

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE TOPIKAL
KLİNDAMİSİN VE %5 BENZOİL PEROKSİT
KOMBİNASYONU JEL İLE NADİFLOKSASİN KREM
VE %5 BENZOİL PEROKSİT JEL
KOMBİNASYONUNUN TEDAVİDEKİ
ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ashhan KIRKAĞAÇ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU

ESKİŞEHİR

2011

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE TOPIKAL
KLİNDAMİSİN VE %5 BENZOİL PEROKSİT
KOMBİNASYONU JEL İLE NADİFLOKSASİN KREM
VE %5 BENZOİL PEROKSİT JEL
KOMBİNASYONUNUN TEDAVİDEKİ
ETKİNLİĞİNİN VE GÜVENİLİRLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ashhan KIRKAĞAÇ

**Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Aslıhan KIRKAĞAÇ'a ait "Akne vulgaris tedavisinde topikal klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel ile nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel kombinasyonunun tedavideki etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30.03.2011

Jüri Başkanı	Prof. Dr. İlham SABUNCU Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. A. Esra KOKU AKSU Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 31.03.2011
Tarih ve 11/02 Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr İlham SABUNCU'ya, tez danışmanım olan Sayın Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayőe Esra KOKU AKSU'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Kırkağaç A. Akne vulgaris tedavisinde topikal klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel ile nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel kombinasyonunun tedavideki etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2011. Akne vulgaris pilosebase ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sık rastlanır. Genellikle yüzde yerleşerek kişilerde psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalar yaratabilir. Bu nedenle tedavisi büyük önem taşır. Topikal antibiyotikler hafif-orta şiddetli, skar oluşturmeyen papül ve püstüllerin ön planda olduğu inflamatuvar akne kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, aknenin klinik şiddetinin yanısıra, yaşam kalitesi ölçeklerinin de kullanılması uygun olacaktır. Bu çalışmada hafif ve orta şiddetli akne vulgarisi olan 80 hasta, yaş, cinsiyet ve akne dereceleri açısından farklılık olmayan 40'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci grupta hastalar topikal klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisini günde 2 kez, ikinci grupta hastalar nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel kombinasyonu tedavisini günde 2 kez olmak üzere 12 hafta süreyle kullandı. 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonların sayısı kaydedildi, oluşan yan etkiler değerlendirildi. İyileşme hasta ve doktor için ayrı olmak üzere tedavi sonunda değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların yaşam kalitesi Skindeks 29 ile değerlendirildi. Her iki grupta da tedavinin, hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlara ileri düzeyde etkili olduğu, yan etkiler açısından hastalar tarafından iyi tolere edildiği, yaşam kalitesine etkisi açısından tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düzelme olduğu gözlemlendi. İki tedavi yöntemi arasında etkinlik, yan etki ve yaşam kalitesinin düzelmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, klindamisin, nadifloksasin, Skindeks 29

ABSTRACT

Kirkagac, A. Therapeutic evaluation of the safety and efficacy of combination gel of topical clindamycin and 5% benzoyl peroxide and combination of nadifloxacin cream and 5% benzoyl peroxide gel in the treatment of acne vulgaris. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2011. Acne vulgaris is a multifactorial chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Acne vulgaris is a very common disease. Effective treatment of acne is important because usually located on the face, it may cause serious psychological and social concern. Topical antibiotics are used for inflammatory acne especially when papules and pustules are dominant. It is appropriate to evaluate also the quality of life scales along with acne severity in order to determine treatment choice and response in acne patients. In this study, 80 patients with mild-moderate acne vulgaris were divided in two groups of 40 people that had no difference in terms of age, gender and acne severity. The combination of topical clindamycin and 5% benzoyl peroxide gel twice a day was given to group 1 for 12 weeks. The combination of nadifloxacin cream and 5% benzoyl peroxide gel twice a day was given to group 2 for 12 weeks. The number of the inflammatory and noninflammatory lesions were recorded at baseline and on weeks 2, 4, 8, 12 and side effects were recorded and evaluated. Global improvement was evaluated separately by patients and doctor after the treatment. Before and after the treatment, the quality of life of the patients were evaluated with Turkish Skindex-29. Both treatment group regimens were significantly effective on inflammatory and noninflammatory lesions and were well tolerated by patients in terms of side effects. It was also observed that there was statistically high-significant recovery after treatment in terms of clinical severity and quality of life. There was not any statistically significant difference between two treatment methods in terms of effectiveness, side effect and quality of life.

Key Words : Acne vulgaris, Clindamycin, Nadifloxacin, Skindex-29

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyopatogenez	3
2.3.1. Sebum Üretiminde Artış	3
2.3.1. Foliküler Hiperkeratoz	3
2.3.3. Mikrobiyal Kolonizasyon	4
2.3.4. İnflamasyon	4
2.4. Akneyi Etkileyen Diğer Faktörler	4
2.4.1. Diyet	5
2.4.2. Premenstrüel Alevlenme	5
2.4.3. Hiperhidroz	5
2.4.4. Stres	5
2.4.5. Folikül Reaktivitesi	5
2.4.6. Sigara	5
2.4.7. Ultraviyole Radyasyon	6
2.4.8. Genetik Yapı	6
2.5. Klinik	6
2.6. Diğer Akne Tipleri	7
2.6.1. Akne Konglobata	7

	Sayfa
2.6.2. Akne Fulminans	7
2.6.3. Neonatal ve İnfantil Akne	7
2.6.4. Kontakt Akne	8
2.6.5. Akne Ekskoriye	8
2.6.6. İlaç Aknesi	8
2.7. Ayırıcı Tanı	8
2.8. Laboratuvar Bulguları	9
2.9. Histopatoloji	9
2.10. Tedavi	10
2.10.1. Topikal Tedaviler	10
2.10.2. Sistemik Tedaviler	15
2.10.3. Diğer Tedaviler	17
2.11. Akne Vulgarisinde Yaşam Kalitesi ve Skindeks 29	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	22
4.1. Hastaların Özellikleri	22
4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları	24
4.3. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	31
4.4. Skindeks 29'un Değerlendirilmesi	44
5. TARTIŞMA	51
5.1. Hastaların Özellikleri	51
5.2. Klinik Değerlendirme	53
5.3. Yan Etkiler	59
5.4. Yaşam Kalitesi ve Skindeks 29	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark	Arkadaşları
AV	Akne Vulgaris
BPO	Benzoil Peroksit
DHEAS	Dihidroepiandrostenodion Sülfat
EMEA	Avrupa İlaç Ajansı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
Grup I	Klindamisin ve %5 Benzoil Peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan hastalar
Grup II	Nadifloksasin krem ve %5 Benzoil Peroksit jel tedavisi alan hastalar
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IL	İnterlökin
LH	Lüteinizan Hormon
PABA	Paraaminobenzoik asit
P. acnes	Propionibacterium acnes

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Grup I'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları	26
4.2. Grup II'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları	27
4.3. Hastalar tarafından yapılan global değerlendirme sonuçları	30
4.4. Araştırmacı doktor tarafından yapılan değerlendirme sonuçları	31
4.5. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen eritemin sıklığı	32
4.6. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen kuruluk sıklığı	34
4.7. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen soyulma sıklığı	36
4.8. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen yanma sıklığı	38
4.9. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen kaşıntı sıklığı	40
4.10. Grup I'de kontrollerde görülen tüm yan etkilerin sıklığı	42
4.11. Grup II'de kontrollerde görülen tüm yan etkilerin sıklığı	42

TABLOLAR

		Sayfa
4.1.	Tedavi gruplarına göre cinsiyet, yaş grubu ve daha önce tedavi almış olma durumunun dağılımı	23
4.2.	Tedavi gruplarına göre yaş, başlangıç yaşı ve hastalık sürelerinin dağılımı	23
4.3.	Tedavi gruplarının başlangıçtaki akne şiddetleri	24
4.4.	Her iki gruba göre tedavi öncesi lezyon sayısı ortancaları	25
4.5.	Grup I’de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları ve başlangıca göre azalma oranları	26
4.6.	Grup II’de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları ve başlangıca göre azalma oranları	27
4.7.	Her iki gruba göre tedavi sonrası lezyon sayıları ortancaları	29
4.8.	Tedavi süresinin sonunda tedavi gruplarında araştırmacı doktorun ve olguların global değerlendirme sonuçları	30
4.9.	Kontrollerde eritem görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı	32
4.10.	Kontrollerde kuruluk görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı	34
4.11.	Kontrollerde soyulma görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı	36
4.12.	Kontrollerde yanma görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı	38
4.13.	Kontrollerde kaşıntı görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı	40
4.14.	Kontrollerde görülen her bir toplam yan etki ve tedavi gruplarına göre dağılımı	41
4.15.	Tedavi öncesi Skindeks 29’dan alınan skorların cins ve yaş grubuna göre dağılımı	45
4.16.	Her iki grup için tedavi öncesi Skindeks 29 skala skor ortalamalarının karşılaştırılması	46

	Sayfa
4.17. Tedavi öncesinde hastaların semptom skalasının % dağılımı	47
4.18. Tedavi öncesinde hastaların fonksiyon skalasının % dağılımı	47
4.19. Tedavi öncesinde hastaların emosyon skalasının % dağılımı	48
4.20. Skindeks 29 skalaları skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre dağılımı	49
4.21. Grup I için Skindeks 29 skala skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre dağılımı	49
4.22. Grup II için Skindeks 29 skala skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre dağılımı	50
4.23. Her iki grup için tedavi sonrası Skindeks 29 skala skor ortalamalarının karşılaştırılması	51

1. GİRİŞ

Akne vulgaris (AV); pilosebace ünitenin multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Sık rastlanması, genellikle yüzde yerleşerek kişilerde psikolojik ve sosyal açıdan ciddi kısıtlamalar yaratabilmesi nedeniyle aknenin tedavisi oldukça önemlidir.

AV lezyonlarının patogeneğinde rol alan başlıca dört faktör; sebace glandlardan artmış sebum üretimi, *Propionibacterium acnes*'in (*P. acnes*) foliküler kolonizasyonu, keratinizasyon sürecindeki değişiklik ve inflamatuvar mediatörlerin salınımıdır(1).

Kullanılan tedaviler bu faktörleri etkilemeye yönelik olmalıdır(2). AV'te uygulanacak tedavi hastalığın şiddetine, süresine, akne lezyonlarının tipine, mevcut veya daha önce uygulanan tedavilere olan yanıtı, skar ve postinflamatuvar pigmentasyon eğilimine ve hastanın psikolojik durumuna göre değişmektedir(3). Hafif ve orta dereceli AV'te ilk tercih, topikal tedavidir. Şiddetli formlarda ise sistemik tedavi ön plandadır(4).

Topikal antibiyotikler hafif-orta şiddetli, skar oluşturmeyen papül ve püstüllerin ön planda olduğu inflamatuvar AV tedavisinde yerlerini korumaktadırlar(5).

Klindamisin, özellikle hafif ve orta şiddetli inflamatuvar akne de etkili, en sık kullanılan topikal antibiyotiklerden birisidir(5,6,7).

Son 30 yıl içerisinde yapılan çeşitli çalışmalarda akne tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı bakteri direncinin arttığı gösterilmiştir(8,9,10). Bu durumu engellemek amacı ile antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra sebostatik ve komedolitik özellikleri de olan benzoil peroksit (BPO) ile antibiyotiklerin bir arada kullanımı önerilmektedir(11,12,13). Yapılan çalışmalar ile bu şekilde etkinliğin arttığı ve *P. acnes* direncinin azaldığı gösterilmiştir(12,14). Bu sonuçların ışığında klindamisin ile BPO'nin bir arada bulunduğu lokal preparatlar geliştirilmiştir(15,16).

Nadifloksasin, aerob Gram (+), Gram (-) ve *P. acnes* dahil olmak üzere anaerob bakterilere karşı bakterisidal etkinlik gösteren geniş spektrumlu sentetik bir florokinolondur(17). İlk kez 1993 yılında, Japonya'da AV lokal tedavisinde kullanılmaya başlanan nadifloksasin, ülkemizde 2007 yılında aynı endikasyon ile ruhsat alan ve bu alanda kullanıma giren yeni bir antibiyotiktir. Henüz BPO ile

birarada bulunan bir preparatı yoktur. AV tedavisinde etkinlik ve yan etki çalışmaları sınırlı sayıdadır.

Bu çalışmada; hafif ve orta şiddetli AV hastalarında klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel ile nadifloksasin krem ve %5 BPO jel kombinasyonunun tedavideki etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması, ayrıca AV ve tedavisinin yaşam kalitesine olan etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

AV, göreceli olarak tüm bireyleri hayatlarında en az bir kez etkilemekle beraber özellikle ergenlik döneminde görülür. Özellikle yüz, göğüs, sırt ve omuzlarda lokalize olur. Komedon, papül, püstül, nodül ve skar gibi lezyonlarla karakterizedir. Kendi kendini sınırlama özelliği olmakla birlikte, genellikle kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır(7,18,19).

2.2. Epidemiyoloji

Yaşları 12-25 arasında değişen kişilerin % 85'i etkilenir(20). Erkek hastaların %1'inde ve kadın hastaların %5'inde akne lezyonları 40 yaş civarında görülebilir(21). Her iki cins eşit sıklıkla tutulur ancak erkeklerde akne daha şiddetli seyredir(19).

2.3. Etyopatogenez

AV lezyonlarının patogenezinde rol alan ve kendi aralarında etkileşim halinde olan başlıca dört faktör; sebace glandlardan artmış sebum üretimi, keratinizasyon sürecindeki değişiklik, *P. acnes*'in foliküler kolonizasyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımıdır(1).

2.3.1. Sebum Üretiminde Artış

Akne, genel olarak vücudun en büyük ve en fazla miktarda sebace bezlerinin bulunduğu yüz ve daha az sıklıkta göğüs, sırtta ve omuzlarda yerleşir(7).

Akneli hastalarda sebace foliküllerin genişliği, sebace bezlerdeki lobüllerin sayısı ve sebum üretimi artmıştır(18).

Sebositlerde sebum üretimi androjenler ile düzenlenir(22). Androjenler sebace bezlerin büyüklüğünü artırır ve sebum üretimini uyarırlar. Bunun yanında sebace bez kanalında ve akroinfundibulumda keratinosit proliferasyonunu stimüle ederler. Akne adrenal bezin bir testosteron öncüsü olan dihidroepiandrosteron sülfatı çok miktarda salgıladığı adrenarş sırasında oluşmaya başlar(20).

2.3.2. Foliküler Hiperkeratoz

Akneli hastalarda foliküler epiteldeki keratinizasyon bozukluğu en erken görülen değişikliktir. Duktuslarda artan korneosit üretimi ve bu hücrelerin anormal

yapışkanlığı sonucu hiperkeratoz gelişir. Histolojik olarak mikrokomedonlar, klinik olarak açık ve kapalı komedonlar oluşur(19,21).

Foliküler hiperkeratozun nasıl başladığı tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli faktörler üzerinde durulmaktadır. Bunlar; sebumun lipid yapısında oluşan değişiklikler, bakteriyel metabolitler ve inflamatuvar mediatörlerdir(22).

Akneli hastaların sebumlarındaki rölatif linoleik asit eksikliği epitel farklılaşmasını engellemekte ve hiperkornifikasyona yol açmaktadır(23). Ayrıca bozulmuş keratinizasyon folikül kanalının geçirgenliğini artırır, bu ise *P. acnes* ve inflamatuvar mediatörlerin geçişini kolaylaştırır(19).

2.3.3. Mikrobiyal Kolonizasyon

P. acnes normal deri florasında bulunan Gram (+), anaerobik, pleomorfik bir difteroiddir(7,22,24,25). *P. acnes* aknenin sebebi değildir, infeksiyöz olmamakla birlikte akne patogenezinde inflamatuvar süreci başlatan en önemli etkidir. Derideki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti arasında korelasyon yoktur. Folikül kanalında kolonize olan *P. acnes*'in burada nasıl çoğaldığı hakkında yeterli bilgi yoktur. Bilinen, bu hareketsiz bakterinin folikülde kolonizasyonu ile inflamasyonun başlamasıdır(18).

2.3.4. İnflamasyon

Aknede inflamasyonu başlatan faktörler kesin olarak tanımlanmamıştır(21).

Akne lezyonları genellikle mikrokomedon halinde başlar. Komedojenenezisin başlaması sebum içeriğinin değişmesi ve muhtemelen linoleik asit miktarının artmasına bağlanmaktadır. Folikül duvarına önce CD 4 lenfositler, sonra nötrofiller gelir. Kanalın rüptüre olmasıyla lipidler, korneositler ve bakteriler dermise ekstravaze olur. İnterlökin 1(IL-1), IL-8, IL-12 ve tümör nekrozis faktör α gibi sitokinler inflamasyonda tetikleyici rol oynarlar(18,25). Sonuçta papül, püstül veya inflamasyonun şiddetine bağlı nodül oluşur(21).

2.4. Akneyi Etkileyen Diğer Faktörler

2.4.1. Diyet

Diyet ve akne arasında kesin bir neden sonuç ilişkisi kurulmamış olsa da yüksek glisemik indekse sahip batı tipi diyetle beslenen kişilerde insülin direnci ve

insülin benzeri büyüme faktörünün etkisiyle akneye yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca süt alımı ile akne arasında zayıf bir ilişki tanımlanmıştır. Omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar, çinko, A vitamini ve diyet lifi rolleri araştırılmasına ihtiyaç vardır(26).

2.4.2. Premenstrüel Alevlenme

AV'li kadınların yaklaşık %70'inde görülen premenstrüel alevlenmenin pilosebase epitelindeki hidrasyonun artması sonucu folikülün tıkanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu dönemde sebum üretiminde artış olmadığı gösterilmiştir(21).

2.4.3. Hiperhidroz

Hiperhidroz hastaların %15'inde aknenin alevlenmesine neden olur. Foliküler kanalın hidrasyonunun sebep olduğu düşünülmektedir(21).

2.4.4. Stres

Aknesi olan hastalarda genellikle psikolojik stres vardır yada stres, AV'i şiddetlendirebilir. Stres sırasında üretilen substan-P, glukokortikoidler ve adrenal androjenler aknede sebum üretiminin ve inflamasyonun artmasına neden olur(20).

2.4.5. Folikül Reaktivitesi

Akne hastalarında fizyolojik ve dışsal uyaranlara karşı nedeni bilinmeyen foliküler reaktivite artışı vardır. Siklik hidrokarbon yapılı halojenler, vazelin, katran ürünleri, bazı kozmetik ürünler ve klor gibi komedojenik ajanlar akne hastalarında daha çok probleme neden olmaktadır. Ayrıca kortikosteroidler, izoniazid ve potasyum iyodür gibi ajanlarda akne hastalarında püstüler foliküler cevaba neden olurlar(19).

2.4.6. Sigara

Klinik deneyimler sigara içme ile akne arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir(27). Wolf ve arkadaşları (ark.) ulusal istatistiksel verilerine göre sigara içenlerde aknenin daha az görüldüğünü ileri sürmüşlerdir(28). Mills ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da aknenin sigara içenlerde beklenenden az olduğu bulunmuş, bu etki nikotinin antiinflamatuvar etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır(29). Diğer taraftan toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir araştırmada akne sıklığı,

aktif sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur; ayrıca akne sıklığı ve şiddeti ile günlük içilen sigara sayısı arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiştir(21,27).

2.4.7. Ultraviyole Radyasyon

Hastalar ve hekimler, güneş ışığının çoğu kez akneye iyi geldiğini iddia etseler de bunun bilimsel bir dayanağı yoktur. Hatta ultraviyole ışınları sebumun komedojenik etkisini arttırmaktadır(21).

2.4.8. Genetik Yapı

Genetik faktörlerin akne gelişimi üzerinde önemli rolünün olduğu bildirilmiştir(30). Ancak kesin patern saptanamadığından multifaktöryel kalıtım olduğu düşünülmektedir(19).

2.5. Klinik

AV esas olarak yüze, daha az sırt, göğüs ve omuzlara yerleşir(25). Genç erkeklerde lezyonlar esas olarak yüzde görülürken ilerleyen yaşlarda sırt bölgesi de belirgin olarak etkilenir. Sebore sık görülen bir özelliktir(21).

AV lezyonları polimorfizm gösterir(25). İnflamatuvar olmayan kapalı ve açık komedonlar, değişen şiddetlerde inflamatuvar papül, püstül, nodül, abse, drene sinüsler ve tüm bunların sonrasında gelişebilen skar şeklinde lezyonlar mevcuttur(19,21,25). Skarlarda kollajen artışı (hipertrofik skar ve keloid), kollajen azalması (ice-pick, atrofik maküller, perifoliküler elastolizis) görülebilir. Skarların nadir bir komplikasyonu da kalsifikasyondur(21).

Geçmişte yanlış olarak büyük nodüller “kist” ve bunlarla seyreden inflamatuvar akne şiddetini belirtmek için “nodülökistik akne” diye adlandırılmıştır; bugün bunun yerine “nodüler akne” tabiri daha çok tercih edilmektedir(21).

Klinik olarak AV şiddetinin tanımlanmasında 25 farklı metod geliştirilmiştir(31). Bunlar derecelendirme ve lezyonların sayılması olarak ayrılmıştır. Bazı derecelendirme yöntemlerinde fotoğrafa dayalı referans ölçekleri kullanılmıştır. Tüm akne lezyonlarının gözle görülememesi nedeniyle fotoğraflamanın lezyonların ayırımını net olarak yapamadığı görüşü hakimdir. Akne derecelendirmesinde, baskın olan lezyonun gözlenmesi, inflamasyon olup olmaması ve etkilenen alan genişliğinin tahmini gibi özelliklere dikkat edilmesi gereklidir(32).

1956 yılında Pillsbury ve ark. tarafından oluşturulan ve ilk belgelenmiş derecelendirme sistemlerinden biri olarak bilinen derecelendirme sistemi, AV'i tutulum yaygınlığı, baskın olan lezyon, lezyon tip ve sayısının genel tahminine göre sınıflandıran yöntemdir(32,33).

Pillsbury derecelendirme sistemi(32):

Grade 1: Yüzde sınırlı olan komedonlar ve arasına küçük papüller.

Grade 2: Yüzde sınırlı olan komedonlar, ara sıra küçük papül ve püstüller.

Grade 3: Yüzde sınırlı olan çok sayıda komedonlar, çok yaygın küçük papül ve püstüller ile az sayıda nodüller.

Grade 4: Yüz ve gövdede çok sayıda komedonlar ve ağırlı, geniş, derin nodüler lezyonlar.

