

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE ORAL AZİTROMİSİN
İLE TOPIKAL ADAPALEN
VE ORAL DOKSİSİKLİN İLE TOPIKAL ADAPALENİN
ETKİNLİĞİNİN,
GÜVENİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU
TEDAVİLERİN YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Dr. Serap KAYHAN

Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE ORAL AZİTROMİSİN
İLE TOPIKAL ADAPALEN
VE ORAL DOKSİSİKLİN İLE TOPIKAL ADAPALENİN
ETKİNLİĞİNİN,
GÜVENİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BU
TEDAVİLERİN YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ÖLÇÜLMESİ

Dr. Serap KAYHAN

Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. İlham SABUNCU

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Serap KAYHAN'a ait "Akne vulgaris tedavisinde oral azitromisin ile topikal adapalen ve oral doksisisiklin ile topikal adapalen etkinliğinin ve güvenilirliğinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin ölçülmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 25.10. 2010

Jüri Başkanı Prof. Dr. İlham SABUNCU
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Üye Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Üye Yrd. Doç. Dr. A. Esra KOKU AKSU
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İlham SABUNCU'ya, hocalarım Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. A. Esra KOKU AKSU'ya, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Mustafa TÖZÜN'e teşekkür ederim.

ÖZET

Kayhan, S. Akne vulgaris tedavisinde oral azitromisin ile topikal adapalen ve oral doksisisiklin ile topikal adapalen etkinliğinin ve güvenirliliğinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin ölçülmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010. Akne pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Oral antibiyotiklerin ve topikal retinoidlerin akne tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Akneli hastalarda tedavi seçiminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde aknenin klinik şiddetinin ölçülmesinin yanı sıra yaşam kalite ölçeklerinin de kullanılması daha uygun olacaktır. Bu çalışma da hastalar yaş, cinsiyet ve akne dereceleri açısından farklılık olmayan 30'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba azitromisin 500 mg haftada 3 gün, 2. gruba doksisisiklin 100 mg/gün tedavisi verildi. Sistemik tedaviye ek olarak her iki gruptaki hastaların tedavisine topikal adapalen jel eklendi. Klinik değerlendirme başlangıçta 1, 2 ve 3. ayın sonunda yapıldı. Hastaların yaşam kaliteleri Skindeks-29 ve Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile tedavi öncesi ve 3. ayın sonunda değerlendirildi. Her iki grupta da yüzdeki lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme elde edildi. Hastaların yaşam kalitesinde her iki grupta da tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi. Her iki tedavi grubu arasında yüzdeki lezyonların iyileşmesinde ve yaşam kalitesinin düzelmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, Tedavi, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

Kayhan, S. Comparison of safety and efficacy of oral azithromycin-topical adapalene and oral doxycycline-topical adapalene in the treatment of acne vulgaris and determination the effects of these treatments on quality of life. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2010. Acne is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. It is well known that oral antibiotics and topical retinoids are effective in the therapy of acne. It will be more appropriate to use quality of life measurement scales as well as clinical severity of acne in evaluating the choice of treatment and the response to therapy in patients with acne. In this study, patients were divided into two groups of 30 patients, the study groups had been matched with respect to age, sex and clinical severity of acne. Azithromycin with a dose of 500 mg three times in a week were given to group 1 and doxycycline with a dose of 100 mg once in a day were given to group 2. Topical adapalane gel was added to systemic treatment in both groups. Clinical evaluation was made at baseline and at the end of 1., 2. and 3.month. Quality of life in patients were measured with Skindex-29 and Acne Quality of Life Scale before treatment and at the end of 3 month. There were a statistically significant improvement in facial lesions in both groups. After treatment, there were statistically significant improvement in quality of life scale scores. No statistically significant difference was observed between two treatment groups in healing of the lesions on face and improvement in quality of life.

Key Words: Acne vulgaris, Treatment, Quality of life

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	2
2.1. Akne Vulgarisin Tanımı	2
2.2. Akne Vulgarisin Sıklığı	2
2.3. Akne Vulgarisin Etyopatogenezi	3
2.3.1. Sebum Üretiminde Artış	3
2.3.1. Komedon Formasyonu	4
2.3.3. Bakteriyel Proliferasyon	5
2.3.4. İnflamasyon	6
2.4. Akne Oluşumunu Etkileyen Faktörler	7
2.4.1. Diyet	7
2.4.2. Premenstrüel Alevlenme	7
2.4.3. Terleme	7
2.4.4. Ultraviyole Işığı	8
2.4.5. Meslek	8
2.4.6. Sigara	8
2.4.7. Stres	8
2.4.8. Genetik	8
2.5. Klinik Özellikler	9
2.6. Akne Vulgarisin Klinik Derecelendirilmesi	10
2.7. Akne Vulgarisli Hastalarda Yaşam Kalitesi	10

	Sayfa
2.8. Akne Tedavisinde Genel Prensipler	11
2.8.1. Tedavi seçimi	11
2.8.2. Topikal Retinoidler	13
2.8.3. Sistemik Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi	24
3.2. Laboratuvar Teknikleri	25
3.3. Hastaların Yaşam Kalitesini Değerlendirilmesi	25
3.4. Tedavi	26
3.5. İstatistik	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanine Amino Transferaz
ANA	Antinükleer Antikor
AP	Aktivatör Protein
AST	Aspartat Amino Transferaz
BUN	Serum Üre Azotu
DB	Direkt Bilirubin
DHEA	Dihidroepiandrostenodion
DHEAS	Dihidroepiandrostenodion Sülfat
DHT	Dihidrottestesteron
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA-DR	Human Lökosit İlişkili Antijen- DR
ICAM- 1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
IFN	Interferon
IGF	İnsülin Like Growth Faktör
IL	Interlökin
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	Luteinize Hormon
MMP	Matriks Metalloproteinaz
p-ANCA	Perinükleer Tip Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor
PRL	Prolaktin
TB	Total Bilirubin
TGF	Transforming Growth Faktör
TLR	Toll-like Reseptör
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekül
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Topikal adapalen tedavisi alanlarda eritemin 0,1,2 ve 3. aylardaki şiddeti	31
4.2. Topikal adapalen tedavisi alanlarda pullanmanın 0,1,2 ve 3. aylardaki şiddeti	32
4.3. Topikal adapalen tedavisi alanlarda yanmanın 0,1,2 ve 3. aylardaki şiddeti.	32
4.4. Topikal adapalen tedavisi alanlarda kuruluşun 0,1,2 ve 3. aylardaki şiddeti.	32

