyotik direnci. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27: 57– 62.
134. Del Rosso JQ, Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. Dermatol Clin. 2009; 27(1):33-42.
135. Başak PY, Ergin Ş. Akne vulgarisin yaşam kalitesi üzerine etkileri. Türkderm 2000; 34(2):107-9.
136. Kökçam İ, Altınkan M, Bakır S. Akne Vulgaris Tedavisinde Topikal Benzoyl Peroxide İle Clindamycin Phosphate'in Karşılaştırılması. T Klin Dermatoloji 1991; 1:21-30.
137. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol 2003; 139(7):897-900.

138. Khanna N. Treatment of acne vulgaris with oral tetracyclines. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1993; 2007:74-6.
139. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9452):2188-95
140. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(3):246-54
141. Finlay YA. The pathogenesis, disability and management of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1990; 56:349-53.
142. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(3):215-20.
143. Singhi MK, Ghiya BC, Dhabhai RK. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003; 69(4):274-6.
144. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2006; 17(4):217-21
145. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672-6.
146. Mosam A, Vawda NB, Gordhan AH, Nkwanyana N, Aboobaker J. Quality of life issues for South Africans with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1):6-9.
147. Baz K, Yazıcı AE, Kokturk A, Demirseren D, Okyay Y, İkizoğlu G, Kanik A. Increased levels of anxiety and depression correlated with dermatology life quality index scores in dermatology outpatients. *T Klin J* 2004; 14:31-7.
148. Ilgen E, Derya A. There is no correlation between acne severity and AQOLS/DLQI scores. *J Dermatol* 2005; 32(9):705-10.
149. Newton JN, Mallon E, Klassen A, Ryan TJ, Finlay AY. The effectiveness of acne treatment: an assessment by patients of the outcome of therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137(4):563-7.
150. Anderson R, Rajagopalan R. Responsiveness of the Dermatology-specific Quality of Life (DSQL) instrument to treatment for acne vulgaris in a placebo-controlled clinical trial. *Qual Life Res* 1998; 7(8):723-34.
151. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN, Voorhees JJ. Psychiatric aspects of the treatment of mild to moderate facial acne. Some preliminary observations. *Int J Dermatol*. 1990;29(10):719-21.

152. Jones-Caballero M, Chren MM, Soler B, Pedrosa E, Peñas PF. Quality of life in mild to moderate acne: relationship to clinical severity and factors influencing change with treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(2):219-26.
153. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *BR J Dermatol* 1986;115:386.