2.6. Diğer Akne Tipleri

2.6.1. Akne Konglobata

Nodüler aknenin şiddetli bir formu olup, genç erkeklerde daha sık görülür. Komedonlar, papüller, püstüller, nodüller, abseler, drene olan sinüsler ve skarların birlikte olduğu tablodur(21,25).

2.6.2. Akne Fulminans

Akut febril ülseratif akne olarak da bilinen, şiddetli nodüler akneye ateş, titreme, halsizlik, kilo kaybı, poliartralji, artrit, myalji ve myopati gibi sistemik semptomlar ile sedimentasyon yüksekliği, proteinüri ve lökositozun eşlik ettiği bir tablodur. Sırt ve gövdede ani başlayan, inflamatuvar, yaygın, hassas lezyonlar hızlıca ülserleşir. Yüz genelde korunmuştur. Erkeklerde daha sık görülür(25,34-36).

2.6.3. Neonatal ve İnfantil Akne

Neonatal akne, sağlıklı yenidoğanların % 20'sinden fazlasında 2. hafta ile 3. ay arasında görülür. Özellikle yanak ve burun sırtında küçük inflame papül ve püstüller tipiktir(21,25). Maternal ve hiperaktif neonatal adrenal bez kaynaklı androjenlerin sebace bezleri uyarmasının etyolojide rolü olduğu düşünülmektedir(19). *Malassezia sympodialis*'in etken, ketokonazol kremin tedavi edici ajan olarak gösterildiği çalışmalar vardır(21,25).

İnfanıl akne, 3-6 ayda başlayıp 1-2 yaş civarında geriler. Papül, püstül, nodül ve skarlar görülebilir(25). İnfantil adrenal bezden veya gonadlardan salınan yüksek androjen seviyelerinin yol açtığı ileri sürülmektedir(19,25).

2.6.4. Kontakt Akne

Yapısında bitkisel, hayvani veya madeni yağlar içeren maddelerle temas, akneye yatkın kişilerde komedon oluşumunu başlatabilir. Pomad aknesi ve kozmetik aknesi bu mekanizma ile oluşan kontakt akne şekilleridir. Mesleki akne, petrol, madeni yağ ve katran gibi endüstriyel maddelerin yüz ve gövdede akneiform erüpsiyonlara neden olduğu bir kontakt akne tipidir. Klor aknesi, mesleki bir aknedir ve toksik klorlu hidrokarbonlara maruz kalma sonucu oluşur(25,34,35).

2.6.5. Akne Ekskoriye

Bazen hafif akneye şiddetli ekskoriyasyonlar eşlik edebilir. Genç kadınlarda daha fazla görülen bu tipte lezyonlar sıkılarak ya da koparılarak oluşturulan ekskoriyasyonlardır. Tedavisi oldukça zordur ve bazen psikoterapiye ihtiyaç duyulur(19,25).

2.6.6. İlaç Aknesi

Pek çok ilaç akneiform lezyonlara neden olabilir. Bunlar kortikosteroidler, hidantoin, lityum, oral kontraseptifler, androjenler, izoniazid, etambutol, rifampisin, tetrasiklinler, disülfiram, barbitüratlar, siklosporin, halotan, vitamin B2, B6, B12, halojenler (bromür, iyodür, halothan), psoralen+UVA ve epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleridir(19,25).

2.7. Ayırıcı Tanı

Akne vulgarisin ayırıcı tanısı, lezyonların tipi göz önüne alınarak yapılır (25).

Kapalı komedon ön planda ise milia, sebace hiperplazi, osteoma kutis, trikoepitelioma, trikodiskoma, fibrofoliküloma, erüptif vellüs kıl kisti, kolloid milyum ve daha nadir olarak da klor akne, kontakt akne ve sistemik ilaçlara bağlı akne ile ayırıcı tanıya girer(25).

Açık komedon ön planda ise ayırıcı tanıda Favre-Racouchot hastalığı, nevus komedonikus ve daha nadir olarak klor akne, kontakt akne ve sistemik ilaçlara bağlı akne akla gelmelidir(25).

İnflamatuvar lezyonlar ön planda ise akne rozasea, perioral dermatit, sakalın psödofolikülit, akne keloidalis, keratozis pilaris, akne ekskoriye, lupus miliyaris disseminatus fasiei ve daha nadir olarak da sistemik ilaçlara bağlı akne, stafilokoklara bağlı akne, Gram (-) folikülit, eozinofilik folikülit, fronkül ve karbonkül düşünülmelidir(25).

2.8. Laboratuvar Bulguları

Akne vulgariste laboratuvar bulguları, hiperandrojenizmi düşündüren olgular ve şiddetli akne formları dışında, önemli değildir(25).

Şiddetli ve tedaviye dirençli, özellikle ileri yaşta ortaya çıkan kadın hastalarda adrenal ve/veya over kaynaklı bozukluklar açısından menstrüel düzensizliğin ve hirsutismusun araştırılması, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), total testosteron, serbest testosteron düzeyleri ve lüteinizan hormon (LH)/ folikül uyarıcı hormon (FSH) oranının değerlendirilmesi gereklidir(25,34).

İnflamatuvar lezyonların belirgin olduğu olgularda bazen lökositoz, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, proteinüri, dolaşan immün kompleksler ve anemi görülür(19). Anaerobik kültür yapıldığında sıklıkla *P. acnes*, daha az olarak da koagülaz (-) stafilokoklar izole edilmektedir(37).

2.9. Histopatoloji

Sebase folikülden gelişen aknenin primer lezyonu komedondur. Komedon gelişimi folikül orta kısmından başlar, keratinöz materyalin birikmesi ile folikül duvarı incilir. Giderek daha fazla keratinöz materyalin birikmesi sonucu folikül duvarında incelme artar ve dilatasyon gerçekleşir. Aynı zamanda da sebase bezlerde atrofi başlar ve kötü differansiye epitelyal hücreler yerleşir. Olgunlaşmış komedonda ince bir duvar, az sayıda hücre vardır. Folikül duvarında tam bir parçalanma gerçekleşirse komedonun tüm içeriği dermise geçer. Bu reaksiyon şiddetlidir ve dev hücreler sıklıkla gözlenir. İnflamatuvar infiltratta Gram (+) difteroid olan *P. acnes* serbest olarak veya polimorfonükleer lökositler içinde saptanabilir. İnflamasyon şiddeti ve bölgesine bağlı olarak parçalanmış lezyonlar püstül veya nodül şeklinde görülebilirler. Derinin kendini onarabilme özelliği nedeniyle inflamatuvar reaksiyon, epidermis veya deri eki yapılarının dış tarafından bir kapsülle çevrelenir. Eğer bu kapsül tam olarak oluşturulabilirse inflamatuvar infiltrat folikülde sınırlandırılır. Kapsül tam oluşturulamazsa parçalanma olur ve akne skarları gelişebilir.

Lipid boyaları ile keratinin lipid içeriği gösterilebilir. Enine kesitlerde, keratinöz materyalin kıl gibi yapıların çevresinde lamellar halkalar şeklinde bulunduğu görülür. Açık komedonlarda foliküler orifisler genişken, kapalı komedonlarda dardır(25,34,38).

2.10. Tedavi

AV'de tedavinin amacı hastalığın şiddetini ve süresini azaltarak, bu süreci en az fiziksel ve psikolojik hasarla atlattır(19). Tedavi seçiminde; aknenin süresi, lezyonların şiddeti ve tipi, hastalığın psikolojik etkisi, skarlaşmaya yatkınlık, deri tipi, daha önceki tedavilere verilen yanıt gibi faktörler önem taşımaktadır(2,3,13,21,39). Akne tedavisinin etkili olabilmesi için hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlerin hedef alınması gerekir. Bu amaçla keratolitik, antibakteriyel, antiinflamatuvar ve sebum salgısını azaltan çok sayıda topikal ve sistemik ajan vardır(2,3,4,40).

2.10.1. Topikal Tedaviler

Komedonal veya papülopüstüler, hafif ve orta şiddetli AV'de kullanılır. Topikal ajanların etkinliği, AV'in patogenetik faktörleri üzerindeki direk ya da indirek etkilerine bağlıdır. Hastada baskın olan lezyon türüne göre topikal ajan seçilmelidir. Farklı topikal ajanlar kombine edilerek tedavinin etkinliği artırılabilir, yan etkiler azaltılabilir(4).

A) Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler matür komedonları azaltır, mikrokomedon oluşumunu baskılar, inflamatuvar reaksiyonları inhibe eder ve diğer topikal akne ajanlarının penetrasyonunu artırır. Ayrıca mikrokomedon inhibisyonu ile akne remisyonunu uzatır (13,41). Epidermal proliferasyon ve diferansiyasyonu normalize eder ve prostaglandin, lökotrien, interferon- γ , IL-1 α gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek ve nötrofil kemotaksisini önleyerek antiinflamatuvar etki gösterir(4). Günümüzde kullanılan topikal retinoidler;

Tretinoin (all trans retinoik asit): İlk tanımlanan topikal retinoiddir(4). Oniki haftalık tedavi ile hem komedonların hem de inflamatuvar akne lezyonlarının sayısını azalttığı gösterilmiştir(42,43). En önemli yan etkisi iritasyondur. Deride eritem, deskuamasyon, yanma, kaşıntı yapabildiğinden tretinoin tedavisi düşük dozda başlanmalıdır(13,18).

İzotretinoin (13-cis retinoik asit): Etkileri topikal tretinoine benzer ancak daha az iritasyon yapar. Oral formunun aksine sebace glandları azaltmaz, sebum üretimini baskılmaz(4).

Adapalen (sentetik naftoik asit): Adapalen üçüncü kuşak bir retinoiddir. Tretinoin ile benzer etki gücü olmasına rağmen daha az iritasyona neden olarak daha iyi tolere edilir (4,13).

Tazaroten: Bu yeni geliştirilen asetil retinoid hızla aktif metaboliti olan tazarotenik asite hidrolize olur(44,45). Avrupa’da psoriasis, Amerika’da ise psoriasis ve akne için endikasyon almıştır(4). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, %0.1 tazaroten, %0.025 ve %0.1 tretinoin jelden ve adapalenden daha etkin bulunmuştur. Hafif, orta derecede iritasyona iritasyona neden olur(52).

Retinaldehid: Keratinositlerdeki doğal A vitamini metabolizmasında anahtar bir ara molekül olan retinaldehit, all trans retinoik asite dönüşerek düşük konsantrasyonlarda topikal retinoik asit gibi etki eder; ülkemizde bulunmamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında komedolitik aktivitesi gösterilen ilaç, retinoik asitten iyi tolere edilir. Retinaldehitin aynı zamanda in vitro *P. acnes* proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir(13,46,47).

Retinoil Beta Glukuronid: Doğal olarak ortaya çıkan, A vitaminin biyolojik aktif metabolitidir(4). Hindistan’da yapılan bir çalışmada inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında önemli derecede azalmayla birlikte yan etkiye rastlanmamıştır(48). Amerika’da yapılan bir çalışmada ise tretinoin kadar etkili bulunmuş, ayrıca iritasyon ve diğer yan etkiler oldukça düşük oranda gözlenmiştir(49). Ülkemizde bulunmamaktadır.

Motretinid: Motretinid ikinci kuşak monoaromatik retinoiddir; etkisi de yan etkisi de tretinoinden daha azdır(4). Ülkemizde bulunmamaktadır.

B) Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler hafif-orta şiddetli, skar oluşturmeyen papül ve püstüllerin ön planda olduğu inflamatuvar AV tedavisinde kullanılmaktadır(5). Folliküldeki ve deri yüzeyindeki *P. acnes* populasyonunu ve deri yüzeyindeki serbest

yağ asit miktarını azaltırlar. Kemotaksisi inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler(4,50). Topikal retinoidlere göre az da olsa komedonlar üzerine de etkileri vardır. Topikal antibiyotiklerin diğer topikal tedavilere göre eritem, kuruluk, soyulma, yanma ve kaşıntı şeklinde olan yan etkileri daha azdır, oral antibiyotiklere göre daha yavaş ve daha az etkilidirler. Etkilerinin nispeten yavaş başlangıçlı olması ve bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tek başlarına kullanılmalrı önerilmez(13). BPO ile kombine edildiklerinde *P. acnes* direnci riski azalır, komedonlar üzerine etkisi artar (4,13).

Klindamisin: Klindamisinin AV tedavisinde topikal olarak etkili olduğu 1970'lerin sonlarında anlaşılmıştır(4). Klindamisin, linkomisin derivesi olan, bir semisentetik linkozamiddir. Etki mekanizması eritromisine çok benzer, bakteri ribozomlarının 50S kısmı üzerindeki bir reseptöre bağlanarak bakterinin protein sentezini inhibe eder. %1 jel, solusyon, losyon formu vardır. Ayrıca BPO ile kombine edilmiş şekilde de bulunmaktadır ki bu kombinasyonlar *P. acnes* direnci riskini de azaltır(51). Klindamisin %1 ve BPO %5 jel kombine olarak kullanımı, bu ajanların tek başlarına kullanımlarından daha etkili bulunmuştur(52). Nadiren topikal klindamisin tedavisi sonrası psödomembranöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir(51).

Nadifloksasin: Nadifloksasin, florokinolon grubu sentetik bir antibiyotiktir. DNA gyrase inhibisyonu ile bakterisidal etki gösterir. Aerob Gram (+), Gram (-) ve anaerobik bakterilere karşı etkilidir. *P. acnes* ve *Staphylococcus epidermidis*, metisilin duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı güçlü antibakteriyel etkinliğe sahiptir. Eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve diğer kinolonlar ile çapraz direnç geliştirmez(17,53-55) . Henüz nadifloksasin ile bildirilmiş *P. acnes* direnci yoktur.

Bakterisidal etkinliğinin yanı sıra, nötrofil fonksiyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca periferik mononükleer kan hücreleri ve keratinosit inhibisyonu yaparak immünmodülatör aktivite göstermektedir(56,57). Inui ve ark.'nın nadifloksasin, roksitromisin, retinoik asit ve glikolik asit gibi akne tedavisinde kullanılan ilaçların antiandrojenik etkilerini değerlendirmek için maymun böbrek hücrelerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada,

roksitromisin ve nadifloksasinin androjen reseptörünü baskıladıkları ve birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki gösterdikleri saptanmıştır(58).

Plewig ve ark. yaptıkları nadifloksasin %1 krem ile eritromisin %2 kremin karşılaştırıldığı çalışmada, nadifloksasin grubunda uygulanma yerinde pruritus, eritem, yanma, soyulma, kuruluk ve ciltte hassasiyet şeklinde şiddetli olmayan minör yan etkiler gözlemlenirken, eritromisin grubunda bu yan etkilerin çok daha şiddetli olduğu saptanmıştır(59). Henüz yapılan insan ve hayvan çalışmalarında nadifloksasinin fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonları bildirilmemiştir. Ancak krem baz nadifloksasin ile ışığa karşı intolerans gelişebilir. Bu yüzden nadifloksasin krem kullanımı sırasında güneş ve UV'den kaçınılmalıdır. AV tedavisinde uzun süreli kullanımda fotokarsinojenik etkisi bilinmemektedir(54).

Eritromisin: Eritromisin, akne tedavisinde iyi bilinen, etkili bir topikal antibiyotiktir. Sebasöz bezlerin kanallarındaki *P. acnes* ve mikrokokların sayısını azaltır. BPO, tretinoin, izotretinoin veya çinko ile kombine edilmiş şekilde de bulunmaktadır ki bu kombinasyonlar *P. acnes* direnci riskini de azaltır(4).

Tetrasiklin: Tetrasiklin, topikal eritromisin ve klindamisine göre daha az etkilidir. Protein sentezini inhibe eder ve geniş çapta Gram (-) ve Gram (+) bakterilere karşı bakteriyostatik etkilidir. Yan etkisi batma, yanma ve kötü kokudur(60).

Sodyum Sülfasetamid: Paraaminobenzoik asit (PABA) ile kompetitif inhibisyon yaparak bakteriyostatik etki gösterir. Bazı Gram (+) ve Gram (-) organizmalara karşı etkilidir(60).

C) Benzoil Peroksit

BPO, topikal akne tedavisinde 1960 yılından beri kullanılan güvenli ve etkili bir ajandır. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve komedolitik etkinlik gösterir (11). Antibiyotik değildir(61). BPO lipofildir ve pilosebace folikül içine nüfuz eder. Pilosebace folikül içinde BPO foliküler lipidleri oksitleyebilir ve bunları, bakteriyel hücre membranları içindeki proteinleri oksitleyen ajanlara dönüştürebilir ve bu ajanlar *P. acnes* popülasyonunu azaltır(11,61). Antibakteriyel etkinliğini fizikokimyasal özellikleri ile gösterdiğinden direnç gelişimi gözlenmez(12). Hiçbir topikal antibiyotik, BPO'den daha etkili bulunmamıştır(13). Oral veya topikal

antibiyotik tedavisi sırasında *P. acnes* direncinin en aza indirilmesi için tedaviye BPO eklenmelidir(4,13,19). BPO, eritromisin veya klindamisin ile kombine kullanıldığında tek başına kullanımına göre daha etkili, antibakteriyel direnç düşük bulunmuştur ve daha iyi tolere edilir(11,13). BPO'in eritromisin ve klindamisin ile birlikte bulunduğu preparatları mevcuttur(11). Henüz nadifloksasin ile birlikte preparatı yoktur.

Kullanımını kısıtlayan yan etkileri konsantrasyona bağlı eritem, deskuamasyon ve kaşıntı ile ortaya çıkan iritasyon ve kuruluktur. Oksidatif özelliğinden dolayı giysi ve saçların rengini açabilir. İritasyon genelde tedavinin ilk günlerinde olur ve devamında azalır(12,13,18).

BPO'in % 2.5, 5, 10 ve 20 konsantrasyonlarda çeşitli formülasyonları vardır. Etki doz bağımsızdır fakat iritasyon yüksek konsantrasyonlarda artmaktadır. Hafif orta şiddetli akne tedavisinde %5 konsantrasyon uygundur (12).

D) Azelaik Asit:

Azelaik asit, bir dikarboksilik asittir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir. *P. acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* dahil olmak üzere anaerob ve aerob bakterilere karşı etkilidir. Bakteriostatik etkili olup yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilir. Epidermisteki keratinizasyonu düzenler. Ayrıca anormal melanosit hiperaktivitesine karşı antiproliferatif etlidir. Yan etki olarak geçici eritem ve kaşıntı, soyulma, yanma hissi şeklinde kutanöz iritasyon belirtileri görülebilir(60,62).

E) Diğer Topikal Akne Tedavileri

Salisilik Asit: Esas olarak komedolitik, hafif antiinflamatuvar etkilidir. Yan etki olarak eritem ve soyulma görülebilir(63).

Topikal Antiandrojen: Nonsteroidal antiandrojen olan topikal Inocoteron asetat ile yapılan 12 haftalık yeni bir çalışmada inflamatuvar akne lezyonlarının sayısında küçük ama anlamlı bir azalma görülürken, komedon sayısında ve sebum salgısında değişiklik saptanmamıştır(4).

Ümit verici yeni bir kavramda testosteronu, dihidrotestosterona dönüştüren 5 α redüktaz enzimi inhibisyonudur. Bu enzimin 2 izoenzimi vardır. Tip 1 izoenzim

deride özellikle sebositlerde, epidermal ve foliküler keratinositlerde, saç dermal papilla hücrelerinde, melanositlerde ve ter bezi hücrelerinde lokalizedir. Tip 2 izoenzim prostattadır. Tip 1 izoenzime spesifik bağlanan antagonistler sebore ve aknede kullanılabilir. Ancak sağlıklı erkek hastalarda kullanımı uygun değildir(4).

2.11.2. Sistemik Tedaviler

A) Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler, topikal tedavilere yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda, omuz, gövde, sırt, gibi topikal ilaçları yeterli uygulamanın zor olduğu lokalizasyonlarda, skarlaşma ya da pigment değışikliklerine eğilimi olan hafif ve orta şiddetli derece AV'de endikedir(7).

Antibiyotikler inflamatuvar mediyatörleri sentezleyen ve salgılayan *P. acnes*' in proliferasyonunu baskılar(6,64). Komodojenezisi tetikleyen perifoliküler lenfosit infiltrasyonunu önleyerek komedon oluşumunu da azaltır(38,64).

Antibiyotiklere karşı *P. acnes* direncini önlemek için; topikal retinoidler ve BPO gibi ajanlarla daima kombine kullanılmalı, uzun süreli kullanımı engellenmeli, eğer düzelme yok veya hafifse tedavi bırakılmalıdır. Oral antibiyotiklerin kullanımı 4-6 ay devam etmelidir, fakat 6-8 haftada antibiyotik cevabı değerlendirilebilir. Uzun süreli kullanımda bakteriel direnci engellemek için antibiyotik kürleri arasında 5-7 gün BPO kullanımı önerilmektedir. Topikal ve sistemik antibiyotiklerin kombine kullanımından kaçınılmalı, farklı oral ve topikal antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır(1,2,6,7).

Tedaviye yanıtızlık ve aknenin kötüleşmesinin nedeni; bakteriyel direnç veya normal floradaki enterobakter, klebsiella, proteus veya psödomonas suşlarının neden olduğu bir süperenfeksiyon olan Gram (-) folikülit gelişimidir(2,7).

AV'de kullanılan oral antibiyotikler; tetrasiklinler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, limesiklin), eritromisin, azitromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfometoksazoldür(2,7,64).

B) Retinoidler

İzotretinoin (13-cis retinoik asit): Bir A vitamini türevi olan izotretinoin (13-cis-retinoik asit) akne patogeneğinde rol alan major etyolojik faktörlerin tümüne

etkili tek ajandır(21). 0.5-1.0 mg/kg/gün, genellikle 120-150 mg/kg'lık kümülatif doza ulaşacak şekilde dört-altı aylık tedavi yeterli olmaktadır(21,34). Amerikan gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ağır nodüler akne tedavisi için onay vermiş, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) sadece antibiyotik ve topikal tedavilere yanıt vermeyen ağır akne vakaları için önermiştir. Fakat son yıllarda bazı dermatologlar yara izi bırakan, aşırı psikolojik stres yaratan ve geleneksel tedavilere yanıt alınamayan daha hafif akneler için de izotretinoin kullanmışlardır. Oral izotretinoin ayrıca Gram (-) folikülit ve akne konglobata, akne fulminans (kortikosteroidler ile birlikte), akne inversa gibi aknelerin tedavisinde de yaygın olarak kullanılır(65).