TABLOLAR

	Sayfa
1.1. Akne patogenezinde önerilen tedaviler	12
3.1. Allen-Smith Derecelendirmesi	25
4.1. Her iki tedaviyi alan hastaların yaş, cinsiyet ve akne derecesine göre dağılımı	29
4.2. Allen-Smith Derecelendirmesinin tedavi öncesi ve tedavinin 3 ay sonrasına göre dağılımı	30
4.3. Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen ve doksisisiklin ile adapalenin akne derecelerinin karşılaştırılması	30
4.4. Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen ve doksisisiklin ile adapalenin tedavi etkinliklerin karşılaştırılması	31
4.5. Tedavi sonrası topikal yan etki ve şiddetlerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı	33
4.6. Tedavi sonrası sistemik yan etki varlığının tedavi rejimlerine göre dağılımı	34
4.7. Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin sorularından tedavi öncesi ve sonrasında alınan cevapların dağılımı	35
4.8. Tedavi öncesi yaşam kalitesi ölçeklerinden alınan skor ortalamalarının cinse ve yaşa göre dağılımı	37
4.9. Tedavi öncesinde yaşam kalitesi skorları ile hastalık süresi arasında korelasyon	38
4.10. Tedavi öncesinde yaşam kalitesi skorları ile Allen-Smith Derecelendirmesi arasında korelasyon	38
4.11. Akne Yaşam Kalitesi ölçeğinin her bir sorusu için tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen skor ortalamalarının karşılaştırması	39
4.12. Tedavi sonrasında her iki tedavi rejimini alan hasta gruplarının Akne Yaşam kalitesi ölçeğinin her sorusundan aldıkları skor ortalamalarının karşılaştırılması	39
4.13. Tedavi Öncesinde Hastaların Semptom Skalasının % Dağılımı	40
4.14. Tedavi Öncesinde Hastaların Emosyon Skalasının % Dağılımı	41

	Sayfa
4.15. Tedavi Öncesinde Hastaların Fonksiyon Skalasının % Dağılımı	41
4.16. Skindeks-29'un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarının skor ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre dağılım	42
4.17. İki tedavi rejimi için Skindeks-29'un semptom, emosyonel ve fonksiyonel skor ortalamalarının karşılaştırılması	42
4.18. Tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasındaki korelasyon	43
4.19. Tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasındaki korelasyon	43

1.GİRİŞ

Akne vulgaris az veya çok şiddetli olarak, neredeyse tüm ergenlerde görülür. Yaşamı tehdit eden ölümcül bir hastalık olmamakla birlikte, sebep olduğu kozmetik sorunlar nedeniyle yaş, cinsiyet ve akne derecesinden bağımsız olarak hastalarda önemli fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklar yol açabilir.

Akne vulgaris tedavisi lezyonların tipine, yaygınlığına ve şiddetine göre değişiklik gösterir. Tedavinin belirlenmesinde ayrıca aknenin yaşam kalitesi üzerine etkisinde gözönünde tutulmalıdır. Oral azitromisin ve doksisisiklin tedavisi orta derecedeki akne vulgarisli hastaların tedavisinde etkilidir ve hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Tedaviye ayrıca hem noninflamatuvar hem de inflamatuvar lezyonların öncüsü olan mikrokomedon gelişimini önlemek için antibiyotik tedavisine topikal retinoidler eklenmelidir.

Bu çalışmada orta derecede akne vulgarisi olan hastaların tedavisinde oral azitromisin ile topikal adapalen jel ve oral doksisisiklin ile topikal adapalen jelin etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin yaşam kaliteleri üzerine etkinliklerinin ölçülmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgarisin Tanımı

Akne pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Sebore, komedon formasyonu, eritemli papül ve püstül, daha az sıklıkla nodül, derin püstül ya da psödokist ve bazı olgularda skarlaşmanın eşlik etmesi ile karakterizedir(1).

2.2. Akne Vulgarisin Sıklığı

Akne vulgaris az veya çok şiddetli olarak, neredeyse tüm ergenlerde görülür(2). Akne Amerika Birleşik Devletlerin'de yaklaşık olarak 42 milyon kişiyi ya da genel popülasyonun %15 ini etkiler(3). Prevelansı 16-17 yaşları arasındaki erkeklerde %95-100, kızlarda %83-85 oranlarında bildirilmiştir(2). Türkiye'de pediatrik yaş grubunda deri hastalıklarının prevalansını belirlemek için yapılan bir çalışmada 2004-2006 yılları arasında pediatri polikliniğine başvuran olgular içerisinde en fazla saptanan dermatolojik hastalığın, %12.4 oranıyla akne vulgaris olduğu bildirilmiştir(4). Bayanlarda aknenin şiddetli olduğu ve prevalansının pik yaptığı dönem olarak 14-17 yaşları (tüm olguların %40'ı etkilenir) erkeklerde ise 16-19 yaşları (tüm olguların %35'i etkilenir) olduğu belirlenmiştir(1).

Akne sıklıkla adölesanların hastalığı olarak kabul edilir ama hemen her yaşta görülebilir. Neonatal akne yaşamın ilk birkaç haftasında gelişir ve erkeklerde daha yaygın olabilir. Lezyonlar 1 yaşına kadar spontan geriler, nadiren 3 yaşına kadar devam edebilir. 1- 6 yaş arasında akne lezyonlarının görülmesi nadirdir ve aşırı androjen üretiminin işareti olabilir(5).

Akne vulgaris 20-25 yaşları arasında yavaşça geriler. Ancak bireylerin %7-17'de 25 yaşından sonrada klinik olarak akne devam edebilir. Kadınlarda bu oran %24'tür. Geç başlangıçlı aknede %8 oranında ve 25 yaşından sonra görülür(2). Kırklı yaşlarda erkeklerin %1'de ve bayanların % 5'de akne lezyonları hala görülebilir(1)

Kadınlarda akne menapoz sırasında kötüleşebilir fakat postmenapozal dönemde ender olarak gözlenir. Akne 55 yaş üzerindeki erkeklerin en az %3'ünde gözlenir(5).

2.3. Akne Vulgarisin Etyopatogenezi

Akne vulgarisin patogenezi multifaktöriyeldir, fakat başlıca 4 faktör rol oynar(1,5-9):

- 1) Sebum üretiminde artış
- 2) Foliküler epidermal hiperproliferasyon (komedon formasyonu)
- 3) Propionibakterium aknesin varlığı
- 4) İnflamasyon

2.3.1. Sebum Üretiminde Artış

Akne vulgaris en çok sebace bezlerden yoğun olan yüzün orta bölgesi, göğsün üst kısmı ve sırtta görülür(8). Akne vulgarisli hastalar normalden daha fazla sebum salgılar ve aknenin şiddeti ile sekresyon düzeyi koreledir(1,5). Sebace bezin aktivitesi ağırlıklı olarak gonadal yada adrenal kaynaklı androjenik seks hormonlarına bağlıdır(1).

Ergenlik öncesinde androjenlerin düzeyi düşüktür, ergenlik ile birlikte fizyolojik olarak artar. Böylece ergenlik dönemine kadar küçük olan ve az üretim yapan sebace bezler büyür, üretimleri artar(2,5). Akneli hastaların serum androjen düzeyleri (hala normal sınırlar içinde olmasına rağmen) kontrol grubuna göre daha fazladır(6).