Yan etkileri teratojenite, hiperkolesterolemi, kaşıntı, mukokutanöz cilt kuruluğu, fasiyal deskuamasyon, miyalji ve artraljidir. Genelde yan etkiler dozla ilişkilidir, tersine çevrilebilirler ve semptomatik terapiye iyi yanıt verirler. Daha az görülen yan etkiler; hepatit ve fotosensitivitedir. Nadir yan etkiler; gece görüş bozuklukları, korneal opasiteler, inflamatuvar barsak hastalığı, başağrısı ve çocuklarda hiperostozdur. İzotretinoinin psikiyatrik etkileri; depresyon, suicidal düşünceler ve suisit girişimidir(65).

İzotretinoin gebelikte, laktasyonda ve ağır hepatik ve renal disfonksiyonda kesinlikle kontrendikedir. Relatif kontrendikasyonları; hiperlipidemi, diabet ve sürekli alkol alımıdır. Tedavi süresince hastanın klinik ve laboratuvar takibi gereklidir. Aylık kontrollerde tam kan sayımı, serum karaciğer fonksiyonları, glukoz, kreatin kinaz, trigliserid seviyeleri, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve serum veya idrar gebelik testi yapılmalıdır. Her bir kontrolde olası oküler ve psikolojik yan etkiler sorgulanmalıdır (65).

C) Hormonal Tedavi

Hormonal tedavi, sebace bez ve keratinositler üzerindeki androjen etkisini azaltarak sebum üretiminde azalmaya neden olur. Serumda androjen yüksekliği olan kadınlardaki akne hormon tedavisi kullanılır, androjen seviyeleri normal olmasına karşın inatçı inflamatuvar aknesi olan, adet öncesi aknelerinde şiddetlenme ve derin nodüller tarifleyen, derisi yağlı, antibiyotik tedavisine dirençli aknesi olan ve tüylenmesi olan bayan hastalarda da hormon tedavisi etkili olmaktadır(2,7,18).

Akne, şiddetli sebore, androjenik alopesi ve hirsutismus birlikteliğinde, geç başlayan akne, ani başlayan şiddetli olgularda, ovaryan ve adrenal

hiperandrojenizmi olanlarda ayrıca izotretioin tedavisi sonrası kısa sürede relapsı olan kadınlarda endokrin araştırma yapılmalıdır(18,64).

AV'de kullanılan hormonal tedaviler; androjen reseptör blokörleri (siproteron asetat, spironolakton, flutamid), adrenal androjen üretim blokörleri (glukokortikoidler), ovaryan androjen blokörleri (gonodotropin releasing hormon agonistleri, oral kontraseptifler), androjen metabolizma inhibitörleri (5 α redüktaz inhibitörleri) ve östrojendir(2,13,18,66).

2.10.3. Diğer Tedaviler

AV tedavisinde yukarıdaki tedavilere ilaveten derin nodüller, hipertrofik skar ve keloidler için intralezyonel kortikosteroid uygulaması, açık komedonlar için komedon ekstraksiyonu, makrokomedonlara elektrokoterizasyon ve karbondioksit lazer, eski nodülökistik lezyonlarda ve hipertrofik skarlarda likit nitrojen ile kriyoterapi uygulanabilmektedir(4,21,25). Atrofik akne skarlarını düzeltmeye yönelik lokal eksizyon, dermabrazyon, lazer, kollajen enjeksiyonu, jelatin matriks implantı ve kimyasal peeling (α -hidroksi asitler, resorcinol, trikoloraasetik asit ve yüksek konsantrasyonda salisilik asit) tedavisi yapılabilmektedir(4,21). Ayrıca fototerapi (mavi ışık) tedavisinde *P. acnes* hasarı yaparak akne lezyonlarında azalmaya neden olmaktadır(4).

2.11. Akne Vulgariste Yaşam Kalitesi ve Skindeks 29

En sık görülen deri hastalıklarından biri olan akne, kişilerin %80'ini yaşamlarının bir döneminde etkiler. Psikolojik, sosyal ve fiziksel değişikliklere en çok maruz kalınan, özgüven ve sosyal becerilerin gelişimi ile büyük öneme sahip olan adölesan dönemde daha sık olarak görülür. AV anksiyete, depresyon, düşük benlik saygısı, özgüvende azalma, bedensel memnuniyetsizlik, sıkıntı/utanma, kızgınlık, hayal kırıklığı, uyku problemleri, kişisel/sosyal ilişkilerde zorluklar, sosyal anksiyete/fobi/izolasyon, yaşam tarzında kısıtlanma gibi problemler ile ilişkilidir(67). Ayrıca bazı kişilerde iş ve okulda üretkenlik ve performansta azalmaya neden olabilmektedir(68).

AV'in neden olabildiği bütün bu sorunlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalar aknenin diğer kronik sistemik hastalıklar kadar yaşam kalitesini etkileyebileceğini göstermektedir. Genel sağlık ölçekleri aknenin epilepsi veya astım kadar emosyonel etki yarattığını göstermiştir. Akneli

hastalarda yaşam kalitesindeki bozulma akne şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca isotretinoin, hormonal tedavi, topikal ve sistemik antibiyotikler, topikal retinoidler ile etkin akne tedavisinin yaşam kalitesini düzelttiği ve işlev kaybını tersine çevirdiği gösterilmiştir(68). Hastalığa bağlı emosyonel problemler ciddiye alınmalı ve tedavi planının içine dahil edilmelidir(67).

Aknenin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçeklerin bir kısmı Short Form-36 (SF-36) gibi genel sağlık durumunu gösteren ölçekler iken bir kısmı da hastalığa özgü ölçeklerdir(68).

Dermatolojiye özgü testlerden dermatoloji yaşam kalite indeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI), dermatolojiye spesifik yaşam kalitesi (Dermatology Specific Quality of Life, DSQL), İngiltere hastalık etki profili (UK Sickness Impact Profile, UKSIP), deri indeksi (Skindeks) ölçekleri bugüne kadar akneli hastalarda kullanılmış olan testlerdir(68).

Skindeks 29, dermatozu olan hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış, değerli ve güvenilir bir ankettir. Skindeks 29; semptom, fonksiyon ve emosyon olmak üzere 3 skala ve 29 soru içermektedir. Her sorunun 5 şikkı bulunmaktadır (a. Hiçbir zaman=0, b. Nadiren=25 c. Bazen=50 d. Sıklıkla=75 e. Her zaman=100)(68,69). Semptom skalasını oluşturan sorular; 1, 7, 10, 16, 19, 24, 27'dir. Fonksiyon skalasını oluşturan sorular; 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29, 30'dur. Emosyon skalasını oluşturan sorular; 3, 6, 9, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28'dir. Bu ölçekte üç skala ayrı olarak ve sonra genel toplam hesaplanmaktadır. Yüksek skor daha kötü yaşam kalitesini göstermektedir.

Bu anket ilk olarak ABD'de tasarlanmıştır(70). Chren ve arkadaşları tarafından tasarlanan ve uygunluğu, geçerliliği değerlendirilen 61 soruluk 8 skaladan (kognitif etkiler, sosyal etkiler, depresyon, korku, utanma, öfke, fiziksel rahatsızlık ve fiziksel kısıtlamalar) oluşmaktadır(71). Farklı hastalık grupları arasında karşılaştırma yapmak ve hastadaki deri hastalığı ile ilgili değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan farklılıkları ölçmek üzere, iki amaçla kullanılmaktadır(72). Aksu ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlanan ve geliştirilen 29 soruluk Skindeks 29 daha kolay uygulanabilmektedir (70,73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 10.08.2010 tarihli ve 149 sayılı etik kurul onayı sonrası 11.08.10-31.12.10 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran akne vulgaris tanısı olan hastalar arasında yapıldı. Fizik muayene sonucunda hafif ve orta şiddetli akne vulgaris tanısı konan, her bir çalışma grubu için 40 olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için yazılı onayları alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, daha önce tedavi alıp almadıkları sorgulanarak tedavi öncesi ve kontrollerdeki inceleme sonuçlarıyla birlikte 'Akne Vulgaris Hasta Takip Formu'na kaydedildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Hafif ve orta şiddetli (Pillsbury klasifikasyonuna göre grade 2 ve grade 3) akne vulgaris tanısı almak.
2. 14-40 yaş arasında olmak
3. Son 6 aydır sistemik retinoid tedavisi almamış olmak
4. Son 3 aydır oral kontraseptif kullanmıyor olmak
5. Son 1 aydır sistemik antibiyotik veya kortikosteroid kullanmamış olmak
6. Son 2 haftadır topikal akne ilacı kullanmamış olmak

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

1. Pillsbury klasifikasyonuna göre grade 1 ve 4 (2'den fazla nodül) olmak
2. Gebeler, emzirenler ve hiperandrojenizmi düşündürecek hiperandrogenizm veya adet düzensizliği olanlar,
3. Başka ilaç kullanımı olanlar (oral ve topikal kortikosteroidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), oral kontraseptifler, brom, iyot, halotan, difenhidantoin, fenobarbital, trimetadion, isoniazid, etionamid, etambutol)

Hastalar iyi aydınlatılmış bir ortamda inspeksiyon ve palpasyon ile değerlendirildi. Akne şiddeti başlangıçta Pillsbury klasifikasyonuna göre belirlendi ve 0., 2., 4., 8., 12. haftalarda lezyonların (komedon, papül, püstül, nodül, kist) sayısı kaydedildi.

Hastalar yaş, cinsiyet ve akne dereceleri açısından farklılık olmayan 40'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba klindamisin ve %5 benzoil peroksit

kombinasyonu jel günde 2 kez sabah akşam olmak üzere, cilt ılık su ile yıkanıp kurulandıktan sonra, lezyonlu bölgelere yaygın olarak ince tabaka şeklinde uygulamaları önerildi. İkinci gruba nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel günde 2 kez sabah akşam olmak üzere cilt ılık su ile yıkanıp kurulandıktan sonra lezyonlu bölgelere yaygın olarak ince tabaka şeklinde yarım saat ara ile uygulamaları önerildi.

Yan etkiler; 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda eritem, kuruluk, soyulma, yanma ve kaşıntı şeklinde, ayrı ayrı, yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) olarak değerlendirildi.

İyileşme; hasta ve doktor için ayrı olmak üzere tedavi sonunda, değişiklik yok (0), çok az derecede iyileşme (1), orta derecede iyileşme (2), iyi derecede iyileşme (3), tam iyileşme (4) olarak değerlendirildi. Doktor için iyileşme lezyonların global azalmasına göre; lezyonlarda %25'den daha az azalma 'iyileşme yok', %25-50 azalma 'çok az derecede iyileşme', %50-75 azalma 'orta derecede iyileşme', %75 veya daha fazla azalma 'iyi derecede iyileşme', lezyonlarda %100 iyileşme 'tam iyileşme' olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve sonrasında, tedavinin yaşam kalitesine olan etkisini belirlemeye yönelik, hastalara dermatolojiye özel yaşam kalite ölçeği olan Skindeks 29'un Türkçe versiyonu uygulandı. Ölçekteki cevaplar a.hiçbir zaman=0, b.nadiren=25, c.bazen=50, d.sıklıkla=75, e.her zaman=100 olacak şekilde lineer skalaya çevrilerek semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarının ortalaması elde edildi.

Skindeks 29'un semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki sorulara verdikleri cevaplar ayrı ayrı incelendi. Hiçbir zaman cevabı 'hayır' olarak değerlendirilirken, nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman cevapları 'evet' olarak değerlendirildi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Tekrarlayan ve bağımsız gruplardan oluşan, normal dağılım gösteremeyen verilere, grup sayısına bağlı olarak, Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-square testi yapıldı. $P < 0.05$ olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Bu çalışma 14 ila 40 yaşları arasında ve yaş ortancası 20.00 (18.00-22.75) olan, 64'ü (%80) kadın ve 16'sı (% 20) erkek toplam 80 hasta alındı. Kadınların yaş ortancası 20.50 (19.00-23.00), erkeklerin yaş ortancası ise 18.00 (16.25-21.00) idi ve istatistiksel olarak her iki cins arasında yaş ortancaları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan hastaların (grup I) yaş ortancası 20.50 (19.00-23.00) yıl olup hastaların 16'sı (%40) 14-19 yaş arasında, 24'ü (%60) 20-40 yaş arasında, nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan hastaların (grup II) yaş ortancası 20.00 (16.25-22.00) yıl olup hastaların 16'sı (%40) 14-19 yaş arasında, 24'ü (%60) 20-40 yaş arasındaydı ve iki grup arasında yaş ortalaması ve yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Grup I'in 33'ü (%82.50) kadın, 7'si (%17.50) erkek, grup II'nin 31'i (%77.50) kadın, 9'u (%22.50) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Hastalığın başlangıç yaşı ortancası değerlendirildiğinde; tüm hastalar için 16,00 yaş (14-18), kadınlar için 16,50 yaş (15-18), erkekler için 15 yaş (14-19), grup I'de 16 yaş (15-18), grup II'de 16 yaş (14-19) olarak hesaplandı. Her iki cins için ve tedavi grupları arasında başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalık süresi ortancası değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan tüm hastalarda 3 (1.50-5.00) yıl, kadınlarda 3 (1.50-5.00) yıl, erkeklerde 2 (0.50-5.13) yıl grup I'de 3 (1.50.-5.37) yıl, grup II'de 2.75 (1.50-4.75) yıl olarak hesaplandı. Her iki cins için ve tedavi grupları arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalardan 46'sı (%57.5) daha önce akne tedavisi almış, 34'ü (%42.5) ise almamıştı. Daha önce akne tedavisi alma durumunun cinse ve yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$). Grup I'de daha önce akne tedavisi almış olan hasta sayısı 22 (%55), almamış olan hasta sayısı ise 18 (%45) olup grup II'de daha önce akne tedavisi almış olan hasta

sayısı 24 (%60), almamış olan sayısı ise 16 (%40) idi. Her iki grup arasında daha önce akne tedavisi almış olma durumu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastaların tedavi gruplarına göre cinsiyet, yaş grubu ve daha önce tedavi almış olma dağılımı tablo 4.1.'de, yaş, başlangıç yaşı ve hastalık sürelerinin dağılımı ise tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tedavi gruplarına göre cinsiyet, yaş grubu ve daha önce tedavi almış olma durumunun dağılımı

		Klindamisın +BPO		Nadifloksasin +BPO		Tüm hastalar		X ² , p
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	7	17.50	9	22.50	16	20.00	X ² :0.313 p:0.576
	Kadın	33	82.50	31	77.50	64	80.00	
Yaş grubu	14-19	16	40.00	16	40.00	32	40.00	X ² :0.000 P:1.000
	20-40	24	60.00	24	60.00	48	80.00	
Daha önce tedavi	Almış	22	55.00	24	60.00	46	57.50	X ² :0.942 p:0.680
	Almamış	18	45.00	16	40.00	34	42.50	

Pearson Chi-Square test

Tablo 4.2. Tedavi gruplarına göre yaş, başlangıç yaşı, hastalık sürelerinin dağılımı

	Klindamisın +BPO	Nadifloksasin +BPO	Tüm hastalar	p
Yaş ortancası	20.50 (19.00-23.00)	20.00 (16.25-22.00)	20.00 (18.00-22.75)	p:0.448
Başlangıç yaşı ortancası (yıl)	16.00 (15-18)	16.00 (14-19)	16.00 (14-18)	p:0.877
Hastalık süresi ortancası (yıl)	3.00 (1.50-5.37)	2.75 (1.50-4.75)	3.00 (1.5-5.0)	p:0.474

Mann Whitney U testi

4.2 Klinik Değerlendirme Sonuçları

Tedavi öncesinde Pillsbury klasifikasyonuna göre klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grup I hastaların 22'si (%55) grade 2, 18'i (%45) grade 3, nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grup II hastaların 21'si (%52) grade 2, 19'u (%48) grade 3 idi ve iki grup arasında tedavi öncesi akne şiddeti derecelendirilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) Her iki grup için başlangıçtaki akne şiddetlerinin dağılımı tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tedavi gruplarının başlangıçtaki akne şiddetleri

		Klindamisin +BPO		Nadifloksasin +BPO		X ² , p
		n	%	n	%	
Pillsbury klasifikasyonu	Grade 2	22	55	21	52	X ² :0.00 p:1.00
	Grade 3	18	45	19	48	

Pearson Chi-Square test

Akne lezyonları başlangıçta, 2., 4., 8. ve 12. haftalarda tek tek değerlendirilmiş, açık ve kapalı komedonlar noninflamatuvar lezyonlar, papül, püstül ve nodüller inflamatuvar lezyonlar olarak kaydedilmiştir.

Tedavi öncesi lezyon sayısı ortancaları değerlendirildiğinde, çalışmaya katılan tüm hastalar için noninflamatuvar lezyon sayısı 35 (25.00-48.00), inflamatuvar lezyon sayısı 21 (16.00-30.00), toplam lezyon sayısı 60 (43.00-77.00) olup; klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta noninflamatuvar lezyon sayısı 43(25.50-48.00), inflamatuvar lezyon sayısı 22(15.25-29.00), toplam lezyon sayısı 64.5(43.50-77.00); nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta noninflamatuvar lezyon sayısı 32(24.25-47.75), inflamatuvar lezyon sayısı 19.5(16.00-31.75), toplam lezyon sayısı 55(41-81) olarak tespit edildi.

Tedavi başlangıcındaki toplam lezyon sayısı grup I'de grup II'den fazlaydı. Tedavi başlangıcındaki lezyon sayısı açısından tedavi grupları arasında farklılık

bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi öncesi akne lezyonlarının iki gruba göre noninflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyon ortanca olarak tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Her iki gruba göre tedavi öncesi lezyon sayısı ortancaları

	Klindamisin +BPO	Nadifloksasin +BPO	Toplam	p
Noninflamatuvar lezyon sayısı	43.0 (25.50-48.00)	32.0 (24.25-47.75)	35.0 (25.00-48.00)	p:0.268
İnflamatuvar lezyon sayısı	22.0 (15.25-29.00)	19.5 (16.00-31.75)	21.0 (16.00-30.00)	p:0.721
Toplam lezyon sayısı	64.5 (43.50-77.00)	55.0 (41.00-81.00)	60.0 (43.00-77.00)	p:0.634

Mann Whitney U testi

Yapılan kontrollerde grup I’de noninflamatuvar lezyon sayısında başlangıca göre azalma oranları 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla %32.55, %46.51, %69.76, %83.72 inflamatuvar lezyon sayısında %22.72, %50.00, %61.36 ve %84.09, toplam lezyon sayısında %23.25, %43.41, %68.21 ve %85.27 olarak tespit edildi.

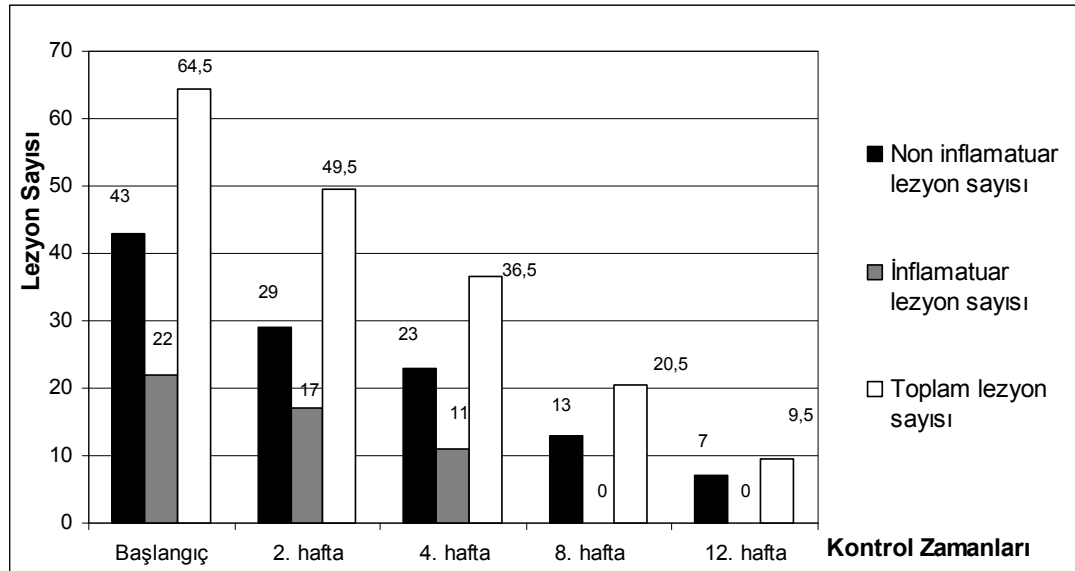
Buna göre klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisinin, AV’de hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlara ileri düzeyde etkili olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.5.’de grup I’de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları ve başlangıca göre azalma oranları ve Şekil 4.1’de grup I’de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortanca olarak gösterilmiştir

Tablo 4.5. Grup I'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları ve başlangıca göre azalma oranları

	Grup I'de kontrol zamanları					p
	Başlangıç	2. hafta	4. hafta	8. hafta	12. hafta	
Non inflamatuvar lezyon sayısı Azalma oranı	43.0 (25.5-48.0)	29.0 (19.5-40.5)	23.0 (14.00-30.75)	13.0 (7.25-20.00)	7.0 (2.25-12.75)	p<0.001
İnflamatuvar lezyon sayısı Azalma oranı	22.0 (15.25-29.00)	17.0 (10.0-20.5)	11.0 (6-14)	8.5 (4.25-10.00)	3.5 (2.00-5.75)	p<0.001
Toplam lezyon sayısı Azalma oranı	64.5 (43.5-77.5)	49.5 (32.5-61.5)	36.5 (21.00-45.75)	20.5 (12.25-29.75)	9.5 (4.25-21.74)	p<0.001

Friedman testi



Şekil 4.1. Grup I'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları

Yapılan kontrollerde grup II'de noninflamatuvar lezyon sayısında azalma oranları 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla %,21.87 %35.93, %51.56, %75.00;

inflamatuar lezyon sayısında %20.51, %43.58, %53.84 ve %69.23, toplam lezyon sayısında %21.81, %43.63, %57.27 ve %75.45, olarak tespit edildi.