Sebace bez içindeki androjenlerin lokal metabolizmasında akne de rol oynayabilir(5,9). Cilt ve özellikle sebace bezler aktif androjenlerin oluşumun da önemli alanlardır(9,10). Lezyonların asimetrik dağılımı, tüm sebace foliküllerin etkilenmemesi durumun androjen seviyesinden ziyade hedef organın aşırı yanıtından kaynaklandığını düşündürmektedir(3,11).

Testesteronun dokudaki daha potent androjen olan dihidrotestesterona intrasellüler dönüşümü 5- α redüktaz aracılığı ile olur. İnsan dokularında 5- α redüktazın iki tipi izole edilmiştir(1,5,6,9). İnsan cildinde eksprese edilen predominant tip tip 1'dir. 5- α redüktaz enzim aktivitesi akneye yatkın alanlardaki sebace bezlerde akneye yatkın olmayan alanlardaki sebace bezlere göre daha yüksektir(5,9,12).

Androjenler nükleer androjen reseptörlerine bağlanarak sebace bez fonksiyonlarını düzenler(10). Androjen reseptörünün en yüksek yoğunluğunun sebace bezlerde olduğu gösterilmiştir(8). Östrojenler aşırı sebace bez aktivitesi üzerine inhibitör etki gösterirler(6,10).

Sebase Lipitlerin Bileşimi

Sebum skualen, parafin, sterol esterleri, kolesterol, polar lipid ve trigliserid karışımını içerir. Bakteriyel hidrolazlar cilt yüzeyindeki trigliseritleri serbest yağ asitlerine dönüştürürler(1,7). Bununla birlikte sebase bezlerde serbest yağ asitlerinin önemli bir kısmını sentezleyebilir(7,10). Lipitler duktal hiperkornifikasyon sürecine dahil olabilir ya da bakterinin büyümesi için gerekli olabilir(1).

Sebasöz hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerine androjenlerin etkisi sebasöz bezlerin orjinine bağlıdır, örneğin yüzdeki sebase bezler androjenlere daha duyarlıdır(7).

Linoleik asit epidermal ve komedonel lipitlerde önemli derecede azalmıştır, bu duktal hiperkornifikasyon ile ilişkili olabilir(1,6,8).

Peroksizom proliferatör aktive reseptörü lipid metabolizması ile ilişkili bulunmuştur(1,7,12,13). Substans P(7,12,13), alfa melanosit stimüle hormon(1,12,13), kortikotropin releasing hormon reseptör 1'de(1) sebase aktivitesine düzenler.

2.3.2. Komedon Formasyonu (Komedogenezis)

Histolojik olarak mikrokomedonların ve klinik olarak açık-kapalı komedonların ve makrokomedon gibi komedonun diğer formlarının gözlemlendiği duktal hiperkornifikasyonun varlığı aknenin etyolojisinde önemli bir özelliktir. Komedogenezisin değerlendirilmesinde mikrokomedonun sayısı, büyüklüğü ve aknenin şiddeti arasındaki korelasyon önemlidir(1).

Foliküler epidermal hiperproliferasyon aknenin primer lezyon formasyonu olan mikrokomedon oluşumu ile sonuçlanır. Üst kıl folikülünün epiteli infundubulum keratinositlerin kohezyonunun artması ile hiperkeratotik olur. Hücrelerin çoğalması ve birleşmesi sonucunda folikül ağzında tıkaç oluşur. Bu tıkaç foliküler ostiumda keratin, sebum ve bakterilerin birikmesine yol açar ve bu durum üst kıl folikülünde dilatasyona neden olur ve mikrokomedon oluşumu ile sonuçlanır(2,6).

Mikrokomedonun subklinik akne lezyonlarının erken tipi olduğu bilinmektedir. Mikrokomedonlardan kapalı ya da açık komedonlar ve inflamatuvar lezyonlar gelişebilir(7,9,14).

Keratinositlerin çoğalmasını sebase bezlerin lipid içeriği, androjen hormonlar ve bölgesel sitokin üretimi etkiler(5,6,9).

Akne vulgarisli hastalarda linoleik asit miktarı normal kişilere göre daha düşük bulunmuştur. Linoleik asit eksikliği durumunda dökülmüş keratinositler daha fazla oranda birbirlerine yapışır. Birbirlerine yapışan keratinositler ve aşırı sebum birikimi bir araya gelerek plak ve mikrokomedon oluşumuna yol açar(1). Düşük linoleik asit üretimi epidermal bariyer fonksiyonunu azaltır ve komedonların inflamatuvar maddelere karşı geçirgenliğini artırır(1,5).

Foliküler keratinositlerin hiperproliferasyonunun uyarılmasında androjenik hormonların rolü olabilir(1,5,6). Prepubertal dönemde dihidroepiandrostenodion sülfat düzeyleri ve erken aknedeki komedon sayıları arasında korelasyon vardır(5).

Dihidrotestesteron aknede rol oynayan potent androjendir ve foliküler keratinosit hiperproliferasyonunu uyarabilir(1,5,6).

Biyolojik olarak aktif IL-1 α 'nın yüksek düzeylerinin komedon oluşturabileceği gösterilmiştir(1,5-7,14). Bu proinflamatuvar sitokinin insan sebace folikül duvarının izole bölümlerinde (infrainfundubulum) hiperkeratinizasyona neden olduğu gösterilmiştir(14). IL-1 α infra infundubulum ve epidermis içindeki keratinosiler tarafından özellikle lokal iritan reaksiyon sonucunda salgılanır. Bu kapalı ve açık komedonların çenede (parmak ile sürtülen alan) ve saçlı deride (saç jellerinin irritasyonu ve saçların sürtülmesi) sıklıkla olmasını açıklar(7).

2.3.3. Bakteriyel Proliferasyon

Akne etyopatogenezinde deri florasında bulunan *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Malassezia furfur* gibi mikroorganizmalar suçlansada akne infeksiyöz bir hastalık değildir. Adölesan dönem ve beraberindeki sebore *Propionibacterium acnes* sayısındaki önemli artış ile birlikte dir. Fakat aknenin şiddeti ile cilt yüzeyindeki bakterilerin sayısı arasındaki ilişki çok az veya yoktur(1). *Propionibacterium acnes* aknenin nedeni değildir, ancak hastalığın inflamatuvar sürecini başlatan en önemli etkendir(8).

Propionibacterium acnes; bazıları kemoatraktan aktiviteye sahip biyolojik aktif molekülleri ve enzimleri üretir ve monositler tarafından üretilen TNF- α , IL1- β ve IL8 gibi proinflamatuvar sitokinler nonspesifik immün sistem hücrelerini uyarır(5,14).

Propionibacterium acnes hareketsizdir ama folikül kanalına kolayca kolonize olabilir. Kolonizasyon için *Propionibacterium acnes*'in kümelenmesi gerekir, serbest

yağ asitleri kümelenmeye yardım edebilir ve bakteriyel lipazlar duktal kolonizasyon ve kümelenme için gerekli olabilir(1). Lipaz aktivitesi ile sebum trigliseritlerini serbest yağ asitlerine hidrolize eder. Serbest yağ asitleri komedojeniktir, folikülü irrite eder ve folikülün rüptüre olmasına yol açar. Böylece folikül içeriğinin dermise yayılmasına neden olur ve inflamasyona katkıda bulunur(2).

2.3.4. İnflamasyon

Mikrokomedonlar keratin, sebum ve bakterilerin yoğunlaşması ile genişlemeye devam ederler. Sonunda bu gerilme foliküler duvarda rüptüre neden olur. Keratin sebum ve bakterilerin dışa doğru atılmasıyla dermis içinde inflamatuvar yanıtı neden olur(6). Son çalışmalar aknede inflamatuvar lezyonların gelişiminde nonspesifik immün yanıtın major rol oynadığına dikkat çekmektedir. Nonspesifik savunma mekanizmasında polimorfonükleer nötrofiller, sitokinler, toll reseptörler, metalloproteinazlar ve serbest radikaller rol oynar(7).

Propionibacterium acnes karşı oluşan tip 4 hipersensitivite reaksiyonlarının inflamatuvar akne lezyonlarına yol açtığı düşünülmektedir(14).

CD4 T lenfositler folikül duvarında kesintiye uğramadan 6 saatten daha kısa bir sürede lezyonun çevresinde olduğu gösterilmiştir(14). Nötrofiller ise 24. saatten sonra inflame folikülün az bir kısmında görülmüştür. Hücresel infiltrasyon ve çevredeki dokunun hücreleri üzerinde inter-cellüler adezyon molekülü (ICAM- 1), E- selektin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve human lökosit antigen (HLA- DR)' nin vasküler ekspresyonu gözlenmiştir(15).

Propionibacterium acnes tarafından üretilen proteaz, lipaz, fosfataz ve hyaluronat liyazı içeren birçok enzim inflamasyonun gelişiminde suçlanmaktadır. *Propionibacterium acnes*'in özellikle hücre duvar fraksiyonu polimorfonükleer ve mononükleer hücre için güçlü bir kemoatraktandır(1).

Akne inflamasyonunda *Toll-like* reseptör(TLR)'leri destekleyen kanıtlar artmaktadır. TLR'ler sitokinlerin üretimini düzenleyerek akneye katkıda bulunur(16).

Birçok sitokin aknede inflamatuvar süreçle ilgilidir. İnterlökin-1 alfa(IL-1 α) aktive keratinositlerden sentezlenir. Komedon formasyonunu indükler ve nonspesifik immüniteyi uyarır. Tümör nekrozis faktör alfa(TNF- α), IL6 ve IL8'de keratinositler tarafından sentezlenir. Polimorfonükleer nötrofilin kemotaksisini ve pilosebace foliküldeki inflamatuvar reaksiyonları genişletir. Polimorfonükleer nötrofil ve

monositlerdeki TLR'lerin uyarılması birçok sitokinlerin özellikle IL-1 α , IL-8 α , TNF ve matriks metalloproteinaz (MMP)'in sekresyonuna yol açar(7).

2.4. Akne Oluşumunu Etkileyen Faktörler

2.4.1. Diyet

Halk arasında özellikle çikolata gibi bazı yiyecekleri akne oluşumundan sorumlu tutmasına rağmen bunların bilimsel dayanağı yoktur(1). Nüfus tabanlı çalışmalar batı tipi diyetler ile akne prevalansının arttığını göstermişlerdir(17). Yapılan çalışmalarda inek sütü alma ile aknenin prevalansı arasında ilişki gösterilmiştir(18). Diyetle yüksek glisemik indeksten kaynaklanan hiperinsülineminin endokrin cevapları uyardığını ve kontrolsüz doku büyümesi ve androjen sentezini tetikleyerek androjen, insülin like growth faktör (IGF-1), IGF bağlayıcı protein- 3 ve retinoid uyarım yolları ile akne gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir(19).

2.4.2. Premenstrüel Alevlenme

Akneli kadınların %70'i menstrüasyondan 2-7 gün önce aknelerinde alevlenme gözlenir. Bu durum premenstrüel dönemdeki pilosebase epitelin hidrasyonundaki değişiklikler ile ilgili olabilir(1,8). Östrojen ve progesteron proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir(1). Premenstrual alevlenme yaşlı kadınlarda daha belirgindir(20).

2.4.3. Terleme

Genellikle aknelilerin %15'de terleme ile lezyonların arttığı görülür. Özellikle sıcak ve nemli çevrelerde yaşayan aknelilerde bu durum belirgindir. Olaydan foliküler kanalın su içeriğinin artması sonucu oluşan tıkanmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir(1,8).

2.4.4. Uv Işığı

Hastalar ve hekimler doğal güneş ışığının çoğu kez akneyi düzelttiğini kabul eder ancak bunların bilimsel dayanağı yoktur. Yapay ultraviyole radyasyonun akne lezyonlarını şiddetlendirme bakımından doğal radyasyon ve PUVA'dan daha etkili

olduğu kabul edilmektedir. Hatta ultraviyole radyasyon sebumun komedon oluşturabilme özelliğini artırabilmektedir(1).

2.4.5. Meslek

Foliküler kanal epitelindeki su içeriğinin arttığı mesleklerde akne şikayetleri belirginleşmektedir. Aromatik hidrokarbonlar, mineral yağlar, petrol ürünler, katran, nebati yağlar akne oluşumuna neden olabilir(8).

2.4.6. Sigara

Günlük sigara sayısı ile aknenin prevalansı arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiştir(1).

2.4.7. Stres

Akneli hastaların emosyonel ve sosyal durumu ve akne arasında karşılıklı bir bağlantı olduğu gösterilmiştir(21). Psikolojik stresle birlikte salgılanan glukokortikoidler ve adrenal androjenler, hipotalamik-pitüiter-adrenal aks yolu ile akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu yolla sebum, susbtans-P gibi nöroaktif peptidler ve humoral mediatörlerde artarak aknedeki foliküler keratinizasyon ve inflamasyonu destekler(22).

2.4.8. Genetik

Çeşitli çalışmalar akneye yatkınlığın genetik faktörlerden etkilendiğini göstermiştir. Komedon sayıları tek yumurta ikizlerinde benzerdir, çift yumurta ikizlerinde farklıdır. Bu bize komedon formasyonunda genetik faktörlerin rolü hakkında fikir vermektedir. Kalıcı akne hastalarında adölesan akne hastalarının aksine güçlü bir kalıcı akne aile öyküsü vardır(1). XYY genotipine sahip olanlarda normal genetik yapıya sahip olanlara göre nodülokistik akne gelişme olasılığı daha fazladır(5).

2.5. Klinik Özellikler

Akne vulgaris seboreik bölgelerde komedonlar, çoğu olguda ek olarak inflamatuvar lezyonlar ve bazı olgularda inflamatuvar lezyonlar sonrası gelişmiş izler ile kendini gösterir(2). Yüzde özellikle yanaklar, alın ve çenede daha az derecede sırtta ve göğüste görülür(1,2,6).