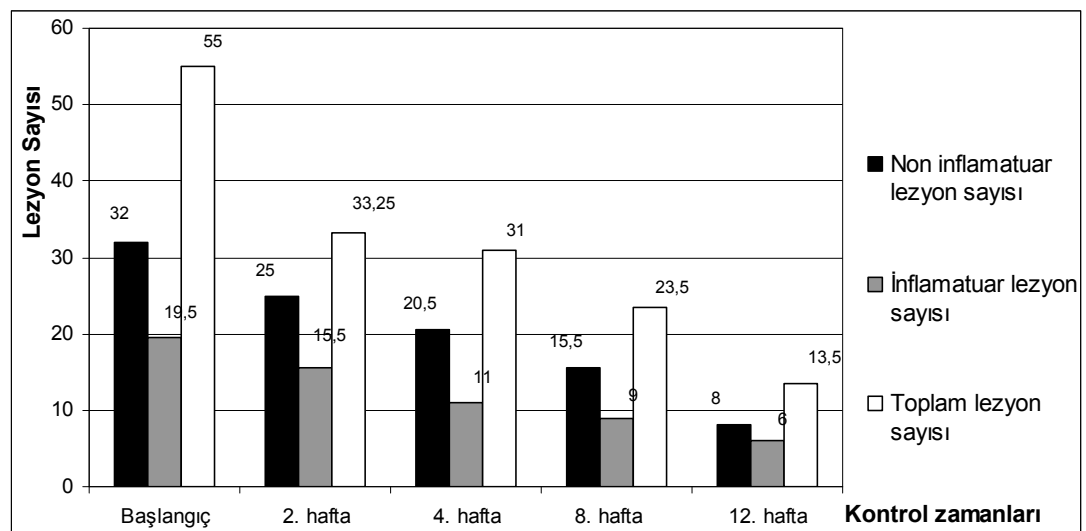
Buna göre nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisinin AV'de inflamatuar lezyonlar üzerine daha belirgin olmak üzere hem inflamatuar hem de noninflamatuar lezyonlara ileri düzeyde etkili olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.6.'da grup II'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortanca olarak ve başlangıca göre azalma oranları ve Şekil 4.2.'de grup II'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları gösterilmiştir

Tablo 4.6. Grup II'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları ve başlangıca göre azalma oranları

	Grup II'de kontrol zamanları					p
	Başlangıç	2. hafta	4. hafta	8. hafta	12. hafta	
Non inflamatuar lezyon sayısı	32.0 (24.25-47.75)	25.0 (20-40)	20.5 (15-30)	15.5 (11-21)	8.0 (6.00-14.75)	$p<0.001$
Azalma oranı		%21.87	%35.93	%51.56	%75	
İnflamatuar lezyon sayısı	19.5 (16.00-31.75)	15.5 (11-24)	11.0 (9.00-16.75)	9.0 (4.00-13.75)	6.0 (2-10)	$p<0.001$
Azalma oranı		%20.51	%43.58	%53.84	%69.23	
Toplam lezyon sayısı	55.0 (41-81)	43.0 (33.25-63.25)	31.0 (25.00-47.50)	23.5 (17.25-34.75)	13.5 (9.00-24.75)	$p<0.001$
Azalma oranı		%21.81	%43.63	%57.27	%75.45	

Friedman testi



Şekil 4.2. Grup II'de tedavi süresince saptanan lezyon sayıları ortancaları

Yapılan kontrollerde elde edilen bulgular ışığında iki tedavi grubu kendi içinde kontrol zamanları bakımından karşılaştırıldığında, her iki tedavinin de, akne vulgaristeki hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlar üzerine ileri düzeyde etkili olduğu saptandı (her bir grup için $p<0.001$)

Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre noninflamatuvar lezyonlarda grup I'de 2., 4., 8. ve 12. hafta kontrollerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0.05$) saptanırken; grup II'de 4., 8. ve 12. hafta kontrollerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0.05$), 2. hafta kontrolünde ise başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmadığı ($p>0.05$) saptandı. İnflamatuvar lezyonlarda her iki grupta da tüm kontrollerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0.05$) saptandı. Toplam lezyonlarda grup I'de 2., 4., 8. ve 12. hafta kontrollerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0.05$), grup II'de 2. hafta kontrolünde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmadığı ($p>0.05$), 4., 8. ve 12. hafta kontrollerinde ise başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu ($p<0.05$).

Tedavi sonrası lezyon sayısı ortancaları değerlendirildiğinde, çalışmaya katılan tüm hastalar için noninflamatuvar lezyon sayısı 7 (3.00-13,75), inflamatuvar lezyon sayısı 4 (2.00-9.00) toplam lezyon sayısı 12 (7.00-21.75) olup; klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta noninflamatuvar lezyon sayısı 7 (2.25-12.75), inflamatuvar lezyon sayısı 3.5 (2.00-5.75), toplam lezyon sayısı 9 (4.25-21.75); nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta noninflamatuvar lezyon sayısı 8 (6.00-14.75), inflamatuvar lezyon sayısı 6 (2.00-10.00), toplam lezyon sayısı 13.5 (9.00-24.75) olarak tespit edildi.

Gruplar 12. hafta kontrollerinde birbirleriyle karşılaştırıldığında, non inflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyonlar üzerinde birbirine yakın etkinlikte olduğu saptandı($p>0.05$). Tedavi sonrası akne lezyonlarının iki gruba göre noninflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyon sayıları ortanca olarak tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Her iki gruba göre tedavi sonrası lezyon sayıları ortancaları

	Klindamisin +BPO	Nadifloksasin +BPO	Toplam	p
Noninflamatuvar lezyon sayısı	7.0 (2.25-12.75)	8.0 (6.00-14.75)	7.0 (3.00-13.75)	p:0.250
İnflamatuvar lezyon sayısı	3.5 (2.00-5.75)	6.0 (2.00-10.00)	4.0 (2.00-9.00)	p:0.158
Toplam lezyon sayısı	9.0 (4.25-21.75)	13.5 (9.00-24.75)	12.0 (7.00-21.75)	p:0.122

Mann Whitney U testi

Toplam 80 hastanın global değerlendirme sonuçları ile doktor değerlendirme sonuçları değerlendirildi.

Orta derece ve üzeri iyileşme gösterdiğini ifade eden hasta sayısı grup I'de orta derecede 11, iyi derecede 17 ve tam derecede 3 olmak üzere toplam 31 (%77.5), grup II'de orta derecede 10, iyi derecede 17 ve tam derecede 4 olmak üzere toplam 31 (%77.5) olarak hesaplanırken araştırmacı doktorun gözlemi grup I'de orta derecede 5, iyi derecede 24 ve tam derecede 6 olmak üzere toplam 35 (%87.5), grup II'de orta derecede 8, iyi derecede 23 ve tam derecede 4 olmak üzere toplam 35 (%87.5) olarak hesaplandı.

Her iki grup orta derece ve üzeri iyileşme için hasta global değerlendirmesi ve doktor global değerlendirmesi için anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p > 0.05$).

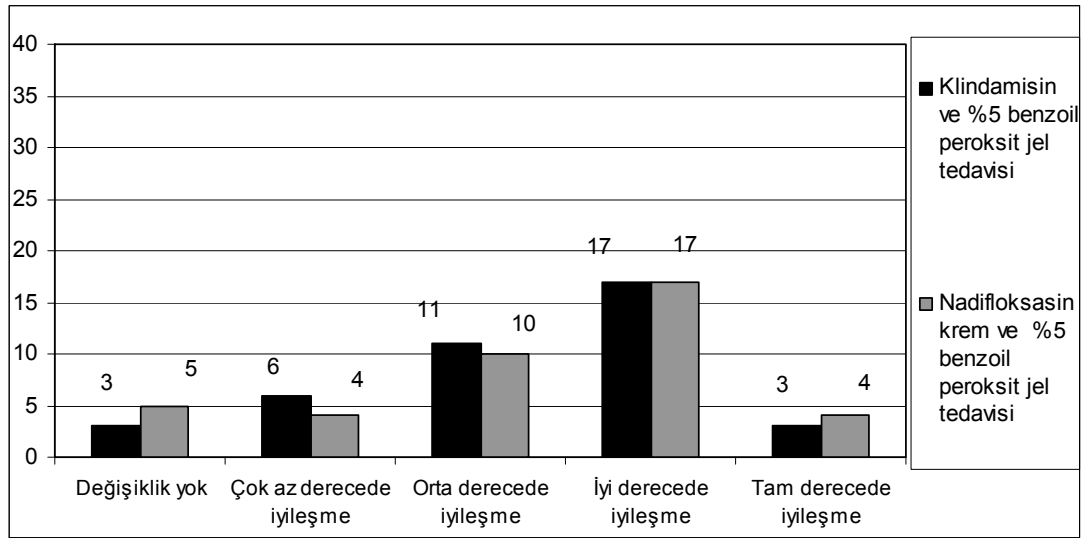
Araştırmacı doktorun değerlendirmesine göre çalışmaya katılan 80 hastanın 70'inde (%87.5) orta derece ve üzeri (%50 ve üzeri) iyileşme gözlemlendi.

Araştırmacı doktorun ve olguların kendilerinin 12 haftalık tedavi süresinin sonunda genel değerlendirme sonuçları tablo 4.8.'de gösterilmektedir. Şekil 4.3.'te 80 hasta tarafından yapılan global değerlendirme sonuçları, şekil 4.4.'de ise araştırmacı doktorun 80 hasta için değerlendirme sonuçları gösterilmiştir.

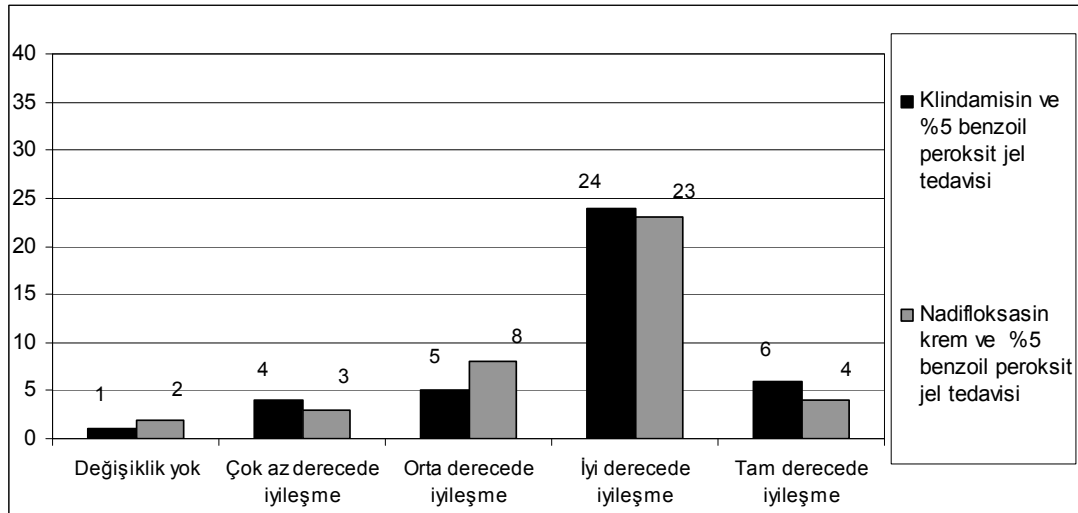
Tablo 4.8. Tedavi süresinin sonunda tedavi gruplarında araştırmacı doktorun ve olguların global değerlendirme sonuçları

		Değişiklik yok		Çok az derecede iyileşme		Orta derecede iyileşme		İyi derecede iyileşme		Tam derecede iyileşme		X ² , p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Doktor	Grup I	1	2.5	4	10.0	5	12.5	24	60.0	6	15.0	X ² :1.09 p:0.898
	Grup II	2	5.0	3	7.5	8	20.0	23	57.5	4	10.0	
Olgu	Grup I	3	7.5	6	15.0	11	27.5	17	42.5	3	7.5	X ² :1.59 p:0.832
	Grup II	5	12.5	4	10.0	10	25.0	17	42.5	4	10.0	

Pearson Chi-Square test



Şekil 4.3. Hastalar tarafından yapılan global değerlendirme sonuçları



Şekil 4.4. Araştırmacı doktor tarafından yapılan değerlendirme sonuçları

4.3. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

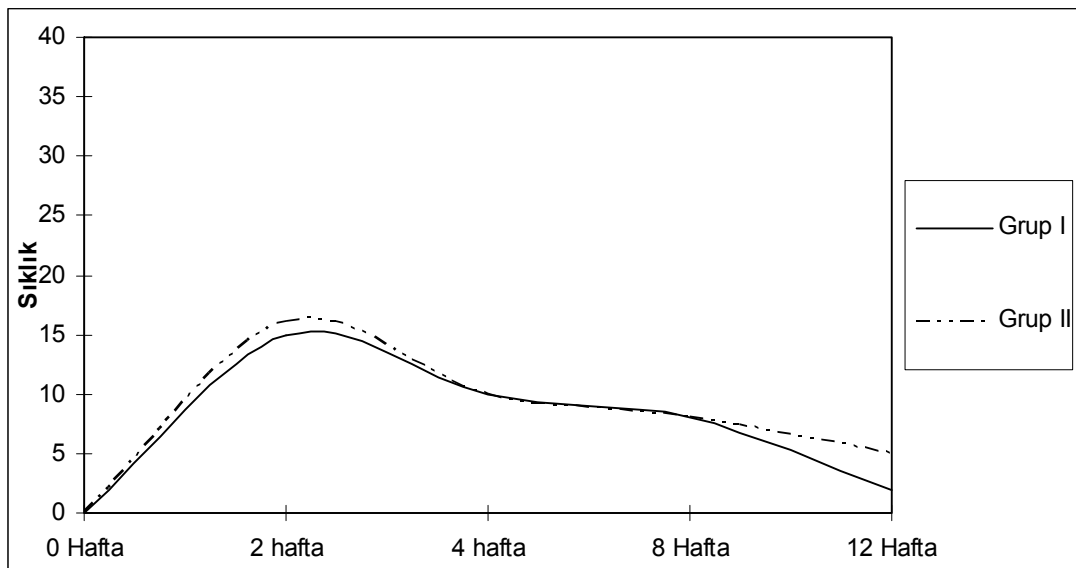
Eritem, kuruluk, soyulma, yanma ve kaşıntı şeklinde 2., 4., 8. ve 12. haftalarda değerlendirilen yan etkiler her iki grup içinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette değildi.

Eritem gelişimi değerlendirildiğinde klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 15 (37.5) hastanın 7'sinde (%17.5) hafif, 5'inde (%12.5) orta, 3'ünde (%7.5) şiddetli; 4. haftada toplam 10 (%25.0) hastanın 6'sında (%15.0) hafif, 3'ünde (%7.5) orta, 1'inde (%2.5) şiddetli; 8. haftada toplam 8 (%20.0) hastanın 6'sında (%15.0) hafif, 2'sinde (%5.0) orta ve 12. haftada toplam 2 (%5.0) hastada hafif; nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 16 (%40.0) hastanın 5'inde (%12.5) hafif, 7'sinde (%17.5) orta, 4'ünde (%10.0) şiddetli; 4. haftada toplam 10 (%25.0) hastanın 6'sında (%15.0) hafif, 2'sinde (%5.0) orta, 2'sinde (%5.0) şiddetli; 8. haftada toplam 8 (%20.0) hastanın 5'inde (%12.5) hafif, 3'ünde (%7.5) orta ve 12. haftada toplam 5 (%12.5) hastanın 4'ünde hafif (%10.0), 1'inde (%2.5) orta düzeyde saptandı. Tablo 4.9.'da tedavi boyunca kontrollerde eritem görülen hasta sayısı ve oranları, şekil 4.5.'de her iki tedavi grubunda 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen eritemin sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Kontrollerde eritem görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

		Eritem				Toplam eritem	X ² , p
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
		n	n	n	n		
2. hafta	Grup I	25 (%62.5)	7 (%17.5)	5 (%12.5)	3 (%7.5)	15 (%37.5)	X ² :0.830 p:0.849
	GrupII	24 (%60.0)	5 (%12.5)	7 (%17.5)	4 (%10.)	16 (%40)	
4. hafta	Grup I	36 (%90.0)	6 (%15.0)	3 (%7.5)	1 (%2.5)	10 (%25.0)	X ² :0.533 p:1
	GrupII	30 (%75.0)	6 (%15.0)	2 (%5.0)	2 (%5.0)	10 (%25.0)	
8. hafta	Grup I	32 (%80.0)	6 (%15)	2 (%5)	0	8 (%20.0)	X ² :0.291 p:1
	GrupII	32 (%80.0)	5 (%12.5)	3 (%7.5)	0	8 (%20.0)	
12. hafta	Grup I	38 (%95)	2 (%5)	0	0	2 (%5.0)	X ² :1.79 p:0.432
	GrupII	35 (%87.5)	4 (%10.0)	1 (%2.5)	0	5 (%12.5)	

Pearson Chi-Square test



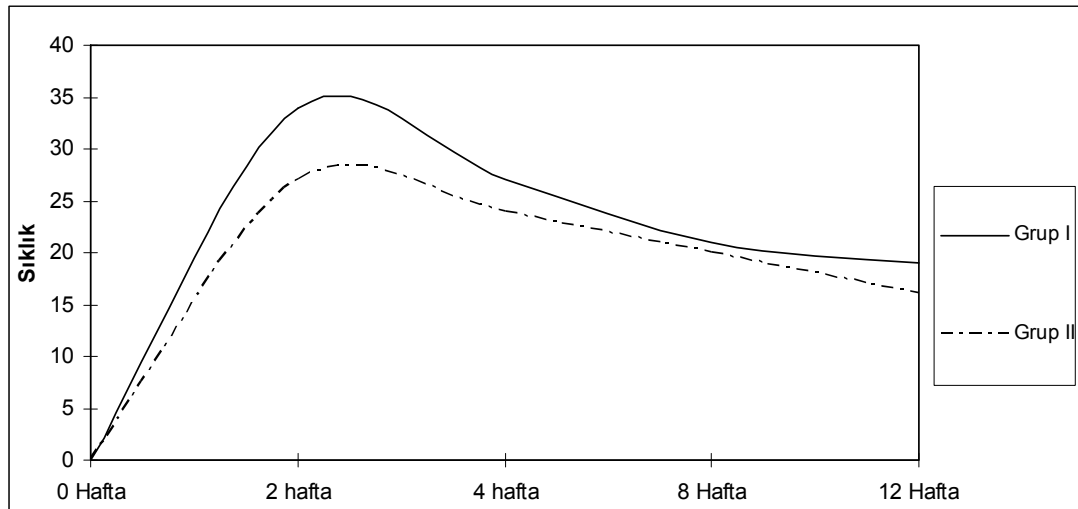
Şekil 4.5. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen eritemin sıklığı

Kuruluk gelişimi değerlendirildiğinde klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 34 (%85.0) hastanın 14'ünde (%35.0) hafif, 13'ünde (%32.5) orta, 7'sinde (%17.5) şiddetli; 4. haftada toplam 27 (%67.5) hastanın 17'sinde (%42.5) hafif, 8'inde (%20.0) orta, 2'sinde (%5.0) şiddetli; 8. haftada toplam 21 (%52.5) hastanın 13'ünde (%32.5) hafif, 8'inde (%20.0) orta ve 12. haftada toplam 19 (%47.5) hastanın 15'inde (%37.5) hafif, 4'ünde (%10.0) orta; nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 27 (67.5) hastanın 13'ünde (%32.5) hafif, 10'unda (%25.0) orta, 4'ünde (%10.0) şiddetli; 4. haftada toplam 24 (%60.0) hastanın 15'inde (%37.5) hafif, 7'sinde (%17.5) orta, 2'sinde (%2.0) şiddetli; 8. haftada toplam 20 (%50.0) hastanın 17'sinde (%42.5) hafif, 3'ünde (%7.5) orta ve 12. haftada toplam 16 (%40.0) hastanın 13'ünde (%32.5) hafif, 2'sinde (%5.0) orta, 1'inde (%2.5) şiddetli düzeyde saptandı. Tablo 4.10.'da tedavi boyunca kuruluk görülen hasta sayısı ve oranları, şekil 4.6.'da her iki tedavi grubunda 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen kuruluğun sıklığı gösterilmiştir gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Kontrollerde kuruluk görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

		Kuruluk				Toplam kuruluk	X ² , p
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
		n	n	n	n	n	
		%	%	%	%	%	
2. hafta	Grup I	6 (%15.0)	14 (%35.0)	13 (%32.5)	7 (%17.5)	34 (%85.0)	X ² :3.825 p:0.281
	GrupII	13 (%32.5)	13 (%32.5)	10 (%25.0)	4 (%10.0)	27 (%67.5)	
4. hafta	Grup I	13 (%32.5)	17 (%17.5)	8 (%20.0)	2 (%5.0)	27 (%67.5)	X ² :0.502 p:0.918
	GrupII	16 (%40.0)	15 (%37.5)	7 (%17.5)	2 (%5.0)	24 (%60.0)	
8. hafta	Grup I	19 (%47.5)	13 (%32.5)	8 (%20)	0	21 (%52.5)	X ² :2.832 p:0.243
	GrupII	20 (%50.0)	17 (%42.5)	3 (%7.5)	0	20 (%50.0)	
12. hafta	Grup I	21 (%52.5)	15 (%37.5)	4 (%10.0)	0	19 (%47.5)	X ² :2.01 p:0.612
	GrupII	24 (%60.0)	13 (%32.5)	2 (%5.0)	1 (%2.5)	16 (%40.0)	

Pearson Chi-Square test



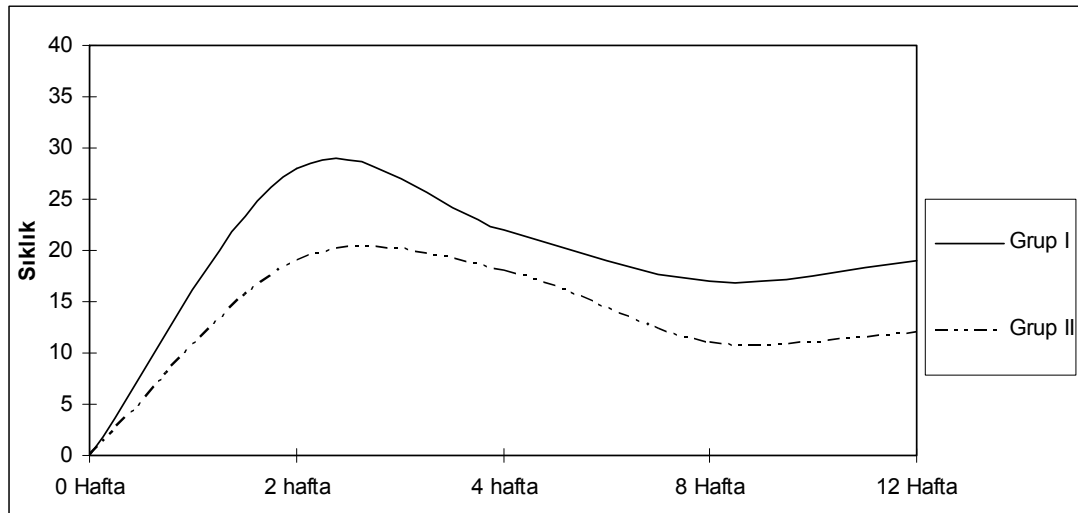
Şekil 4.6. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen kuruluğun sıklığı