Lezyonlar noninflamatuvar ve inflamatuvar olarak ikiye ayrılabilir. Noninflamatuvar lezyonlarına komedon denir. Komedonlar açık (siyah başlı) ve kapalı (beyaz başlı) komedon olarak iki tiptir(1,2,5,6). Açık komedonlarda folikül ağızları dilatedir. Buradaki siyah renk melanin pigmentinden dolayıdır(1,5). Bunlar foliküler orifislerde, ortalama 1 mm çapında, yuvarlak, deri yüzeyine göre kabarıklık yapmayan veya ancak belli belirsiz kabarıklık yapan, siyahımsı ya da siyah noktalar biçiminde görülür(2). Kapalı komedonlar ise deri renginde veya beyazımsı papüller şeklinde gözlenir(2,6). Kapalı komedonlar açık komedonlara göre daha sık inflamatuvar lezyonlara dönüşür(2). Makrokomedonlar çapı 1 mmden büyük komedonları içermektedir(1,2).

Akne vulgarisin papülleri foliküler orifis çevresinde yerleşmiştir. Başlangıç aşamasında kaşıntılı ve ağrılı olabilir. Kalıcı bir iz bırakmadan iyileşebileceği gibi bir sonraki aşamaya da geçebilir. Bir sonraki aşama püstüllerdir. Püstüller hep papüler lezyonlar üzerinden gelişir(2). Nodüler lezyonların çapı 5 mm veya daha fazladır(5). Aknedeki kistler epitel ile kaplı olmadığından gerçek kist değildir, bu tür lezyonları açıklamak için nodüler terimi daha uygundur(1).

Akne vulgarisin papülleri ve yüzeysel püstülleri 7 ile 10 gün içinde çoğunlukla kalıcı bir iz bırakmadan yok olurken, derin püstüller ve nodüller daha uzun süre kalırlar ve çeşitli kalıcı izler bırakabilirler. Akne vulgarisin izleri maküler ve skatrisyel olarak ikiye ayrılabilir. Maküler lezyonlar eritem ve hiperpigmentasyon şeklindedir ve aylar boyu kalabilir(2). Skarlaşma genellikle derin inflamatuvar lezyonları takip eder, fakat çoğu kez skara yatkın hastaların süperfisyel lezyonlarından sonra da meydana gelebilir(1,5). Skarlarda kollajen artışı gözlenebilir (hipertrofik skar ve keloid) ya da kollajen kaybı ile ilişkili olabilir (*ice-pick* skar, deprese fibrotik skar, atrofik makül ve perifoliküler elastozis)(1).

2.6. Akne Vulgarisin Klinik Derecelendirilmesi

Akne vulgarisi derecelendirmeye yönelik çalışmalar çok sayıda olmakla beraber, henüz önerilmiş olan hiçbir sınıflandırma tam olarak kabul görmemiştir(23). Hastalığı derecelendirmeye yönelik çalışmalar iki temel yaklaşıma dayanmaktadır(24).

Birincisi olağan bir dermatolojik muayene sırasında yapılan genel bir değerlendirmeye göre hastayı ‘çok hafif’, ‘hafif’, ‘orta şiddetli’, ve ‘çok şiddetli’ gibi tanımlarla sınıflandırmaktadır(23).

Aknenin derecelendirilmesinde bir diğer yaklaşım ise mevcut lezyonların sayımı ile oluşturulan bir skora göre hastaları derecelendirmektir(24).

Temel iki yaklaşımı kombine ederek uygulayan örneklerden biri ise Allen ve Smith’ in klasifikasyonudur(25).

Akne derecelendirilmesinde genel bir değerlendirmenin mi yoksa lezyon sayımı ile ulaşılan skorun mu daha geçerli olacağı konusundaki görüşler çeşitlidir. Lezyon sayımının daha objektif ve tekrarlanabilir olduğunu savunan görüşe, karşı görüş olarak genel bir değerlendirme ile varılacak skorun masrafsız, uygulama kolaylığına sahip ve hastalığın skatris oluşumu gibi sayısal olarak ifade edilemeyecek yönlerini de kapsayan bir seçenek olduğu savunulur(24,26).

2.7. Akne Vulgarisli Hastalarda Yaşam Kalitesi

Akne genellikle adölesan dönemde görülmesine rağmen ileri yaşlarda da karşımıza çıkabilmektedir. Adölesan dönemde dış görünüm önem kazandığından, akne yüz sıklıkla tutulduğundan ve yüz görünümü kişinin vücut imajı algısı açısından önemli olduğundan düşük şiddette bile olsa akne vulgaris emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonları etkileyebilmektedir(27).

Aknenin kişide neden olduğu psikososyal sorunların hemen hepsinin altında yatan neden ‘dış görünüşün bozuk olduğu’ algısıdır. Buna bağlı olarak kişinin benlik saygısı düşer. Benlik saygısı düşmüş bir kişide kendine güvensizlik, içe kapanıklık, utangaçlık, kişiler arası ilişkilerden kaçınma, reddedilme ve dışlanmaya karşı aşırı duyarlılık, fiziksel görünümü ile ilgili aşırı zihinsel uğraş ve bu nedenle okul başarısızlığı, sosyal aktivitelerden uzaklaşma, öfke kontrolünde bozulma ve yaşam kalitesinde düşme görülebilir. Akne benlik gücü yeterli olmayan kişilerde psikiyatrik morbiditelere de neden olabilir. Depresyon akneye en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluktur. Depresyon dışında akneli kişilerde oldukça sık rastlanabilen diğer psikiyatrik bozukluklar anksiyete bozukluğu ve sosyal fobidir(28).

Akneli adölesan ve gençlerin yaşam kalite ölçekleri değerlendirildiğinde astım, epilepsi, diabet ve artrit ile kıyaslanabilecek kadar önemli psikososyal ve emosyonel etkilerinin olduğu belirtilmiştir(3).

Akneli hastaların tedavisinde aknenin hastanın yaşam kalitesi üzerine etkileri de göz önünde tutulmalıdır. Aknenin şiddeti ile yaşam kalitesi üzerine etkisi her zaman ilişkili değildir. Aknenin hastalar üzerindeki psikolojik etkilerini değerlendiren yaşam kalite ölçeklerinin kullanılması faydalı olabilir(29).

Yaşam kalite ölçeklerinin bir kısmı *short form 36* (SF- 36) gibi genel sağlık durumunu gösteren ölçekler iken bir kısmı da hastalığa özgü ölçeklerdir(27). Dermatolojiye özgü testlerden dermatoloji yaşam kalite indeksi(30,31), dermatolojiye spesifik yaşam kalitesi(32), skindeks ölçekleri(33) akneli hastalarda kullanılmış olan testlerdir. Akneye spesifik ölçekler ise; akne işlev kaybı(34), Cardiff akne işlev kaybı indeksi(35) ve akne yaşam kalite ölçeğidir(30,31).