Soyulma, klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 28 (%70.0) hastanın 16'sında (%40.0) hafif, 9'unda (%22.5) orta, 3'ünde (%7.5) şiddetli; 4. haftada toplam 22 (%65.0) hastanın 12'sinde (%30.0) hafif, 8'inde (%20.0) orta, 2'sinde (%5.0) şiddetli; 8. haftada toplam 17(%42.5) hastanın 11'inde (%27.5) hafif, 6'sında (%15.0) orta ve 12. haftada toplam19 (%47.5) hastanın 18'inde (%45.0) hafif 1'inde (%2.5) orta; nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 19 (%47.5) hastanın 12'sinde (%30.0) hafif, 7'sinde (%17.5) orta; 4. haftada toplam 18 (%45.0) hastanın 13'ünde (%32.5) hafif, 4'ünde (%10.0) orta, 1'inde (%2.5) şiddetli; 8. haftada toplam 11 (%27.5) hastanın 7'sinde (%17.5) hafif, 4'ünde (%10.0) orta ve 12. haftada toplam 12 (%30.0) hastanın 9'unda (%22.5) hafif, 3'ünde (%7.5) orta düzeyde saptandı. Tablo 4.11'de tedavi boyunca soyulma görülen hasta sayısı ve oranları, şekil 4.7'de her iki tedavi grubunda 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen kuruluşun sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Kontrollerde soyulma görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

		Soyulma				Toplam soyulma	X ² , p
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
		n	n	n	n	n	
		%	%	%	%	%	
2. hafta	Grup I	12 (%30.0)	16 (%40.0)	9 (%22.5)	3 (%7.5)	28 (%70.0)	X ² :6.28 p:0.094
	GrupII	21 (%52.5)	12 (%30)	7 (%17.5)	0	19 (%47.5)	
4. hafta	Grup I	18 (%45.0)	12 (%30.0)	8 (%20.0)	2 (%5.0)	22 (%55.0)	X ² :2.11 p:0.570
	GrupII	22 (%55.0)	13 (%32.5)	4 (%10.0)	1 (%2.5)	18 (%45.0)	
8. hafta	Grup I	23 (%57.5)	11 (%27.5)	6 (%15.0)	0	17 (%42.5)	X ² :1.981 p:0.371
	GrupII	29 (%72.5)	7 (%17.5)	4 (%10.0)	0	11 (%27.5)	
12. hafta	Grup I	21 (%52.5)	18 (%45.0)	1 (%2.5)	0	19 (%47.5)	X ² :5.0 p:0.074
	GrupII	28 (%70.0)	9 (%25.0)	3 (%7.5)	0	12 (%30.0)	

Pearson Chi-Square test



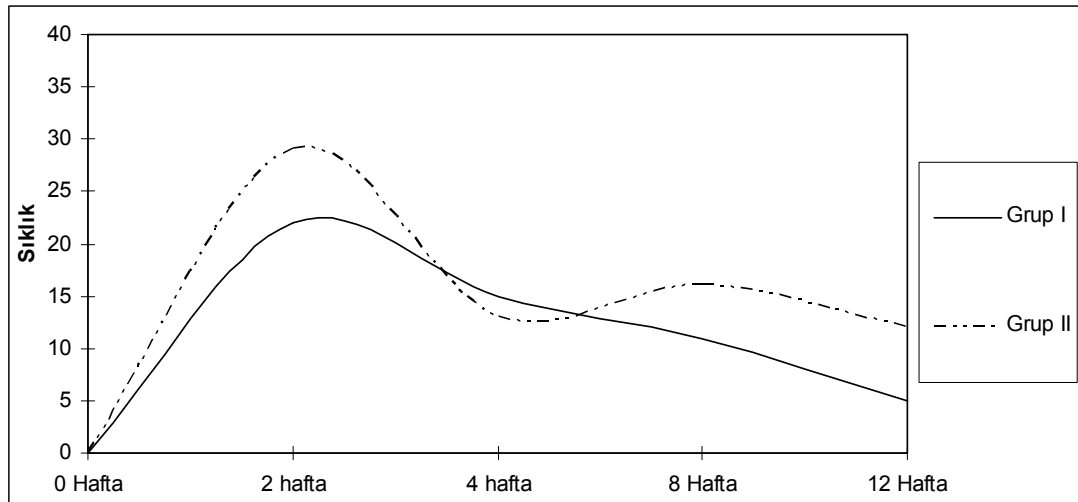
Şekil 4.7. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen soyulmanın sıklığı

Yanma, klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 22 (%65.0) hastanın 16'sında (%40.0) hafif, 3'ünde (%7.5) orta, 3'ünde (%7.5) şiddetli; 4. haftada toplam 15 (%37.5) hastanın 12'sinde (%30.0) hafif, 2'sinde (%5.0) orta, 1'inde (%2.5) şiddetli; 8. haftada toplam 11(%27.5) hastanın 7'sinde (%17.5) hafif, 3'ünde (%7.5) orta, 1'inde şiddetli (%2.5) ve 12. haftada toplam 5 (%12.5) hastanın, 3'ünde (%7.5) hafif, 1'inde (%2.5) orta, 1'inde (%2.5) şiddetli; nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 29 (%72.5) hastanın 18'inde (%45.0) hafif, 3'ünde (%7.5) orta, 8'inde (%20.0) şiddetli; 4. haftada toplam 13(%32.5) hastanın 6'sında (%15.0) hafif, 7'sinde (%17.5) orta; 8. haftada toplam 16 (%40.0)hastanın 11'inde (%27.5) hafif, 4'ünde (%10.0) orta 1'inde (%2.5) şiddetli ve 12. haftada toplam 12 (%30.0) hastanın 10'unda (%25.0) hafif, 2'sinde (%5.0) orta düzeyde saptandı. Tablo 4.12.'de tedavi boyunca yanma görülen hasta sayısı ve oranları, şekil 4.8.'de her iki tedavi grubunda 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen yanmanın sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Kontrollerde yanma görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

		Yanma				Toplam yanma	X ² , p
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
		n	n	n	n	n	
		%	%	%	%	%	
2. hafta	Grup I	18 (%45.0)	16 (%40.0)	3 (%7.5)	3 (%7.5)	22 (%55)	X ² :4.08 p:0.255
	GrupII	11 (%27.5)	18 (%45.0)	3 (%7.5)	8 (%20.0)	29 (%72.5)	
4. hafta	Grup I	25 (%62.5)	12 (%30.0)	2 (%5.0)	1 (%2.5)	15 (%37.5)	X ² :5.85 5 p:0.104
	GrupII	27 (%67.5)	6 (%15.0)	7 (%17.5)	0	13 (%32.5)	
8. hafta	Grup I	29 (%72.5)	7 (%17.5)	3 (%7.5)	1 (%2.5)	11 (%27.5)	X ² :1.50 3 p:0.760
	GrupII	24 (%60.0)	11 (%27.5)	4 (%10.0)	1 (%2.5)	16 (%40.0)	
12. hafta	Grup I	35 (%87.5)	3 (%7.5)	1 (%2.5)	1 (%2.5)	5 (%12.5)	X ² :5.00 0 p:0.07
	GrupII	28 (%70.0)	10 (%25.0)	2 (%5.0)	0	12 (%30.0)	

Pearson Chi-Square test



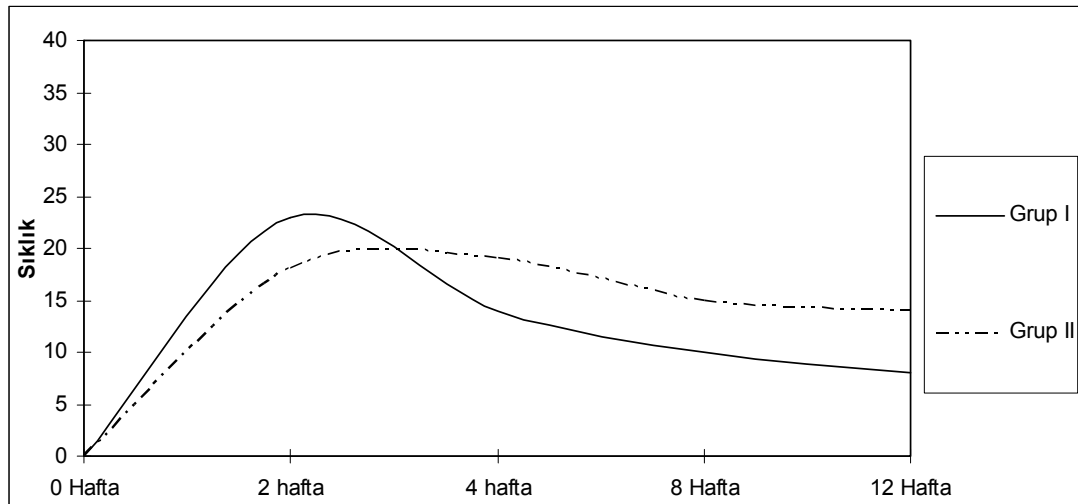
Şekil 4.8. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen yanmanın sıklığı

Kaşıntı, klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 23 (%57.5) hastanın 16'sında (%40.0) hafif, 5'inde (%12.5) orta, 2'sinde (%5.0) şiddetli; 4. haftada toplam 14 (%35.0) hastanın 13'ünde (%32.5) hafif, 1'inde (%2.5) orta; 8. haftada toplam 10 (%25.0) hastanın 9'unda (%22.5) hafif, 1'inde (%2.5) şiddetli ve 12. haftada toplam 8 (%20.0) hastada hafif; nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta 2. haftada toplam 18 (%45.0) hastanın 10'unda (%25.0) hafif, 5'inde (%12.5) orta, 3'ünde (%7.5) şiddetli; 4. haftada toplam 19 hastanın 16'sında (%47.5) hafif, 2'sinde (%5.0) orta, 1'inde (%2.5) şiddetli; 8. haftada toplam 15 (%37.5) hastanın 10'unda (%25.0) hafif, 4'ünde (%10.0) orta ve 1'inde (%2.5) şiddetli ve 12. haftada toplam 14 (%35.0) hastanın 12'sinde (30.0) hafif, 1'inde (%2.5) orta ve 1'inde şiddetli (%2.5) düzeyde saptandı. Tablo 4.13'de tedavi boyunca kaşıntı görülen hasta sayısı ve oranları, şekil 4.9'da her iki tedavi grubunda 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen kaşıntının sıklığı gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Kontrollerde kaşıntı görülen hasta sayısı ve oranlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

		Kaşıntı				Toplam kaşıntı	X ² , p
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli		
		n	n	n	n	n	
		%	%	%	%	%	
2. hafta	Grup I	17 (%42.5)	16 (%40.0)	5 (%12.5)	2 (%5.0)	23 (%57.5)	X ² :2.22 p:0.576
	GrupII	22 (%55.0)	10 (%25.0)	5 (%12.5)	3 (%7.5)	18 (%45.0)	
4. hafta	Grup I	26 (%65.0)	13 (%32.5)	1 (%2.5)	0	14 (%35.0)	X ² :2.176 p:0.553
	GrupII	21 (%52.5)	16 (%40.0)	2 (%5.0)	1 (%2.5)	19 (%47.5)	
8. hafta	Grup I	30 (%75.0)	9 (%22.5)	0	1 (%2.5)	10 (%25.0)	X ² :4.507 p:0.195
	GrupII	25 (%62.5)	10 (%25.0)	4 (%10.0)	1 (%2.5)	15 (%37.5)	
12. hafta	Grup I	32 (%80.0)	8 (%20.0)	0	0	8 (%20.0)	X ² :3.421 p:0.248
	GrupII	26 (%65.0)	12 (%30.0)	1 (%2.5)	1 (%2.5)	14 (%35.0)	

Pearson Chi-Square test

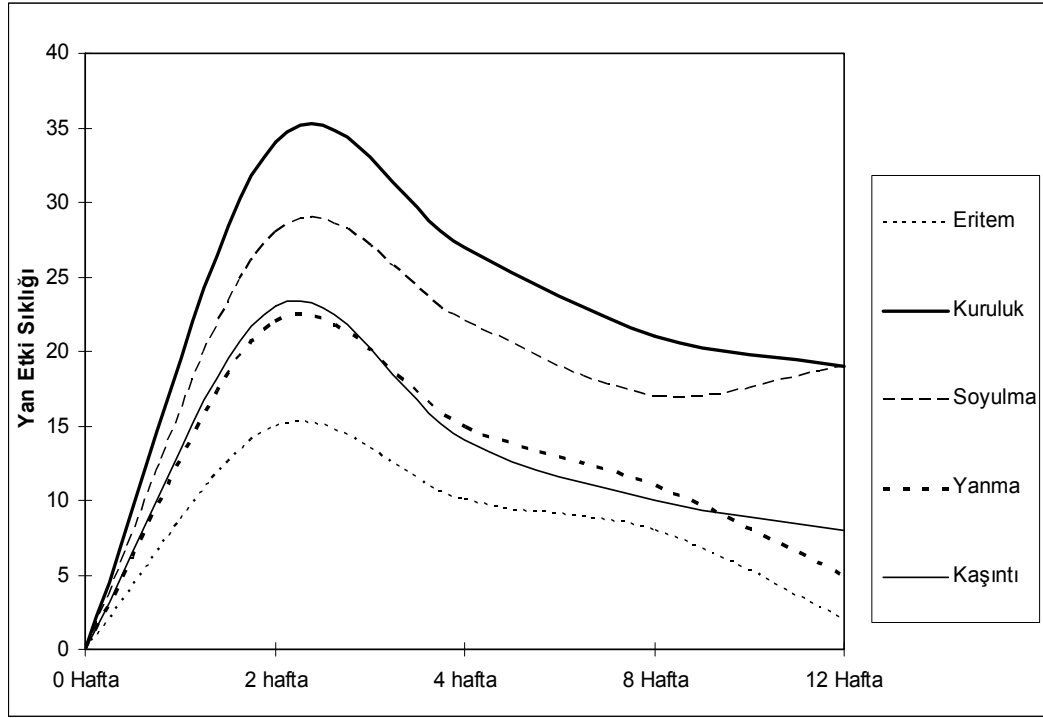


Şekil 4.9. Her iki tedavi grubunda kontrollerde görülen kaşıntının sıklığı

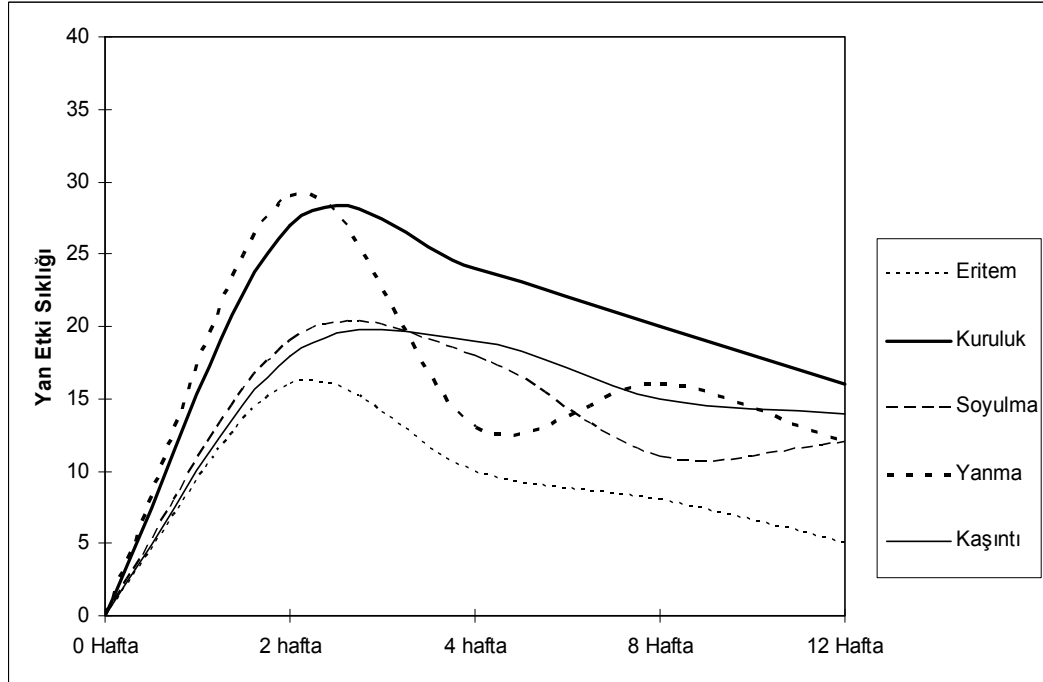
Tablo 4.14’de her iki grup için 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen her bir yan etki için genel toplamlar, şekil 4.10’da klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta, şekil 4.11’de nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grupta 0., 2., 4., 8. ve 12. haftalarda görülen tüm yan etkilerin şiddeti bir arada gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Kontrollerde görülen her bir toplam yan etki ve tedavi gruplarına göre dağılımı

		Yan Etkiler				
		Toplam Eritem	Toplam Kuruluk	Toplam Soyulma	Toplam Yanma	Toplam Kaşıntı
		n	n	n	n	n
		%	%	%	%	%
2. hafta	Grup I	15 %37.5	34 %85.0	28 %70.0	22 %55.0	23 %57.5
	GrupII	16 %40.0	27 %67.5	19 %47.5	29 %72.5	18 %45.0
4. hafta	Grup I	10 %25.0	27 %67.5	22 %55.0	15 %37.5	14 %35.0
	GrupII	10 %25.0	24 %60.0	18 %45.0	13 %32.5	19 %47.5
8. hafta	Grup I	8 %20.0	21 %52.5	17 %42.5	11 %27.5	10 %25.0
	GrupII	8 %20.0	20 %50.0	11 %27.5	16 %40.0	15 %37.5
12. hafta	Grup I	2 %5.0	19 %47.5	19 %47.5	5 %12.5	8 %20.0
	GrupII	5 %5.0	16 %40.0	12 %30.0	12 %30.0	14 %35.0



Şekil 4.10. Grup I'de kontrollerde görülen tüm yan etkilerin sıklığı



Şekil 4.11. Grup II'de kontrollerde görülen tüm yan etkilerin sıklığı

Gruplar eritem gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde her iki grup içinde eritemin şiddetinin giderek azaldığı ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre eritem şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

Gruplar kuruluk gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde her iki grup içinde kuruluğun şiddetinin giderek azaldığı ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre kuruluk şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

Gruplar soyulma gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde her iki grup içinde soyulmanın şiddetinin 4. ve 8. haftalarda giderek azaldığı, 12. haftada ise bir önceki kontrole göre hafif artış olduğu ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre soyulma şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

Gruplar yanma gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde grup I'de soyulmanın şiddetinin giderek azaldığı, grup II'de ise 4. ve 12. haftalarda ilk kontrole göre azalma, 8. haftada ise ilk kontrole göre azalma fakat bir önceki kontrole göre hafif artış olduğu ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre soyulma şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

Gruplar kaşıntı gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde grup I'de kaşıntı şiddetinin giderek azaldığı, grup II'de ise 4. haftada ilk kontrole göre çok hafif bir artma ancak diğer kontrollerde ilk kontrole göre azalma olduğu ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre kaşıntı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

Grup I'de en sık görülen yan etki kuruluk iken azalan sıklıkta soyulma, kaşıntı, yanma, eritem idi.

Grup II'de en sık görülen yan etki kuruluk iken azalan sıklıkta yanma, kaşıntı, soyulma, eritem idi.

4.4. Skindeks 29'un Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi tüm hastalar için Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortalama olarak, semptom skalası skoru 39.29 (28.57-50.00), fonksiyon skalası skoru 22.92 (10.94-41.67) ve emosyon skalası skoru 47.5 (31.25-69.38) olarak saptandı.

Cinsiyete göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortalama olarak, semptom skalası skoru kadınlarda 42.86 (28.57-50.00), erkeklerde 32.14 (18.75-42.86), fonksiyon skalası skoru kadınlarda 23.96 (12.50-41.15), erkeklerde 20.83 (6.77-49.48), emosyon skalası skoru kadınlarda 47.5 (35.00-69.38), erkeklerde 17.86 (14.29-25.00) olarak saptandı. Her iki cinsiyetteki Skindeks 29 skala skorları karşılaştırıldığında; semptom ve emosyon skaları skorlarında kadınlarda göze çarpan bir yükseklik olmasında rağmen tüm skala skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

Yaş gruplarına göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29'un skalaları değerlendirildiğinde 14-19 yaş grubundaki hastalar ile 20-40 yaş grubundaki hastalar arasında tüm skala skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

Hastalık süresi ve çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skala skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında; hastalık süresi 1 yıl ve daha az olan hastalarda semptom ve fonksiyon skala skorları istatistiksel olarak oldukça anlamlı düzeyde ($p<0.01$), emosyon skala skoru ise anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek bulundu.

Pillsbury klasifikasyonuna göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skala skorları değerlendirildiğinde grade 2 ile grade 3 arasında her bir skala için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

Daha yüksek Skindeks 29 skorları daha kötü yaşam kalitesini göstermektedir.

Tedavi öncesi skindeks 29 skala skorlarının ortalama olarak cins, yaş grubu, hastalık süresi ve Pillsbury klasifikasyonuna göre dağılımı tablo 4.15.'de verilmiştir.

Tablo 4.15. Tedavi öncesi Skindeks 29'dan alınan skorların cins ve yaş grubuna göre dağılımı

Skindeks 29 Skalaları	Skor ortancası (25-75)		p
	Cinsiyet		
	Erkek	Kadın	
Semptom	32.14 (18.75-42.86)	42.86 (28.57-50.00)	p:0.052
Fonksiyon	20.83 (6.77-49.48)	23.96 (12.50-41.15)	p:0.768
Emosyon	17.86 (14.29-25.00)	47.5 (35.00-69.38)	p:0.634
	Yaş Grubu		
	14-19	20-40	
	Semptom	39.29 (28.57-58.04)	
Fonksiyon	22.92 (13.02-46.35)	26.04 (8.33-41.15)	p:0.701
Emosyon	20.00 (7.50-39.38)	22.5 (15.00-41.25)	p:0.193
	Hastalık Süresi		
	0-1 yıl	1.01 yıl ve üstü	
	Semptom	28.57 (16.96-42.86)	
Fonksiyon	12.5 (4.17-27.60)	29.17 (16.67-48.44)	p:0.003
Emosyon	32.5 (21.88-60.00)	51.25 (38.75-70.63)	p:0.012
	Pillsbury Klasifikasyonu		
	Grade 2	Grade 3	
	Semptom	39.29 (28.57-50.00)	
Fonksiyon	27.08 (8.33-50.00)	22.92 (11.46-40.63)	p:0.657
Emosyon	47.50 (30.00-67.50)	47.50 (32.50-70.00)	p:0.965

Mann Whitney U testi

Tedavi öncesinde, klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grup I ile nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grup II arasında Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortanca olarak, semptom skalası skoru grup I'de 35.71 (21.43-50.00), grup II'de 42.86 (32.14-52.68); fonksiyon skalası skoru grup I'de 18.75 (8.85-34.90), grup II'de 31.25 (13.02-49.48);

emosyon skalası skoru grup I’de 42.50 (28.13-55.62), grup II’de 61.25 (40.00-71.88) olarak saptandı.