Klinik çalışmalarda genel ve spesifik yaşam kalite ölçeklerinin birlikte kullanılmasının birbirlerini tamamlayıcı faydalarının olduğu gösterilmektedir. Akne yönetiminde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi psikolojik morbiditenin belirlenmesinde yardımcı olabilir(29).

2.8. Akne Tedavisinde Genel Prensipler

Hastalara hafif aknede hastalığın 4-6 yıl devam edebileceği, şiddetli aknede ise 12 yıldan fazla sürebileceği belirtilmelidir(1).

2.8.1. Tedavi Seçimi

Akne tedavisinin seçimi hastalığın kapsamlı değerlendirilmesine bağlıdır. Bu kişisel ve aile öyküsüne, daha önceki tedavilere, tedaviye verdiği yanıt ve dikkatli bir fizik muayeneye bağlıdır. Hafif orta şiddetli komedonal aknesi olan çoğu olguda tedavinin ilk seçeneği topikal tedavidir. Küçük nodül, nodül, skarlaşma ile daha şiddetli formlarda ek sistemik tedavi gerekebilir(36).

Akne patogeneğinde önerilen tedaviler Tablo 1.1.'de gösterilmiştir(37).

Tablo 1.1. Akne patogenezinde önerilen tedaviler.

Akne şiddeti	Hafif		Orta		Şiddetli
Akne tipi	Komedonal	Papülopüstü- lörler	Papülopüstü- lörler	Nodüler	Nodüler/ konglobata
İlk tercih	Topikal retinoid	Topikal retinoid+ benzoil peroksit ya da topikal antibiyotik ya da azelaik asit	Oral antibiyotik+ topikal retinoid +/- benzoil peroksit	Oral antibiyotik+ topikal retinoid+ benzoil peroksit	Oral isotretinoin
Alternatif	Topikal retinoid ya da azelaik asit ya da salisilik asit	Topikal retinoid + topikal antibiyotik ya da benzoil peroksit/ azelaik asit	Oral antibiyotik+ topikal retinoid +/- benzoil peroksit/ azelaik asit	Oral isotretinoin ya da oral antibiyotik + topikal retinoid +/- benzoil peroksit/ azelaik asit	Yüksek doz oral antibiyotik+ topikal retinoid+ benzoil peroksit/ azelaik asit
İdame	Topikal retinoid		Topikal retinoid +/- benzoil Peroksit		

Hafif akne genellikle sadece topikal tedavi gerektirir. Preparat seçimi akne lezyonlarının tipine bağlı olacaktır. Ancak noninflamatuvar ve inflamatuvar lezyonların gelişiminde mikrokomedonların merkezi rolü olduğundan topikal retinoidler ilk basamak tedavi olarak verilmelidir(1).

Hastaların tedaviye yanıtındaki gerçek beklentileri de önemlidir. Hastanın yaşam biçimine uygun, kabul edilebilir ve minimal yan etkiye sahip preparatların seçilmesi önemlidir(38).

2.8.2. Topikal Retinoidler

Retinoidler akne tedavisinde kullanılan preparatlardan komedolitik olarak etkili olan ajanlardır. Retinoidler foliküler epitelin deskuamasyonunu normalleştirir, yeni mikrokomedonların yani prekürsör lezyonların gelişimini önler ve böylece komedonların ve inflamatuvar akne lezyonlarının her ikisinde en aza indirir. Direkt immunmodülatör etki ile inflamatuvar akne de etkileri vardır(39). Retinoidler Toll-like reseptörler ve sitokin üretimi üzerine etkileri aracılığı ile antiinflamatuvar etkiye sahiptirler. Diğer topikal antiakne ajanların penetrasyonunuda artırır(39).

Retinoidler ile etkilenen folikülde daha az anaerobik ortam gelişir ve *Propionibacterium acnes*'in büyümesi inhibe olur. İnfundubulumda *Propionibacterium*'un lipaz enzimi trigliseritleri serbest yağ asitlerine metabolize eder ve serbest yağ asitleri proinflamatuvardır. Tedavi esnasında mikrokomedonlar dramatik olarak azalır ancak tedavi kesildikten sonra tekrar artar. Bu durum nüksleri önlemek için idame tedavisinin gerektiğini desteklemektedir(40).

Topikal retinoidlerin gece kullanımı tavsiye edilmelidir. En iyi sonuçları elde etmek için hastalar nokta şeklinde uygulamak yerine tüm etkilenen alan üzerine uygulamaları tavsiye edilmelidir. Topikal retinoidlere klinik yanıt tedaviye başladıktan sonra en erken 2 haftada görülür. Çoğu tedaviye yanıt alınması için 6- 8 hafta gerekecektir(3).

Adapalen

3. kuşak retinoiddir ve naftoik asit derivativesidir. Tretinoinin aksine oksijen ve ışık varlığında stabildir. Topikal uygulamalarda tretinoinden daha az irritandır. Bu durumda adapalenin neden daha iyi tolere edildiğini açıklamaktadır(41,42).

Son zamanlarda adapalenin antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu aktivite polimorfonükleer granüositlerin inhibisyonu, insan polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivasyonunun süpresyonu, lipoksijenaz aktivitesinin ve sonuçta lökotrien üretiminin azalması ve TLR2'nin down regülasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin serbest bırakılmasının azalması ve AP-1 bağımlı yolların azalmasını içerir(43,44). Adapalenin nötrofil lipoksijenaz inhibisyonu tretinoinden daha fazladır(42).

Adapalenin düşük irritasyon potansiyeli ilacın lipoksijenaz yolunu inhibe etmesi yoluyla ortaya çıkan intrinsik antiinflamatuvar aktivitesi ile açıklanabilir. Bu aktivitede erken inflamatuvar alevlenmelerin tretinoin tedavisine oranla neden daha az görüldüğünü açıklayabilir(45).

Adapalenin daha iyi tolere edilmesinin farklı bir mekanizmasında adapalenin seçici bağlanma affinitesidir. Adapalen tretinoinden farklı olarak sitozolik retinoik asit bağlayan proteine bağlanmaz ve nükleer retinoik asit reseptör β ve nükleer retinoik asit reseptör γ için seçici affinite gösterir. Bu selektif affiniteden dolayı proliferasyondan çok keratinosit differansiyasyon programını etkilediği ve akne patogenezi ile ilişkili olmayan retinoid yollarının aktivasyonundan kaynaklanan yan etkiler için sınırlı potansiyelinin olduğu düşünülmektedir(42).

2.8.3. Sistemik Tedavi

Uygun tedaviyi belirlemek için medikal ve aile öyküsü eksiksiz elde edilmelidir. Hastalığın süresi, geçmiş ve mevcut tedaviye verdiği yanıt ve cilt tipi tedavi kararlarını yönlendirmede yardımcı olacak faktörlerdir. Uyum başarılı tedavinin diğer önemli parçasıdır. Bu yüzden bütün çaba bunu sağlamak için olmalıdır(46).

Oral tedavi antibiyotikler, hormonlar, isotretinoin ve zaman zaman steroidleri içerir. Dapson, klofazimin ve vitamin A zaman zaman kullanılır, bunların etkili olduğuna dair kanıtlar çok azdır. Oral antibiyotikler dünyada oral tedavide en yaygın reçete edilen ajanlardır(1).

Sistemik antibiyotiklerin akne kullanım endikasyonları(47):

1. Orta ve şiddetli derecede inflamatuvar akne
2. Topikal antibiyotik tedavisinin yetersiz olduğu ya da kişinin tolere edemediği durumlar

3. Omuz, gövde, sırt gibi topikal ilaçları uygulamanın güç olduğu durumlar
4. Skarlaşma ya da pigment değişikliklerine eğilimi olan hafif orta şiddette olgular

Oral antibiyotikler *Propionibacterium acnes*'in proliferasyonu ve bu mikroorganizma tarafından sentezlenen ve salgılanan inflamatuvar mediyatörleri baskılayarak etki gösterir(3,48,49). Ayrıca tetrasiklinler ve eritromisin kendilerine özgü antiinflamatuvar aktiviteleride vardır(46-48,50) ve kemotaktik faktör üretimini ve nötrofil toplanmasını azaltırlar(48,49).

Komedogenezisin tetikleyicisi olarak fonksiyon gören perifoliküler lenfosit infiltrasyonunu engellemek yoluyla komedon oluşumunu azaltabilirler(48).

Propionibacterium acnes antimikrobiyal ajanlara in vivo koşullarda çok duyarlıdır. Bu antibiyotikler makrolidler, tetrasiklinler, klindamisin, aminoglikazidler, trimetoprim ve sülfonamidler olarak sayılabilir. Sistemik olarak verildiklerinde bu antibiyotiklerin etkinliği, *Propionibacterium acnes*'in proliferasyonu olduğu pilosebase folikülün lipitten zengin ortamına ulaşabilme kabiliyetine bağlıdır(48).

Akne tedavisinde klindamisin ve trimetoprim sülfametaksazolun rutin kullanımı psödomembranöz enterokolit ve toksik epidermal nekrolizise neden olabilecekleri için sınırlıdır. Buna göre akne tedavisinde sistemik antibiyotik seçenekleri arasında tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin ve azitromisin kalmaktadır(1,48,51).

Tetrasiklinler ve eritromisin sıklıkla reçete edilirler, her ikisi de eşit etkili ve ucuzdur. Tetrasiklin ya da eritromisini tolere edemezlerse ya da yanıtta başarısızlık varsa doksisisiklin sıklıkla etkilidir(5). Ancak eritromisine *Propionibacterium acnes* direnci çok yaygın görüldüğünden kullanımı hamile ya da emziren kadınlar ile sınırlıdır(1). Doksisisiklin tedavisine alternatif minosiklindir(5). Minosiklin güçlü antiinflamatuvar özelliğe sahiptir. Minosiklinin ilk basamak tedavisinde daha iyi olduğunu gösteren tatmin edici herhangi bir kanıt yoktur. Potansiyel yan etkileri doksisisiklinden çok daha önemlidir(38). Pahalı olmasında tedavide ilk seçenek olarak kullanılmasını sınırlar(47).

3. basamak antibiyotik trimetoprimdir. Bu alternatif antibiyotiklere yanıtın başarısız olduğu hastalarda kullanılır(38).

Farklı antibiyotiklere karşı *Propionibacterium acnes* türlerinin direnç geliştirmesini önlemek için topikal ve sistemik antibiyotiklerin kombine kullanımından ve rotasyonel antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır(38). Antibiyotikler topikal retinoidler gibi topikal ajanlarla daima kombine kullanılmalıdır(3,46). İki aydan daha uzun süre kullanmak gerekiyorsa bakteriyel direnci azaltmak için topikal benzoil peroksit eklenmelidir(46). Farklı oral ve topikal antibiyotikler birlikte kullanılmamalıdır. Başarılı tedavi sonrası relaps gözlenen olgularda benzer antibiyotik reçete edilmelidir(3,38,46). Akne lezyonları düzeldiğinde topikal retinoidler ile idame tedavisine devam edilmelidir(3,38).

Eritromisin direnci antibiyotik direncinin en sık görülen tipidir. Tetrasiklin, doksisisiklin ve trimetoprim direnci daha az minosiklin direnci ise nadirdir(48).

Eğer antibiyotik tedavisi süresince akne alevlenme gözlenirse bu durumun 2 nedeni olabilir;

1. Bakteriyel direnç gelişmesi,
2. Gr (-) folikülit

Folikülit ampisilin ya da isotretinoinin kısa süreli kullanımını gerektirmektedir(46,47).

Oral antibiyotiklerin ideal kullanım süresi 3 aydır, fakat 6-8 haftada antibiyotiklere karşı yanıtın değerlendirilmesi için uygun olabilir(3).

Tetrasiklinler

İlk defa 1948'de *Streptomyces aureofaciens*'den elde edilen tetrasiklinler birbirleriyle kaynaşmış dört adet 6 üyeli halkadan oluşur(52,53). Tetrasiklinler farmakolojik farklılıkları temel alınarak 3 gruba ayrılırlar; 1. grupta kısa etkili olan klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin 2. grupta orta etkili olan demeklosiklin ve metasiklin ve 3. grupta uzun etkili doksisisiklin ve minosiklin yer alır(52,54).

Kimyasal Yapısı

Oksitetrasiklin *Streptomyces rimosus* tarafından doğal olarak hazırlanmıştır. Tetrasiklin, klortetrasiklinin semisentetik derivativesidir. Doksisisiklin ve minosiklin mutant bir *Streptomyces aureofaciens* suşu tarafından üretilen demekloksiklinin semisentetik türevleridir(55,56). Tetrasiklinler naftosen karboksamid halka içeren temel bir kimyasal yapı gösterirler(55).

Etki Mekanizması

Tetrasiklinlerin bakterilerdeki protein sentezini 30S bakteriyel ribozoma bağlanarak ve aminoaçil tRNA'nın mRNA-ribozom kompleksi üzerindeki alıcı bölgeye ulaşmasını engelleyerek inhibe ettikleri düşünülmektedir(52,55-57). Bu antibiyotiklerin Gr (-) bakteri ribozomlarına ulaşabilmeleri için en az 2 süreç gereklidir; hücre membranı dış yüzeyindeki porin proteinleri tarafından oluşturulan hidrofilik kanallar içinden pasif difüzyon ve iç sitoplazmik membran boyunca aktif transport(56,57).

Tetrasiklinler çok lipofiliktirler ve doku penetrasyonları mükemmeldir (52,53). Doksisiklin ve minosiklinin lipide çözünürlükleri ise daha fazladır(48,56). Cilt, tırnak, sklera, konjunktiva, göz yaşı, anne sütü ve tükürkte yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar(52,53). Prostat, safra, sinüs salgıları, sinovial ve plevral sıvılarda terapötik konsantrasyonlarda bulunurlar(52). Tetrasiklinler antiinflamatuvar ve immunmodülatör aktiviteye sahiptir, polimorfonükleer hücre ve eozinofil kemotaksisini inhibe ederler(52,53). Antiinflamatuvar etkilerini matriks metalloproteinaz-9 ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve nötrofil kemotaksisini azaltarak gösterirler(58).