Her iki grup arasında semptom ve emosyon skala skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p>0.05$) emosyon skala skoru 2. grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Her iki grup için Skindeks 29 skala skor ortancalarının karşılaştırılması tablo 4.16.’da verilmiştir.

Tablo 4.16. Her iki grup için tedavi öncesi Skindeks 29 skala skor ortalamalarının karşılaştırılması

Skindeks 29 Skalaları	Tedavi Öncesi Skor Ortancası (25-75)		p
	Klindamisin+BPO	Nadifloksasin+BPO	
Semptom	35.71 (21.43-50.00)	42.86 (32.14-52.68)	p:0.064
Fonksiyon	18.75 (8.85-34.90)	31.25 (13.02-49.48)	p:0.089
Emosyon	42.50 (28.13-55.62)	61.25 (40.00-71.88)	p:0.007

Mann Whitney U testi

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesinde Skindeks 29’un semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki sorulara verdikleri cevaplar ayrı ayrı incelendi. Hiçbir zaman cevabı ‘hayır’ olarak değerlendirilirken, nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman cevapları ‘evet’ olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki her soru için evet yanıtı verenlerin dağılım oranları hesaplandı. Bu oranlar tablo 4.17., 4.18. ve 4.19.’da gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Tedavi öncesinde hastaların semptom skalasının % dağılımı

Semptom Skalasının Soruları	Cevapların % Dağılımı
Cildim acıyor	76.2
Cilt problemimde yanma ve batma hissediyorum	76.2
Cildim kaşınıyor	81.2
Su cilt problemimi rahatsız ediyor	27.5
Cildim tahriş oluyor	91.2
Cildim hassas	91.2
Cilt problemimde kanamalar oluyor	63.7

Tablo 4.18. Tedavi öncesinde hastaların fonksiyon skalasının % dağılımı.

Fonksiyon Skalasının Soruları	Cevapları n % Dağılımı
Cilt rahatsızlığım uyku kalitemi etkiliyor	36.2
Cilt rahatsızlığım çalışmamı ve hobilerimle uğraşmamı güçleştiriyor	68.7
Cilt rahatsızlığım sosyal hayatımı etkiliyor	80
Cilt rahatsızlığım yüzünden evde kalmayı tercih ediyorum	52.5
Cilt rahatsızlığım sevdiklerimle yakınlaşmama engel oluyor	60
Cilt rahatsızlığım yüzünden birçok şeyi yalnız yapmayı tercih ediyorum	52.5
Cilt rahatsızlığım duygularımı ifade etmemi güçleştiriyor	46.2
Cilt rahatsızlığım diğer insanlarla ilişkilerimi etkiliyor	58.7
Cilt rahatsızlığım sevdiğim insanlar için problem oluyor	42.5
Cilt rahatsızlığım diğer insanlarla birlikte olma isteğimi azaltıyor	61.2
Cilt rahatsızlığım cinsel hayatımı etkiliyor	16.2
Cilt rahatsızlığım beni yoruyor	77.5

Tablo 4.19. Tedavi öncesinde hastaların emosyon skalasının % dağılımı.

Emosyon Skalasının Soruları	Cevapları n % Dağılımı
Cilt rahatsızlığımın ciddi olabileceğinden endişe ediyorum	92.5
Cilt rahatsızlığım yüzünden kendimi depresif hissediyorum	88.7
Cilt rahatsızlığımın iz bırakmasından endişe ediyorum	97.7
Cilt rahatsızlığımından dolayı utanıyorum	62.5
Cilt rahatsızlığımın daha kötüye gitmesinden dolayı endişe ediyorum	98.7
Cilt rahatsızlığımından dolayı kızgınım	86.2
Cilt rahatsızlığımından dolayı mahcubiyet duyuyorum	57.5
Cilt rahatsızlığımın yüzünden çaresiz kaldığımı, cesaretimin kırıldığımı hissediyorum	66.2
Cilt rahatsızlığımın yüzünden kendimi küçük düşmüş hissediyorum	50
Cilt rahatsızlığımın beni rahatsız ediyor	95

Tedavi sonrası tüm hastalar için Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortanca olarak, semptom skala skoru 21.43 (14.29-32.14), fonksiyon skala skoru 8.33 (2.08-20.83) ve emosyon skala skoru 22.50 (12.50-39.38) olarak saptandı.

Skindeks 29 semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki skor ortancalarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu (her biri için $p < 0.001$). Skindeks 29 skalaları skor ortancalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre dağılımı tablo 4.20.'de verilmiştir.

Tablo 4.20. Skindeks 29 skalaları skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre dağılımı.

Skindeks 29 skalaları	Tedavi öncesi ve sonrası skor ortancası (25-75)		p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Semptom	39.29 (28.57-50.00)	21.43 (14.29-32.14)	p<0.001
Fonksiyon	22.92 (10.94-41.67)	8.33 (2.08-20.83)	p<0.001
Emosyon	47.50 (31.25-69.38)	22.50 (12.50-39.38)	p<0.001

Wilcoxon Signed Ranks test

Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grup I'de Skindeks 29 semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki skor ortancalarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu (her biri için p<0.001). Grup I için skindeks 29 skalaları skor ortancalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre dağılımı tablo 4.21.'de verilmiştir

Tablo 4.21. Grup I için Skindeks 29 skala skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre dağılımı.

Skindeks 29 skalaları	Klindamisin ve %5 BPO		p
	Skor Ortancası (25-75)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Semptom	35.71 (21.43-50.00)	16.07 (10.71-27.68)	p<0.001
Fonksiyon	18.75 (8.85-34.90)	7.29 (2.08-14.58)	p<0.001
Emosyon	42.50 (28.13-55.63)	16.25 (7.50-25.00)	p<0.001

Wilcoxon Signed Ranks test

Nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grup II'de Skindeks 29'un semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki skor ortancalarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu (her biri için $p<0.001$). Grup II için Skindeks 29 skalaları skor ortancalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre dağılımı tablo 4.22.'de verilmiştir.

Tablo 4.22. Grup II için Skindeks 29 skala skor ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasına göre dağılımı.

Skindeks 29 skalaları	Nadifloksasin ve %5 BPO		p
	Skor Ortancası (25-75)		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Semptom	42.86 (32.14-52.68)	21.43 (17.86-37.5)	$p<0.001$
Fonksiyon	31.25 (13.02-49.48)	12.50 (4.17-30.21)	$p<0.001$
Emosyon	61.25 (40.00-71.88)	31.25 (18.13-49.38)	$p<0.001$

Wilcoxon Signed Ranks test

Tedavi sonrasında, klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grup I ile nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grup II arasında Skindeks 29 skala skor ortalamaları değerlendirildiğinde ortanca olarak, semptom skalası skoru grup I'de 16.07 (10.71-27.68), grup II'de 21.43 (17.86-37.50), fonksiyon skalası skoru grup I'de 7.29 (2.08-14.58), grup II'de 12.50 (4.17-30.21), emosyon skalası skoru grup I'de 16.25 (7.50-25.00) , grup II'de 31.25 (18.13-49.38) olarak saptandı.

Her iki grup arasında tedavi sonrasında tüm skala skorlarında grup I'de daha düşük skor ortancasına sahip olup, semptom ve fonksiyon skalaları skor ortancası açısından bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$), emosyon skalası skor ortancası açısından ise oldukça anlamlı düzeyde idi ($p<0.01$). Her iki grup için tedavi sonrası Skindeks 29 skala skor ortancalarının karşılaştırılması tablo 4.23.'de verilmiştir.

Tablo 4.23. Her iki grup için tedavi sonrası Skindeks 29 skala skor ortalamalarının karşılaştırılması.

Skindeks 29 skalaları	Tedavi Sonrası Skor Ortancaları (25-75)		p
	Klindamisin+BPO	Nadifloksasin+BPO	
Semptom	16.07 (10.71-27.68)	21.43 (17.86-37.5)	p:0.012
Fonksiyon	7.29 (2.08-14.58)	12.50 (4.17-30.21)	p:0.039
Emosyon	16.25 (7.50-25.00)	31.25 (18.13-49.38)	p:0.007

Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

5.1. Hastaların Özellikleri

Bu çalışmada; hafif ve orta şiddetli AV hastalarında klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel ile nadifloksasin krem ve %5 BPO jel kombinasyonunun tedavideki etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırıldı, ayrıca AV ve tedavisinin yaşam kalitesine olan etkisi belirlenmeye çalışıldı.

Akne vulgaris oldukça sık görülen bir hastalık olup, yaşları 12-25 arasında değişen kişilerin % 85'i etkilenmektedir(20). Ergenlik sonrası devam edebilir fakat %8'i geç başlangıçlıdır. Erkek hastaların %1'inde ve kadın hastaların %5'inde akne lezyonları 40 yaş civarında görülebilir(21). Her iki cins eşit sıklıkla tutulur ancak erkeklerde akne daha şiddetli seyredir(19). Görülme sıklığı kadınlarda 14-17, erkeklerde 16-19 yaş grubunda artmaktadır(21).

Thiboutot ve ark.(14) 12 yaş ve üstü 2813 akneli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ortanca olarak yaşı 16.8, kadın sayısını 1475 (%52.4), erkek sayısını 1338 (%47.6) olarak bulmuşlardır.

Tunca ve ark.'nın(74) çalışmalarında hastaların yaşları 18-28 arasında, nadifloksasin grubunun yaş ortalaması 20.33 (18-27), eritromisin grubunun ise 20.49 (18-28) olup çalışmaya katılan 86 hastanın 55'i (%63.95) kadın, 31'i (%36.05) erkek olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada da hastaların yaşları 14-40 yaş arasında değişmekte, yaş ortancası 20 (18.00-22.75), kadınların yaş ortancası 20.50 (19.00-23.00), erkeklerin yaş ortancası ise 18.00 (16.25-21.00) idi ve istatistiksel olarak her iki cins arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu($p>0.05$).

Hastaların 64'ü (%80) kadın ve 16'sı (% 20) erkek olup, tüm hastaların 32'si (%40) 14-19 yaş arasında, 48'i (%60) 20-40 yaş arasındaydı. Hastalığın başlangıç yaşı ortanca olarak 16 yaş (14-18) olup, kadınlar için 16,5 yaş (15-18), erkekler için 15 yaş (14-19) idi. Bu çalışmada her iki cins arasında başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki cinsin eşit oranda tutulduğu bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda genellikle ve bu çalışmada da kadınlarda daha sık olarak bulunmuştur. Bu kadın hasta sayısında fazlalığın nedeni kadınların dış görünüşleriyle daha fazla ilgili olmaları nedeniyle duydukları utanma ve sıkıntı ile doktora daha çok başvurmasıyla açıklanabilir.

Cunliffe ve ark.'nın(75) 79 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortalama hastalık süresi klindamisin ile %5 BPO kombinasyonu jel alan grupta 5.4 ± 3.3 yıl, klindamisin tedavisi alan grupta 5.6 ± 2.7 yıl olarak bulunmuştur.

Langner ve ark.'nın(76) yaptığı çalışmada ise ortalama hastalık süresi 5.1 (standart sapma 4.5) yıl olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada hastalık süresi ortancası 3 (1.5-5) yıl olup, kadınlarda 3 (1.5-5) yıl, erkeklerde 2 (0.5-5.13) yıl idi ve istatistiksel olarak her iki cins arasında hastalık süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Langner ve ark.'nın(76) yaptığı çalışmada 148 hastanın 134'ü (%90.54) daha önce akne tedavisi almıştı.

Bu çalışmada da hastalardan 46'sı (%57.5) daha önce akne tedavisi almış, 34'ü (%42.5) ise almamıştı. Daha önce akne tedavisi alma durumunun cins ve yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p > 0.05$).

Bu çalışmada 2 farklı tedavi verilen grup arasında yaş, yaş grupları, cinsiyet, başlangıç yaşı, hastalık süresi ve daha önce akne tedavisi alma durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (her biri için $p > 0.05$).

5.2. Klinik Değerlendirme

AV lezyonları polimorfizm gösterir(25). İnflamatuar olmayan kapalı ve açık komedonlar, değişen şiddetlerde inflamatuvar papül, püstül, nodül, abse, drene sinüsler ve tüm bunların sonrasında gelişebilen skar şeklinde lezyonları mevcuttur(19,21,25).

Akne derecelendirmesinde, baskın olan lezyonun gözlenmesi, inflamasyon olup olmaması ve etkilenen alan genişliğinin tahmini gibi özelliklere dikkat edilmesi gereklidir(32). 1956 yılında Pillsbury ve ark. tarafından oluşturulan derecelendirme sistemine göre yüzde sınırlı olan komedonlar, ara sıra küçük papül ve püstüller grade 2'yi oluştururken, yine yüzde sınırlı olan çok sayıda komedonlar, çok yaygın küçük inflamatuvar papül ve püstüller ile az sayıda nodül ise grade 3'ü oluşturmaktadır(32).

Leyden ve ark.'nın(77) yaptığı çalışmada, çalışmayı tamamlayan 400 hastanın 329'u grade 2 iken, 71'i ise grade 3 idi. Çalışmadaki gruplar arasında klindamisin haricinde grade 2/3 oranında anlamlı fark yoktu. Klindamisin grubunda ise diğer gruplara göre anlamlı derecede grade 2/3 oranı daha azdı(77).

Bu çalışmada da 80 hastanın 43'ü Pillsbury klasifikasyonuna göre grade 2 iken, 37'si grade 3 idi ve tedavi grupları arasında akne şiddeti derecelendirilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

AV'de tedavinin amacı hastalığın şiddetini ve süresini azaltarak, bu süreci en az fiziksel ve psikolojik hasarla atlattır(19). Tedavi seçiminde; aknenin süresi, lezyonların şiddeti ve tipi, hastalığın psikolojik etkisi, skarlaşmaya yatkınlık, deri tipi, daha önceki tedavilere verilen yanıt gibi faktörler önem taşımaktadır(2,3,13,21,39). Komedonal veya papülopüstüler, hafif ve orta şiddetli AV'de topikal tedaviler kullanılır(4). Topikal antibiyotikler hafif-orta şiddetli, skar oluşturmeyen papül ve püstüllerin ön planda olduğu inflamatuvar AV tedavisinde kullanılmaktadır(5). Topikal antibiyotiklerin diğer topikal tedavilere göre eritem, kuruluk,soyulma, yanma ve kaşıntı şeklinde olan yan etkileri daha azdır, oral antibiyotiklere göre daha yavaş ve daha az etkilidirler. Etkilerinin nispeten yavaş başlangıçlı olması ve bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle tek başlarına kullanılmaları önerilmez(13). BPO ile kombine edildiklerinde *P. acnes* direnci riski azalır, komedonlar üzerine etkisi artar (4,13). Topikal antibiyotiklerden bazıları klindamisin, nadifloksasin ve eritromisindir.

BPO antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve komedolitik etkinlik gösterir (11). BPO'in eritromisin ve klindamisin ile birlikte bulunduğu preparatları mevcuttur(11). Henüz nadifloksasin ile birlikte preparatı yoktur.

Klindamisin, linkomisin derivesi olan, bir semisentetik linkozamiddir (51).

Klindamisin %1 ve BPO %5 jel kombine olarak kullanımı, bu ajanların tek başlarına kullanımlarından daha etkili bulunmuştur(52).

Klindamisin ve BPO jel kombine olarak kullanıldığı çalışmaları değerlendirdiğimizde;

Lookingbill ve ark.'nın(78) klindamisin+BPO jel, klindamisin jel, BPO jeli karşılaştırdıkları 334 hasta üzerinde yaptıkları çift kör, randomize, paralel, plasebo kontrollü bir çalışmada, üç aktif tedavinin hepside genel düzelme, inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonları azaltmada plasebodan anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel, iyi ile mükemmel genel yanıt vermede ($p\leq 0.001$), inflamatuvar lezyonları azaltmada

($p \leq 0.02$) iki ajandan ve noninflamatuvar lezyonları azaltmada tek başına kullanılan klindamisinden anlamlı derecede üstün bulunmuştur($p \leq 0.01$) (78).

Leyden ve ark.'nın(77) klindamisin+BPO jel, klindamisin jel, BPO jeli karşılaştırdıkları 480 hasta üzerinde yaptıkları çift kör, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, üç aktif tedavinin hepside inflamatuvar ve toplam lezyonlar üzerine etkili bulunmuştur. Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel, inflamatuvar lezyonlar üzerine diğer iki tedaviye göre önemli derecede daha etkili bulunmuş ve bu farklı etkinin klindamisine göre 2. haftada ($p \leq 0.0003$), BPO'ye göre ise 6. haftada($p \leq 0.0022$) başladığı ve çalışmanın sonlandırıldığı 10. haftaya kadar devam ettiği; noninflamatuvar lezyonlar üzerine yine diğer iki tedaviye göre önemli derecede daha etkili bulunmuş ve bu farklı etkinin klindamisine göre 2. haftada ($p \leq 0.0001$), BPO'ye göre ise 6. haftada($p \leq 0.0184$) başladığı ve çalışmanın sonlandırıldığı 10. haftaya kadar devam ettiği gösterilmiştir. Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel, iyi ile mükemmel genel yanıt vermede iki ajandan anlamlı derecede üstün bulunmuştur($p < 0.0001$) (77).

Fagundes ve ark.'nın(79) klindamisin+BPO jel, klindamisin jel, BPO jeli karşılaştırdıkları 358 hasta üzerinde yaptıkları çift kör, randomize, paralel, plasebo kontrollü bir çalışmada, üç aktif tedavide inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonlar üzerine etkili bulunmuştur. Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel, hem inflamatuvar hemde noninflamatuvar lezyonlar üzerine diğer iki tedaviye göre 5., 8. ve 11. haftalarda önemli derecede daha etkili ($p < 0.05$) bulunmuştur. Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 11. haftanın sonunda inflamatuvar lezyonların sayısında %53, noninflamatuvar lezyonların sayısında ise %25 azalma ve iyi ile mükemmel genel yanıt vermede iki ajandan anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir($p < 0.05$) (79).

Thiboutot ve ark.'nın(14) klindamisin+BPO jel, klindamisin jel, BPO jeli karşılaştırdıkları 2813 hasta üzerinde yaptıkları çift kör, randomize, paralel, plasebo kontrollü bir çalışmada, üç aktif tedavide noninflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyonlar üzerine etkili bulunmuştur. Klindamisin ve %2.5 benzoil peroksit kombinasyonu jel, noninflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyonlar üzerine diğer iki tedaviye göre 4. ve 12. haftalarda önemli derecede daha etkili (her biri için $p < 0.001$) bulunmuştur. Klindamisin ve %2.5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan

grupta 12. haftanın sonunda noninflamatuvar lezyonların sayısında %43.2, inflamatuvar lezyonların sayısında %54.6 azalma, toplam lezyonların sayısında ise %47.9 azalma ve iyi ile mükemmel genel yanıt vermede iki ajandan önemli derecede üstün olduğu gösterilmiştir($p<0.001$) (14).

Literatürde gerek bu çalışma benzeri gerekse klindamisin ile nadifloksasin arasında yapılmış bir çalışmaya rastlamadı. Topikal klindamisin ile eritromisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik olarak benzer oldukları gösterilmiştir(80,81).

Nadifloksasinin BPO ile kombine preparatı henüz bulunmadığı gibi literatürde BPO ile yapılmış çalışması da yoktur. Nadifloksasin ile yapılmış çalışmaları değerlendirdiğimizde;

Plewig ve ark.'nın(82) nadifloksasin %1 krem ile eritromisin %2 kremin karşılaştırıldığı 474 hasta üzerinde yapılan, çok merkezli, çift kör faz 3 çalışmada eritromisin% 2 krem ve nadifloksasin %1 krem ile inflamatuvar lezyon sayılarında ortalama azalma sırasıyla % 64,7 ve % 66,7 olarak bulunmuş ve klinik olarak nadifloksasin kremin eritromisin krem ile benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada nadifloksasin kremin P.acnes üzerine etkisinin daha üstün olduğu belirtilmiştir(82).

Tunca ve ark.'nın(74) nadifloksasin %1 krem ile eritromisin %4 jelin karşılaştırıldığı 86 hasta üzerinde yaptıkları randomize, açık uçlu çalışmada nadifloksasin %1 krem ve eritromisin% 4 jel ile tüm lezyonlarda 4. haftadan başlayarak, 4.-8.hafta ve 8.-12. haftalarda istatistiksel olarak her iki grupta azalma saptanmış, iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında eritromisin tedavisi alan grupta hafif derece daha fazla azalma olsa da bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, iki tedavinin etkinliği eşit olarak değerlendirilmiştir. 12. haftada nadifloksasin tedavisi alan grupta noninflamatuvar lezyonlarda %26.4 papüllerde %51.19 ve püstüllerde %55.95, eritromisin tedavisi alan grupta noninflamatuvar lezyonlarda %27.29 papüllerde %54.64 ve püstüllerde %58.60 oranında azalma saptanmıştır. İyi ile mükemmel genel yanıt vermede iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(74).

Literatürde gerek bu çalışma benzeri gerekse klindamisin ile nadifloksasin arasında yapılmış bir çalışmaya rastlamadı. Literatürde yer alan klindamisin ve BPO

kombinasyonu ile diğer kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar incelendiğinde;

Leyden ve ark.'nın(83) klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel, BPO jel, eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavilerini karşılaştırdıkları 492 hasta üzerinde yapılan tek kör, randomize, çok merkezli bir çalışmada üç tedavide noninflamatuvar ve inflamatuvar lezyonlar üzerine etkili bulunmuştur. Ortalama noninflamatuvar lezyonlarda azalma sayısal olarak klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan grupta diğer iki tedaviye göre daha fazla olsa da, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ortalama inflamatuvar lezyonlarda azalma ise klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan grupta tek başına BPO jel tedavisi alan gruptan istatistiksel olarak önemli derecede fazla iken($p=0.04$), eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi ile benzer bulunmuştur($p=0.40$). Hastaların ve araştırmacı doktorun değerlendirmesi açısından her üç grup içinde iyileşmeyi göstermiştir. Doktor değerlendirmesi açısından klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan grupta 10 haftalık tedavi boyunca devam etmiş ve bu düzelmenin ortalama yüzdesi 4., 6., ve 10. haftalarda tek başına BPO jel tedavisi alan gruptan istatistiksel olarak önemli derecede yüksekken (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.03$, $p=0.01$), eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu jel alan gruptan tüm kontrollerde sayısal olarak yüksek, istatistiksel olarak ise farklılık saptanmamıştır. Hasta değerlendirmesine göre 10. haftadaki düzelme klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan grupta istatistiksel olarak BPO jel tedavisi alan gruptan istatistiksel olarak önemli derecede yüksek ($p<0.001$), eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan gruptan ise sayısal olarak yüksek fakat istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. İyi ile mükemmel düzelme gösterenler klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan grupta BPO jel tedavisi alan grupta anlamlı derecede yüksekken (sırasıyla %62, %50 ve $p=0.02$), eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavisi alan grupta benzer (%60, $p=0.68$) bulunmuştur(83).

Langner ve ark.'nın(76) topikal klindamisin ve BPO kombinasyonu ile eritromisin ve çinko asetat kombinasyonu tedavilerini karşılaştırdıkları 148 hasta üzerinde yapılan, tek kör, randomize çalışmada; klindamisin ve BPO kombinasyonu total lezyonu azaltmada, eritromisin ve çinko asetat kombinasyonuna göre daha

erken başlangıç göstermiştir. Birinci hafta sonunda klindamisin ve BPO kombinasyonu kullanan hastaların %31.5, eritromisin ve çinko asetat kullanan hastaların %17.3'ü noninflamatuvar lezyonların tedavisinde başarı gösterirken, aynı yüzdeler inflamatuvar lezyon tedavisi başarısı için %39.7 ve %29.3 olmuştur. 2. haftada da aynı fark gözlenmiş olup, klindamisin ve BPO kombinasyonu kullanan hastaların noninflamatuvar lezyon sayısını azaltmadaki başarısı %53.4 iken, eritromisin ve çinko asetat kullanan hastalardaki başarı oranı %36'dır. İnflamasyonlu lezyonlarda ise tedavi başarı oranları %72.6 ve %53 olmuştur(76).

Bu çalışmada grup I'de 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla noninflamatuvar lezyon sayısında başlangıca göre azalma oranları %32.55, %46.51, %69.76, %83.72 inflamatuvar lezyon sayısında %22.72, %50.00, %61.36 ve %84.09, toplam lezyon sayısında %23.25, %43.41, %68.21 ve %85.27 olarak tespit edildi. Bu tedavinin AV'de hem inflamatuvar, hem noninflamatuvar hemde toplam lezyonlar üzerinde ileri düzeyde etkili olduğu saptandı. Grup II'de 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla noninflamatuvar lezyon sayısında azalma oranları %,21.87 %35.93, %51.56, %75.00; inflamatuvar lezyon sayısında %20.51, %43.58, %53.84. ve %69.23, toplam lezyon sayısında %21.81, %43.63, %57.27 ve %75.45, olarak tespit edildi. Bu tedavinin AV'de inflamatuvar lezyonlar üzerine daha belirgin olmak üzere hem inflamatuvar, hem noninflamatuvar hemde toplam lezyonlar üzerinde ileri düzeyde etkili olduğu saptandı. noninflamatuvar lezyonlarda grup I'de tüm kontrollerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanırken; grup II'de 4., 8. ve 12. hafta kontrollerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu, 2. hafta kontrolünde ise başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmadığı saptandı. 4. hafta ile 12. hafta kontrollerinde bir önceki kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmadığı saptandı. İnflamatuvar lezyonlarda her iki grupta da tüm kontrollerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptandı. Toplam lezyonlarda her iki grupta da grupta 4., 8. ve 12. hafta kontrollerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu, 2. hafta kontrolünde ise başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmadığı saptandı. Gruplar 12. hafta kontrollerinde birbirleriyle karşılaştırıldığında, non inflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyonlar üzerinde birbirine yakın etkinlikte olduğu saptandı. Orta derece ve üzeri iyileşme gösterdiğini

ifade eden hasta sayısı grup I'de orta derecede 11, iyi derecede 17 ve tam derecede 3 olmak üzere toplam 31 (%77.5), grup II'de orta derecede 10, iyi derecede 17 ve tam derecede 4 olmak üzere toplam 31 (%77.5) olarak hesaplanırken araştırmacı doktorun gözlemi grup I'de orta derecede 5, iyi derecede 24 ve tam derecede 6 olmak üzere toplam 35 (%87.5), grup II'de orta derecede 8, iyi derecede 23 ve tam derecede 4 olmak üzere toplam 35 (%87.5) olarak hesaplandı. Olguların değerlendirmesine göre çalışmaya katılan 80 hastanın 62'inde (%77.5) orta derece ve üzeri (%50 ve üzeri) iyileşme gözlenirken araştırmacı doktorun değerlendirmesine göre çalışmaya katılan 80 hastanın 70'inde (%87.5) orta derece ve üzeri iyileşme gözlemlendi.

5.3. Yan Etkiler

Akne vulgarisin topikal tedavisinde görülen yan etkiler sıklıkla eritem, kuruluk, soyulma, yanma ve kaşıntı şeklinde lokal iritasyon bulguları olup, bu yan etkiler hastalar tarafından genellikle tolere edilebilir düzeyde kalmaktadır. Çalışmamızda verilen her iki tedavi kombinasyonunda bu yan etkilere yol açabilmektedir.

BPO'in kullanımını kısıtlayan yan etkileri konsantrasyona bağlı eritem, deskuamasyon ve kaşıntı ile ortaya çıkan iritasyon, kuruluk ile oksidatif özelliğinden kaynaklanan giysi ve saçların rengini açmasıdır. İritasyon genelde tedavinin ilk günlerinde olur ve devamında azalır(12,13,18). BPO'in % 2.5, 5, 10 ve 20 konsantrasyonlarda çeşitli formulasyonları vardır. Etki doz bağımsızdır fakat iritasyon yüksek konsantrasyonlarda artmaktadır.

Topikal klindamisin tedavisi sonrası nadiren psödomembranöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir (51).

Lookingbill ve ark.'nın(78) yaptıkları klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel, BPO jel ve klindamisin jel tedavilerini karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmada her üç tedavininde hastalar tarafından iyi tolere edildiği saptanmıştır. Soyulma klindamisin ve BPO kombinasyonu ve BPO tedavileri alan gruplarda klindamisin grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede daha sık ($p<0.02$), eritemin ise BPO ile tedavide daha sık görüldüğü belirtilmiştir. BPO tedavisi alan hastalardan 1 tanesinde orta derece yanma ve batma olduğu, tüm tedavi grupları içinde ise yan etkilere bağlı çalışmayı bırakan 1 hasta olduğu gösterilmiştir(78).

Leyden ve ark.'nın(77) yaptıkları klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel, BPO jel ve klindamisin jel tedavilerini karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmada eritem görülme sıklığı sırası ile %2.5, %0.8,%0.8, kuruluk görülme sıklığı ise yine sırasıyla %9.2,%9.2,%6 olarak gösterilmiş, 5 hastanın yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı saptanmıştır.

Fagundes ve ark.'nın(79) yaptıkları klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel, BPO jel ve klindamisin jel tedavilerini karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmada her üç tedavininde hastalar tarafından iyi tolere edildiği saptanmıştır. Klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu tedavisinde hafif orta dereceden şiddetli lokal yan etki görülmemiştir.

Thiboutot ve ark.'nın(14) klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel, BPO jel ve klindamisin jel tedavilerini karşılaştırdıkları plasebo kontrollü çalışmada klindamisin ve %5 BPO kombinasyonunun diğer tedavilerle benzer şekilde mükemmel derecede tolere edildiğini, sıklıkla yan etkilerin hafif ve orta derecede olduğunu ve tedavi sonunda eritem, soyulma, kaşıntı, yanma ve batma şeklinde yan etki skorlarının tüm gruplar için 1'den(1=hafif) az olduğunu saptamışlardır.

Cunliffe ve ark.'nın(75) klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel ile BPO jel tedavilerini karşılaştırdıkları randomize, çift kör, tek merkezli çalışmada gruplar için sırasıyla kuruma 11/40 hasta, 2/39 hasta; soyulma 6/40 hasta, 2/39 hasta; kaşıntı 3/40 hasta, 2/39 hasta; eritem 3/40 hasta, 0 /39hasta olarak saptamışlar. Tüm yan etkilerin hafif orta derecede olduğunu, hiçbir yan etkinin hastalarda tedaviyi bıraktıracak düzeyde olmadığını, gruplar arasında farklılık olmadığını ve şiddetin zamanla azaldığını belirtmişlerdir(75).

Leyden ve ark.'nın(83) klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel, BPO jel ve eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu jel tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada 3 grup arasında göreceli benzer yan etki sıklığı saptamışlardır (sırasıyla %22, %28, %28). En sık görülen yan etkinin kuruluk olduğunu ve bu etkininde en sık BPO tedavisi alan grupta (%7.3), azalan sıklıkta klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu (%4.8), eritromisin ve %5 BPO kombinasyonu (%4.3) tedavilerinde görüldüğünü belirtmişlerdir(83).

Bu çalışmada klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel ile nadifloksasin krem ve %5 BPO jel kombinasyonunun etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırıldı.

Literatürde gerek bu çalışma benzeri gerekse klindamisin ile nadifloksasin arasında yapılmış bir çalışmaya rastlamadı.

Henüz yapılan insan ve hayvan çalışmalarında nadifloksasinin fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonları bildirilmemiştir. Ancak krem baz nadifloksasin ile ışığa karşı intolerans gelişebilir. Buyüzden nadifloksasin krem kullanımı sırasında güneş ve UV'den kaçınılmalıdır. AV tedavisinde uzun süreli kullanımda fotokarsinojenik etkisi bilinmemektedir(54).

Plewig ve ark.'nın(82) yaptıkları nadifloksasin %1 krem ile eritromisin %2 kremin karşılaştırıldığı çalışmada, nadifloksasin grubunda uygulanma yerinde pruritus, eritem, yanma, soyulma, kuruluk ve ciltte hassasiyet şeklinde şiddetli olmayan minör yan etkiler gözlemlenirken, eritromisin grubunda bu yan etkiler çok daha şiddetli olarak kaydedilmiştir.

Tunca ve ark.'nın(74) yaptıkları nadifloksasin %1 krem ile eritromisin %4 jelin karşılaştırıldığı çalışmada tüm yan etkilerin hafif, orta derecede ve tedaviyi bırakacak şiddette olmadığını belirtmişlerdir. Nadifloksasin tedavisi alan grupta 13 hastada (%30.2), eritromisin tedavisi alan grupta 12 hastada (%27.9) 1 veya daha çok yan etki ve her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığını saptamışlardır. En sık görülen yan etki kaşıntı, soyulma ve kızarıklık olarak belirtilirken daha az görülenler kuruluk ve yanma olarak değerlendirilmiştir(74).

Wigger-Alberti ve ark.'nın(84) 40 hasta üzerinde yaptıkları nadifloksasin kremin BPO, azelaik asit, adapalen ve isotretinoin ile kullanımında kümülatif irritasyon potansiyelini araştırdıkları randomize, çift kör bir çalışmada, nadifloksasin kremin bu ürünler ile birlikte kullanımının yine bu ürünlerin tek başına kullanımından daha fazla irritasyon oluşturmadığını, nadifloksasin kremin kombine kullanıldığında da tolerabilitesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada eritem, kuruluk, soyulma, yanma ve kaşıntı şeklinde 2., 4., 8. ve 12. haftalarda değerlendirilen yan etkiler her iki grup içinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette değildi.

Eritem gelişimi değerlendirildiğinde tüm kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı ve eritemin gerek şiddetinin, gerekse sıklığının giderek azaldığı görüldü.

Kuruluk gelişimi değerlendirildiğinde tüm kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı ve kuruluğun gerek şiddetinin, gerekse sıklığının giderek azaldığı görüldü.

Soyulma gelişimi değerlendirildiğinde tüm kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı ve soyulmanın gerek şiddetinin, gerekse sıklığının 12. hafta kontrolüne kadar giderek azaldığı, 12. haftada her iki grupta sıklığın bir önceki kontrole göre hafif arttığı görüldü.

Yanma gelişimi değerlendirildiğinde tüm kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı ve grup I'de yanmanın gerek şiddetinin, gerekse sıklığının giderek azaldığı, grup II'de ise 4. ve 12. haftada gerek şiddetinin, gerekse sıklığının azaldığı, 8. haftada ise sıklığın bir önceki kontrole göre arttığı görüldü.

Kaşıntı gelişimi değerlendirildiğinde tüm kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık olmadığı ve grup I'de kaşıntının gerek şiddetinin, gerekse sıklığının giderek azaldığı, grup II'de ise 4. haftada hafif artış olduğu, 8. ve 12. haftada ise azaldığı saptandı.

Grup I'de en sık görülen yan etki kuruluk iken azalan sıklıkta soyulma, kaşıntı, yanma, eritem iken, grup II'de en sık görülen yan etki kuruluk iken azalan sıklıkta yanma, kaşıntı, soyulma, eritem idi.

5.4. Yaşam Kalitesi ve Skindeks 29

Son yıllarda dermatolojik hastalıklarda da yaşam kalitesi kavramı önem kazanmıştır. Genel sağlığa özgü testler, dermatolojiye özgü testler ve dermatolojik hastalıklara özgü testler yaşam kalitesinin belirlenmesi amacıyla geliştirilmiş olan testlerdir. Dermatolojiye özgü testlerden biri olan Skindeks 29; dermatozu olan hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış, değerli ve güvenilir bir ankettir. Skindeks 29; semptom, fonksiyon ve emosyon olmak üzere 3 skala ve 29 soru içermektedir (68,69). Chren ve ark.(71) tarafından geliştirilmiş ve Aksu ve ark.(70) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır.

Caballero ve ark.'nın(85) 1878 AV'li hasta üzerinde yaptığı 12 haftalık çalışmada, bir gruba topikal eritromisin-çinko diğer gruba topikal eritromisin-çinko ile birlikte oral antibiyotik tedavisi uygulanmış ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası Skindeks 29 skalaları değerlendirilmiştir. Hem tedavi öncesinde hem de sonrasında

kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (tedavi sonrası semptom skalası hariç). Lasek ve ark.'nın(86) 60 AV'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada akne, psoriasis, izole benign cilt lezyonu (nevüs gibi) olan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin yaşam kaliteleri Skindeks 29 kullanarak karşılaştırılmıştır. Skindeks 29 skalaları kadın ve erkek hastalar için birbirleriyle benzer olarak değerlendirilmiştir(86).

Bu çalışmada her iki cinsiyetteki Skindeks 29 skala skorları karşılaştırıldığında; semptom ve emosyon skalası skorlarında kadınlarda göze çarpan bir yükseklik olmasına rağmen tüm skala skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$). Bu bulgu, hastalarımızın büyük bölümünün ergenlik döneminde olması ile ilişkili olabilir. Ergenlik döneminde beden imajı ve dış görünüş, yalnız kadınlarda değil, erkeklerde de büyük önem taşımakta ve bu dönem her iki cinsiyet için de zorlu bir dönem olmaktadır.

Caballero ve ark.'nın(85) 1878 AV'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada korelasyon kat sayısı çok düşük olmasına rağmen ($r\leq 0.1$) yaş Skindeks 29 skalası ile önemli derecede korele bulunmuş ve yaşı büyük hastalarda genellikle daha kötü skorlar kaydedilmiştir ($p<0.05$). Lasek ve ark.'nın(86) yaptığı çalışmada yaşı daha büyük olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yüksek Skindeks 29 skorları bulunmuştur.

Bu çalışmada yaş gruplarına göre Skindeks 29'un skalaları değerlendirildiğinde, tüm skala skorlarında 20-40 yaş grubunda daha yüksek skindeks 29 skala skorları olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (her biri için $p>0.05$).

Abdel-Hafez ve ark.(87) daha uzun süredir bulunan aknenin hastaların yaşam kalitesini daha çok etkilediğini bildirmişlerdir. Tan ve ark.(88) ise 5 yıldan uzun süredir aknesi bulunanlarda yaşam kalitesinin daha fazla etkilendiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada ise hastalık süresi ve çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skala skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında; hastalık süresi 1 yıl ve daha az olan hastalarda semptom ve fonksiyon skala skorları istatistiksel olarak oldukça anlamlı düzeyde ($p<0.01$), emosyon skala skoru ise anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek bulundu.

Lasek ve ark.(86) şiddetli aknesi olanlarda yaşam kalitesinin daha çok etkilendiğini belirtmişler ve akne şiddeti ile skindeks fonksiyon, emosyon, semptom

skala skorları arasındaki korelasyonu saptamışlardır (sırasıyla $r=0.31/p=0.02$, $r=0.34/p=0.01$, $r=0.23/p=0.09$). Aksu ve ark.(89) hastalık şiddeti ile Skindeks 29 skala skorları arasında düşük düzeyde korelasyon saptamıştır ($p<0.01$).

Bu çalışmada Pillsbury klasifikasyonuna göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skala skorları değerlendirildiğinde grade 2 ile grade 3 arasında herbir skala için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$). Akne de kişinin vücut imaj algısı açısından önemli olan yüz bölgesi tutulduğundan, akne düşük şiddette bile olsa emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonları etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Aksu ve ark.(89) akne, ekzema ve psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi ölçümü, yaşam kalitesinin hangi alanlarda daha fazla etkilendiğini değerlendirmek için 113 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Skindeks 29 kullanmışlardır. Hastaların semptom skalasındaki sorulara yanıtları değerlendirildiğinde ise hastaların %65'i acıma, %56'ı lezyonlarında kanama olduğunu, %100'ü ciltlerinin hassas olduğu saptanmıştır. Fonksiyon skalasındaki sorulara yanıtları değerlendirildiğinde ise hastaların %38'i diğer insanlarla birlikte olma isteğinin azaldığını, %31'i evde kalmayı tercih ettiğini, %48'i sevdiği insanlar için hastalığın problem olduğunu, %56'ı çalışma ve hobileriyle uğraşmalarının, %71'i sosyal hayatlarının akne dolayısıyla etkilendiğini belirtmişlerdir. Emosyon skalasındaki sorulara yanıtları değerlendirildiğinde; hastaların %48'i hastalıklarından dolayı utandığını, %67'i kızgın olduğunu, %42'i cesaretlerinin kırıldığını ve çaresiz kaldığını, %21'i ise kendini küçük düşmüş hissettiğini, %85'i hastalığının ciddi olabileceğinden, %90'ı kötüye gitmesinden, %100'ü ise iz bırakmasından dolayı endişeli olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada tedavi öncesinde hastaların semptom skalasındaki sorulara verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %91.2'si ciltlerinin hassas olduğunu ve tahriş olduğunu, %81.2'si ciltlerinin kaşındığını, %76.2'si ciltlerinin acıdığını ve yanma/batma hissettiğini, % 63.7'si lezyonlarında kanama olduğunu ifade etmiştir ve bu literatür ile uyumluydu. Hastaların fonksiyon skalasındaki sorulara verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %80'i sosyal hayatını etkilediğini, %77.5'i cilt rahatsızlığından dolayı yorulduklarını, %68.7'si çalışmasını ve hobileriyle uğraşmasını güçleştirdiğini ve %61.2'si diğer insanlarla birlikte olma

isteğini azalttığını belirtmiştir. Akne, sosyal ve fiziksel değişikliklerin olduğu ve kimlik gelişiminin yaşandığı ergenlik döneminde ortaya çıkmakta, hastalık kişilerin kaygılarının odak noktası haline gelmekte; bu nedenle hastanın kişiler arası ilişkilerinde, kendisi ile ilgili değerlendirmelerinde ve günlük performansında etkili olmaktadır şeklinde düşünmekteyiz. Hastaların emasyon skalasındaki sorulara verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %98.7'si daha kötüye gitmesinden, %97.7'si cilt rahatsızlıklarının iz bırakmasından endişe ettiklerini, %95.0'i cilt rahatsızlığından rahatsız olduğunu, %92.5'i ciddi olabileceğinden endişe ettiklerini, %88.7'si cilt rahatsızlığından dolayı depresif olduğunu belirtmiştir.

Cabellero ve ark.'nın(85) yaptığı çalışmada tedavi öncesi emasyon skalasının ortalama skoru semptom ya da fonksiyon skalasından daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Tedavi sonrasında bütün skalalarda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye gözlenmiştir ($p<0.01$).

Lasek ve ark.'nın(86) yaptığı çalışmada akneli hastaların cilt durumlarının semptom, fonksiyon ve emasyon skalası üzerine etkisi izole benign lezyonu olan hastalardan ya da sağlıklı gönüllülerden daha fazla, psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında ise semptom ve fonksiyon skalasının akne de daha az etkilendiğini fakat emasyon skalasının ise istatistiksel olarak akne ve psoriasis hastalarında birbirleri ile benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Aksu ve ark.'nın(89) yaptığı çalışmada psoriasis, ekzema ve akne tanısı alan hastaların semptom, fonksiyon ve emasyon skala ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve akne, ekzema ve psoriasis yaşam kalitesine etkisinin belirgin olduğunu ve bu hastalıkların yaşam kalitesinin her üç alanında etkilediğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada Skindeks 29 semptom, fonksiyon ve emasyon skalalarındaki skor medyanlarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu (her biri için $p<0.001$). Daha iyi tedavi sonuçları ve daha iyi yaşam kalitesinin tedaviye uyum ile olduğu bilgilendirilmesi gerekmektedir. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında en yüksek skor emasyon skalasında saptandı. Akne birincil olarak yüzde yerleştiğinde psikolojik işlevselliğe etkisinin daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Hastalığa bağlı emosyonel problemler ciddiye alınmalı ve tedavi planının içine dahil edilmelidir.

Her iki grup için Skindeks 29'un semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki skor medyanlarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu (her iki grup içinde her bir skala için $p<0.001$)

Her iki grup arasında tedavi sonrasında tüm skala skorlarında grup I'de daha düşük skor medyanına sahip olup, semptom ve fonksiyon skalaları skor medyanı açısından bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$), emosyon skalası skor medyanı açısından ise oldukça anlamlı düzeyde idi ($p<0.01$).

Sonuç olarak hafif-orta şiddetli, skar oluşturmeyen papül ve püstüllerin ön planda olduğu inflamatuvar AV'de hem klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel hem nadifloksasin krem ve %5 BPO jel kombinasyonu jel tedavilerinin hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlara ileri düzeyde etkili olduğu saptanmıştır. Yan etkiler açısından her iki tedavi protokolünde eritem, kuruluk, soyulma, yanma şiddetinin giderek azaldığı, hastalar tarafından her iki tedavininde iyi tolere edildiği ve gruplar arasında istatistiksel olarak yan etki gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yaşam kalitesine etkisi açısından her iki tedavi protokolünde Skindeks 29'un semptom, fonksiyon ve emosyon skalaları skorlarında ileri düzeyde anlamlı düzelme sağladığı gözlenmiştir. İki tedavi yöntemi arasında etkinlik, yan etki ve yaşam kalitesine etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından hafif-orta şiddetli, skar oluşturmeyen papül ve püstüllerin ön planda olduğu inflamatuvar AV tedavisinde her iki tedavi yöntemide kullanılabilir. Akne rahatsızlık veren bir deri hastalığı olduğu kadar hastanın yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık olarak da ele alınmalı, tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, aknenin klinik şiddetinin yanısıra, yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılması daha uygun olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hafif ve orta şiddetli AV hastalarında klindamisin ve %5 BPO kombinasyonu jel ile nadifloksasin krem ve %5 BPO jel kombinasyonunun tedavideki etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin yaşam kalitesine olan etkisinin belirlendiği bu çalışmada şu sonuçları elde ettik:

- 1) Çalışmamıza 14 ila 40 yaşları arasında ve yaş ortancası 20.00 (18.00-22.75) olan, 64'ü (%80) kadın ve 16'sı (% 20) erkek toplam 80 hasta alındı.
- 2) Kadınların yaş ortancası 20.50 (19.00-23.00), erkeklerin yaş ortancası ise 18.00 (16.25-21.00) idi ve istatistiksel olarak her iki cins arasında yaş ortancası açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
- 3) Klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan hastaların (grup I) yaş ortancası 20.50 (19.00-23.00) yıl olup hastaların 16'sı (%40) 14-19 yaş arasında, 24'ü (%60) 20-40 yaş arasında, nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan hastaların (grup II) yaş ortancası 20.00 (16.25-22.00) yıl olup hastaların 16'sı (%40) 14-19 yaş arasında, 24'ü (%60) 20-40 yaş arasındaydı ve iki grup arasında yaş ortancası ve yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 4) Grup I'in 33'ü (%82.50) kadın, 7'si (%17.50) erkek, 2. grubun 31'i (%77.50) kadın, 9'u (%22.50) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).
- 5) Hastalığın başlangıç yaşı ortancası değerlendirildiğinde; tüm hastalar için 16.00 yaş (14-18), kadınlar için 16.50 yaş (15-18), erkekler için 15 yaş (14-19), grup I'de 16 yaş (15-18), grup II'de 16 yaş (14-19) olarak hesaplandı. Her iki cins için ve tedavi grupları arasında başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).
- 6) Hastalık süresi ortancası, çalışmaya alınan tüm hastalarda 3 (1.5-5.0) yıl, kadınlarda 3 (1.5-5.0) yıl, erkeklerde 2 (0.50-5.13) yıl olup, istatistiksel olarak her iki cins arasında hastalık süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).
- 7) Hastalık süresi ortancası grup I'de 3 (1.50-5.37) yıl, grup II'de 2.75 (1.50-4.75) yıl olup, istatistiksel olarak tedavi grupları arasında hastalık süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

8) Hastalardan 46'sı (%57.5) daha önce akne tedavisi almış, 34'ü (%42.5) ise almamıştı. Daha önce akne tedavisi alma durumunun cinse ve yaş gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$).

9) Grup I'de daha önce akne tedavisi almış olan hasta sayısı 22 (%55), almamış olan hasta sayısı ise 18 (%45) olup grup II'de daha önce akne tedavisi almış olan hasta sayısı 24 (%60), almamış olan hasta sayısı ise 16 (%40) idi. Her iki grup arasında daha önce akne tedavisi almış olma durumu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

10) Tedavi öncesinde Pillsbury klasifikasyonuna göre klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grup I hastaların 22'si (%55) grade 2, 18'i (%45) grade 3, nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan hastaların 21'si (%52) grade 2, 19'u (%48) grade 3 idi ve iki grup arasında tedavi öncesi akne şiddeti derecelendirilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

11) Yapılan kontrollerde grup I'de noninflamatuvar lezyon sayısında başlangıca göre azalma oranları 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla %32.55, %46.51, %69.76, %83.72 inflamatuvar lezyon sayısında %22.72, %50.00, %61.36 ve %84.09, toplam lezyon sayısında %23.25, %43.41, %68.21 ve %85.27 olarak tespit edildi. Buna göre klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisinin, AV'de hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlara ileri düzeyde etkili olduğu saptandı ($p<0.001$).

12) Yapılan kontrollerde grup II'de noninflamatuvar lezyon sayısında azalma oranları 2., 4., 8. ve 12. haftalarda sırasıyla %,21.87 %35.93, %51.56, %75.00; inflamatuvar lezyon sayısında %20.51, %43.58, %53.84. ve %69.23, toplam lezyon sayısında %21.81, %43.63, %57.27 ve %75.45, olarak tespit edildi. Buna göre nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisinin AV'de inflamatuvar lezyonlar üzerine daha belirgin olmak üzere hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlara ileri düzeyde etkili olduğu saptandı ($p<0.001$).

13) Yapılan kontrollerde elde edilen bulgular ışığında iki tedavi grubu kendi içinde kontrol zamanları bakımından karşılaştırıldığında, her iki tedavinin de, akne vulgaristeki hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlar üzerine ileri düzeyde etkili olduğu saptandı (her bir grup için $p<0.001$)

14) Gruplar 12. hafta kontrollerinde birbirleriyle karşılaştırıldığında, non inflamatuvar, inflamatuvar ve toplam lezyonlar üzerinde birbirine yakın etkinlikte olduğu saptandı($p>0.05$).

15) Orta derece ve üzeri iyileşme gösterdiğini ifade eden hasta sayısı grup I'de orta derecede 11, iyi derecede 17 ve tam derecede 3 olmak üzere toplam 31 (%77.5), 2. grupta orta derecede 10, iyi derecede 17 ve tam derecede 4 olmak üzere toplam 31 (%77.5) olarak hesaplanırken araştırmacı doktorun gözlemi grup II'de orta derecede 5, iyi derecede 24 ve tam derecede 6 olmak üzere toplam 35 (%87.5), 2. grupta orta derecede 8, iyi derecede 23 ve tam derecede 4 olmak üzere toplam 35 (%87.5) olarak hesaplandı. Her iki grup orta derece ve üzeri iyileşme için hasta global değerlendirmesi ve doktor global değerlendirmesi için anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

16) Gruplar eritem gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde her iki grup içinde eritemin şiddetinin giderek azaldığı ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre eritem şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

17) Gruplar kuruluk gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde her iki grup içinde kuruluğun şiddetinin giderek azaldığı ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre kuruluk şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

18) Gruplar soyulma gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde her iki grup içinde soyulmanın şiddetinin 4. ve 8. haftalarda giderek azaldığı, 12. haftada ise bir önceki kontrole göre hafif artış olduğu ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre soyulma şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

19) Gruplar yanma gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde grup I'de yanmanın şiddetinin giderek azaldığı, grup II'de ise 4. ve 12. haftalarda ilk kontrole göre azalma, 8. haftada ise ilk kontrole göre azalma fakat bir önceki kontrole göre hafif artış olduğu ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre yanma şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

20) Gruplar kaşıntı gelişimi açısından karşılaştırıldığında kontrollerde grup I'de kaşıntı şiddetinin giderek azaldığı, grup II'de ise 4. haftada ilk kontrole göre çok

hafif bir artma ancak diğer kontrollerde ilk kontrole göre azalma olduğu ve gruplar arasında kontrol haftalarına göre kaşıntı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (her kontrol için $p>0.005$).

21) Grup I'de en sık görülen yan etki kuruluk iken azalan sıklıkta soyulma, kaşıntı, yanma, eritem, grup II'de en sık görülen yan etki kuruluk iken azalan sıklıkta yanma, kaşıntı, soyulma, eritem idi.

22) Tedavi öncesi tüm hastalar için Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortalama olarak, semptom skalası skoru 39.29 (28.57-50.00), fonksiyon skalası skoru 22.92 (10.94-41.67) ve emosyon skalası skoru 47.50 (31.25-69.38) olarak saptandı.

23) Cinsiyete göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortalama olarak, semptom skalası skoru kadınlarda 42.86 (28.57-50.00), erkeklerde 32.14 (18.75-42.86), fonksiyon skalası skoru kadınlarda 23.96 (12.50-41.15), erkeklerde 20.83 (6.77-49.48), emosyon skalası skoru kadınlarda 47.50 (35.00-69.38), erkeklerde 17.86 (14.29-25.00) olarak saptandı. Her iki cinsiyetteki Skindeks 29 skala skorları karşılaştırıldığında; semptom ve emosyon skalası skorlarında kadınlarda göze çarpan bir yükseklik olmasına rağmen tüm skala skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

24) Yaş gruplarına göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29'un skalaları değerlendirildiğinde 14-19 yaş grubundaki hastalar ile 20-40 yaş grubundaki hastalar arasında tüm skala skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

25) Hastalık süresi ve çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skala skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında; hastalık süresi 1 yıl ve daha az olan hastalarda semptom ve fonksiyon skala skorları istatistiksel olarak oldukça anlamlı düzeyde ($p<0.01$), emosyon skala skoru ise anlamlı düzeyde ($p<0.05$) yüksek bulundu.

26) Pillsbury klasifikasyonuna göre çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi Skindeks 29 skala skorları değerlendirildiğinde grade 2 ile grade 3 arasında her bir skala için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her biri için $p>0.05$).

27) Tedavi sonrası tüm hastalar için Skindeks 29 skalaları değerlendirildiğinde ortalama olarak, semptom skala skoru 21.43 (14.29-32.14), fonksiyon skala skoru 8.33 (2.08-20.83) ve emosyon skala skoru 22.50 (12.50-39.38) olarak saptandı.

28) Skindeks 29 semptom, fonksiyon ve emosyon skalalarındaki skor ortancalarının tüm hastalar ve her iki tedavi grup açısından tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu bulundu (her biri için $p<0.001$).

29) Tedavi sonrasında, klindamisin ve %5 benzoil peroksit kombinasyonu jel tedavisi alan grup I ile nadifloksasin krem ve %5 benzoil peroksit jel tedavisi alan grup II arasında Skindeks 29 skala skor ortalamaları değerlendirildiğinde ortanca olarak, semptom skalası skoru grup I'de 16.07 (10.71-27.68), grup II'de 21.43 (17.86-37.50), fonksiyon skalası skoru grup I'de 7.29 (2.08-14.58), grup II'de 12.50 (4.17-30.21), emosyon skalası skoru grup I'de 16.25 (7.50-25.00) , grup II'de 31.25 (18.13-49.38) olarak saptandı. Her iki grup arasında tedavi sonrasında tüm skala skorlarında 1. grup daha düşük skor ortancasına sahip olup, semptom ve fonksiyon skalaları skor ortancası açısından bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$), emosyon skalası skor ortancası açısından ise oldukça anlamlı düzeyde idi ($p<0.01$).

KAYNAKLAR

1. Thiboutot et al: New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):1-50.
2. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):439-44.
3. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 Suppl):200-10.
4. Krautheim A, Gollnick HPM. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):398-407.
5. Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(2):79-84.
6. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(3 Suppl):51-5.
7. Brown SK, Salita AR: Acne vulgaris. *Lancet.* 1998;351:1871-76.
8. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, Collignon P, Dreno B, Reynaud A, Fluhr J, Oshima S. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A. Japan and Australia. *Br J Dermatol.* 2001;144:339-46.
9. Leyden J, Levy S. The development of antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes* in acne. *Cutis.* 2001;67(2 Suppl):21-4.
10. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10 year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol.* 2002;146:840-8.
11. Taylor GA, Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(4):261-5.

12. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG*. 2006;4:293-300.
13. Gollnick H, Cunliffe WJ: Management of acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1-37.
14. Thiboutat D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: Assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):792-800.
15. Gupta AK, Lynde CW, Kunyetz RA, Amin S, Choi K, Goldstein E: A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin/5% benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin/erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(1):31-7.
16. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:590-5.
17. Kawabata S, Ohguro K, Mukai F, Ohmori K, Miyamoto H, Tamaoka H. Bacteriological evaluation of OPC-7251, a new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent. 1: In vitro antibacterial activity. *Chemotherapy*. 1989;37:1160-78.
18. Tüzün Y, Dolar N: Güncel akne tedavisi. *Dermatose*. 2004;4:220-9.
19. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff H.H, Burgdorf W.H.C: *Dermatology*. 2nd edition, Berlin; Springer-Verlag. 2000;1051-81.
20. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, Rosenfield R. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol*. 2005;14:143–152.

21. Cunliffe WJ, Simpson NB. Disorders of the sebaceous gland. Ed: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology, 7th edition, Oxford; Blackwell Science. 2004;43:1-43.75.
22. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. JDDG. 2007;4:316-23.
23. Erkin G, Boztepe G: Akne vulgaris. Ankara, Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;35:207-11.
24. Mistik S, Ferahbas A. Aile Hekimliğinde Akne Vulgaris Tedavisine Yaklaşım. Türk Aile Hek Derg. 2005;9(2):71-8.
25. Graber EM, Strauss JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL: Acne vulgaris and Acneiform Eruptions. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick TB. 7th edition, New York; McGraw-Hill. 2008;690-703.
26. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63(1):124-41.
27. Sarıcaoğlu H. Sigaranın deri hastalıkları üzerine etkileri. Türkderm. 2003;38:248-56.
28. Wolf R, Wolf D, Ruocco V: The benefits of smoking in skin diseases. Clin Dermatol. 1998;16:641-7.
29. Mills C, Peters T, Finlay A: Does smoking influence acne. Clin Exp Dermatol. 1993;18:100-1.
30. Goulden V, Mcgeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: A comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol. 1999;141:297-300.
31. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, et al. Acne therapy: A methodological review. J Am Acad Dermatol. 2002;47:231-40 .
32. Witkowski JA, Parish LC: The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. Clin Dermatol. 2004;22:394-97.

33. Barrat H., Hamilton F., Car j., Lyons C., Layton A., Majeed A: Outcome measures in acne vulgaris: systemic review. *Br J Dermatol.* 2009;160:132-6.
34. Thiboutot DM, Strauss JS: Disease of the sebaceous glands: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick TB. 6th edition, New York; McGraw-Hill. 2003;672-87.
35. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed). *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;1189-216.
36. James WD, Berger TG, Elston DM. Acne. *Andrews' Disease of the Skin Clinical Dermatology*. 10th edition, Canada; Elsevier Inc. 2006;231-51.
37. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol.* 1988;118:203-8.
38. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):367-74.
39. Zouboulis CC, Mart JP: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206:37-53.
40. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol.* 2004;22:408-11.
41. Gollnick HP, Kratheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology.* 2003;206:29-36.
42. Lucky AW, Cullen SI, Funicella T, et al. Double-blind vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:24-30.
43. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, et al. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:17-23.
44. Tang-Liu DD, Matsumoto RM, Usansky JI. Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene: a novel topical treatment for acne and psoriasis. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:273-87.

45. Guenther LC. Topical tazarotene therapy for psoriasis, acne vulgaris, and photoaging. *Skin Therapy Lett.* 2002;7:1-4.
46. Fort-Lacoste L, Verscheure Y, Tisne-Versailles J, et al. Comedolytic effect of topical retinaldehyde in the rhino mouse model. *Dermatology.* 1999;199(1 Suppl):33-5.
47. Morel P, Vienne MP, Beylot C, et al. Clinical efficacy and safety of a topical combination of retinaldehyde 0.1% with erythromycin 4% in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:354-7.
48. Goswami BC, Baishya B, Barua AB, et al. Topical retinoyl β -glucuronide is an effective treatment of mild to moderate acne vulgaris in Asian-Indian patients. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1999;12:167-73.
49. Gunning DB, Barua AB, Lloyd RA, et al. Retinoyl β -glucuronide: a nontoxic retinoid for the topical treatment of acne. *J Dermatol Treat.* 1994;5:181-5.
50. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology.* 1998;196:130-4.
51. Bonner MW, Benson PM, James WD : Topical Antibiotics. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Ed: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick TB. 7th edition, New York; McGraw-Hill. 2008;2113-16.
52. 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.
53. Kawabata S, Masada H, Wakebe H. Bacteriological evaluation of OPC-7251 a new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent. 2: Therapeutic effect of OPC-7251 cream on experimental infection model in mice. *Chemotherapy.* 1989;37:1179-83.
54. Nenoff P. Acne vulgaris and bacterial skin infections: review of the topical quinolone nadifloxacin. *Expert Rev. Dermatol.* 2006;1(5):643-54.
55. Nishijima S, Namura S, Akamatsu H. Activity of eight fluoroquinolones against both methicillin-susceptible and resistant *S. Aureus* isolated from skin infections. *J Dermatol.* 1995;22(2):153-5.

56. Akamatsu H, Sasaki H, Kurokawa I. Effect of nadifloxacin on neutrophil functions. *J Int Med Res.* 1995;23(1):19-26.
57. Kuwahara K, Kitazawa T, Kitagaki H, Tsukamoto T, Kikuchi M. Nadifloxacin an antiacne wuinolone antimicrobiol, inhibits the prouduction of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2005;38:47-55.
58. Inui S, Nakao T, Itami S. Modulation of androgen receptor transcriptional activity by anti-acne reagents. *J Dermatol Sci.* 2004;36(2):97-101.
59. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase 3 comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol.* 2006;16(1):48-55.
60. Leshner J, Woody MC: *Antimicrobial Drugs. Dermatology.* Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Mosby. 1th edition, Edinburg; Elsevier. 2003;2007-31.
61. Decker LC, Deuel DM, Sedlock DM. Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(3):326-30.
62. Thiboutot D: New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med.* 2000; 9(2):179-87.
63. Zaenglein AL, Thiboutot DM: *Acne vulgaris.* Bologna JL, Jorizzo JL, RapiniRP, et al. *Dermatology.* Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Mosby. 1th edition, Edinburg, Elsevier. 2003;531-44.
64. Katsambas A, Papakonstantinou A: *Acne: Systemic treatment.* *Clin Dermatol.* 2004;22:412-8.
65. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):24-30

66. Thiboutot DM: Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* 2004;22:419-28.
67. Öztürkcan S. Akne Vulgaris Yaşam Kalitesi ve Psikolojik Etkileri. *Türkiye Klinikleri dermatoloji özel.* 2009;2(3):64-72.
68. Emertcan AT. Akne ve Yaşam Kalitesi. *Dermatose.* 2007;6(2):91-7.
69. Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, et al. Quality of life assessment in patients with pemphigus using minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):261-269.
70. Aksu AE, Urer MS, Sabuncu İ et al. Turkish version of Skindex-29. *Int J Dermatol.* 2007;46:350-5.
71. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: Reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996;107:707-13.
72. Bilaç C., Öztürkcan S. Dermatolojide yaşam kalitesi. *Sağlıkta birikim.* 2006; 1: 48-58.
73. Abeni D, Picardi A, Pasquini P et al. Further Evidence of the Validity and Reliability of the Skindex-29: An Italian Study on 2,242 Dermatologic Outpatients. *Dermatology.* 2002;204:43-9.
74. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol.* 2010;49,1440-4.
75. William J. Cunliffe, Keith T. Holland, Richard Bojar and Sharon F. Levy. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clinical Therapeutics.* 2002;24(7),1117-33.
76. Langner A, Sheehan-Dare R, Layton A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and

- erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(3):311-9.
77. James J. Leyden, Richard S. Berger, Frank E. Dunlap, Charles N. Ellis, Margaret A. Connolly, Sharon F. Levy. Comparison of the Efficacy and Safety of a Combination Topical Gel Formulation of Benzoyl Peroxide and Clindamycin with Benzoyl Peroxide, Clindamycin and Vehicle Gel in the Treatments of Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(1):33-9.
78. Donald P. Lookingbill, Dan K. Chalker, Jane S. Lindholm, Harry Irving Katz, Stephen E. Kempers, Christopher J. Huerter, James M. Swinehart, Donald J. Schelling, Harry C. Klauda. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(4):590-5.
79. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC. New therapy update-A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis*. 2003;72(1 Suppl):16-9.
80. Shahlita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol*. 1984;120(3):351-5.
81. Thomas DR, Raimer S, Smith EB. Comparison of topical erythromycin 1.5 percent solution versus topical clindamycin phosphate 1.0 percent solution in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 1982;29(6):624-5, 628-32.
82. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol*. 2006;16(1):48-55.
83. James J. Leyden, Janet G. Hickman, Michael T. Jarratt, Daniel M. Stewart, Sharon F. Levy. The Efficacy and Safety of a Combination Benzoyl Peroxide/Clindamycin Topical Gel Compared with Benzoyl Peroxide Alone

- and a Benzoyl Peroxide/Erythromycin Combination Product. *J Cutan Med Surg.* 2001;37-42.
84. W. Wigger- Alberti, D. Wilhelm, U. Schwantes, K.-P. Wilhelm. A randomized, double blind, Clinical study investigating the cumulative irritation potential of a nadifloxacin cream combined with an additional treatment of other topical anti-acne products in a 21 day open application test. 17th European Academy of Dermatology and Venerology Congress. 17th – 21st September 2008, Paris, France.
85. Jones-Cabellero 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 Venerol.* 2007;21(2):219-26.
86. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol.* 1998;134:454-8.
87. Abdel-Ha fez K, Mahran AM, Hofny ER, Mohammed KA, Darweesh AM, Aal AA. The impact of acne vulgaris on the quality of life and psychologic status in patients from upper Egypt. *Int J Dermatol.* 2009;48:280-5.
88. Tan JK, Li Y, Fung K, Gup ta AK, Thomas DR, Sapra S, et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg.* 2008;12:235-42.
89. AKSU AE, SARAÇOĞLU ZN, SABUNCU İ. Akne, ekzema ve psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2007;29(3):119-30.