Tetrasiklinlere karşı bakteriyel direnç genelde plazmid aracılıdır. Direnç enerji bağımlı yolların gelişmesinin ya da ilacın içeriye girişinin azalması ile sonuçlanır. Bir tetrasiklin türevine dirençli bakterilerin diğer tetrasiklinlere de dirençli olmasına yani çapraz dirence sık rastlanır(52,53,57,59).

Farmakolojik Özellikleri

Oral verilen terasiklinlerin çoğunun absorpsiyonu tam değildir(55-57). Doksisiklin ve minosiklin gibi daha lipofilik analoglar ise neredeyse tamamen absorbe edilir(55,57). Emilim mideden ve ince bağırsağın üst bölümünden gerçekleşir(55-57). Bu yüzden aç karna alınmalıdırlar(56). Doksisiklin ve minosiklinin emilimi yiyeceklerden tetrasiklinden daha az etkilenir(48,53-57). Çeşitli süt ürünleri ve metaller (alüminyum, demir ve çinko tuzları) ile aynı zamanda alınmaları tüm tetrasiklinlerin emilimini bozar(53-57). Emilim azalmasından sorumlu mekanizmanın divalan ve trivalan katyonlar ile şelasyon olduğu bilinmektedir(53,55,57).

Tetrasiklinler vücuda girdiklerinde yaygın bir şekilde dağılırlar ancak merkezi sinir sistemindeki konsantrasyonları düşüktür, lipofilik olanlar ise daha yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar(55).

Tetrasiklinler primer olarak böbrekten atılır ve renal yetmezliği hastalarda doz ayarlaması gerekir. Doksisisiklin feçes ile atılır ve renal ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur(54,56,57).

Etki Spektrumu

Tetrasiklinler bakteriyostatik etki gösterirler(52,55,57). Gr (+) bakterilere Gr (-) bakterilerden daha fazla etkinlik gösterirler(52-54).

Doksisisiklin besinlerden etkilenmemesi, günde tek doz alınabilmesi, yan etkilerinin az olması ve düşük maliyet özellikleriyle dermatologlar tarafından en fazla tercih edilen tetrasiklidir(53).

Tetrasiklinler aknenin oral tedavisinde ilk sıradadır. *Propionibacterium acnes* sayısını ve böylece bakteriyel lipazın miktarını azaltırlar. Cilt yüzeyindeki serbest yağ asidi formasyonu azalması ile eş zamanlı trigliseridlerin yıkımında azalır(52,53). Lipofilik maddelerin varlığında tetrasiklinler pilosebasöz infundibulumuna penetre olur ve yüksek konsantrasyona ulaşır ve direkt antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etki gösterir. Tetrasiklin grubunda antiakne antibiyotikler tetrasiklin hidroklorid, doksisisiklin ve minosiklidir(52). Genellikle günlük dozlar tetrasiklin için 1 gr, doksisisiklin için 100 mg ve minosiklin için 100 mg'dır(52).

Yan Etkileri

Bütün tetrasiklinler oral alımdan sonra çok sık olarak gastrointestinal sistemde irritasyona neden olurlar. Epigastrik yanma ve sıkıntı, abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma ve ishal görülebilir(52-55,57). Doksisisiklin ve minosiklin daha az gastrointestinal sistem rahatsızlığına neden olur(48). Özafajit, özafajial ülser(5,52-54,57), pankreatit(52,53,57) ve psödomembranoz kolite(52,53,55,57) neden olabilirler. Özafajial ülserasyon ve irritasyonu önlemek için hastalara ilacı bol su ile almaları ve ilacı aldıktan hemen sonra uzanmaktan kaçınmaları önerilir(5).

Tetrasiklinin intestinal florada doksisisiklin ve minosikline oranla daha fazla bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir(55). Tetrasiklinler fotosensitiviteye neden olabilirler(5,52-55,57,59). Deneysel araştırmalarda doksisisiklinin tetrasiklinden daha

fazla fotosensitif olduğu gösterilmiştir(5,52). Doksisisiklin alan hastalara UVA ve UVB'nin her ikisine de karşı koruyuculuğu olan nonkomedojenik güneş ürünleri kullanmaları önerilmelidir(59). Tırnaklarda onikoliz ve pigmentasyon görülebilir(52,53,55,57).

Hepatik Toksisite

Karaciğer hasarı çoğunlukla parantral yoldan yüksek dozda verilenlerde gelişir, ancak oral alımdan sonra da görülebilmektedir(55,57).

Renal Toksisite

Tetrasiklinler katabolik etkilerinden dolayı renal hastalığı olanlarda azotemiye kötüleştirebilirler(52,54,55,57). Doksisisiklin diğer tetrasiklinlerden daha az renal yan etkiye sahiptir(55,57).

Dişlerdeki Etkisi

Tetrasiklin alan çocuklarda dişlerde kalıcı kahverengi renk değişikliği gelişebilir(53-55,57,59). Bu istenmeyen yan etki yenidoğan ve bebeklerde ilk diş gelişiminden önce verildiği zaman en yüksektir(57). İlacın kemik ve dişlerde birikmesi tetrasiklinin kalsiyum ortofosfat kompleks formasyonu ve şelat özelliğinden kaynaklanmaktadır(55,57). Gebe kadınların tetrasiklin ile tedavisinde çocuklarında dişlerde renk değişikliği olabilir(55-57).

Tetrasiklinler prematür infantlarda kemik büyümesini baskılayabilir. Çocukluk ve gebelik süresince iskelet sisteminde birikebilir(55,56,59).

Uzun süreli tetrasiklin tedavisi ile lökositoz, atipik lenfositler, granüositlerin toksik granülasyonu, trombositopenik purpura(54,57) ve megaloblastik anemi(52,55) görülebilir.

Tetrasiklinler genç infantlarda terapötik dozlarda verilse bile psödötümör serebriye neden olabilir(52,55,57). Bu durum tedavi kesildiğinde hemen normale döner ve bu komplikasyon daha büyük kişilerde nadiren gözlenir(57).

Morbiliform döküntü, ürtiker, fiks ilaç erüpsiyonu, jeneralize ekfoliyatif dermatit(55,57), *Sweet* sendromu, *Steven-Johnson* sendromu nadiren görülebilir(54,55).

Oral vajinal kandidiyazise neden olabilir(52,53). Gözlerde yanma, keilitis, atrofik ya da hipertrofik glossit, pruritus ani, vajinitis, anjioödem ve anaflaksiye neden olabilir(57). Gr (-) folikülit gelişebilir(52,53).

Tetrasiklinlerin çok uzun süre kullanımı sonrası tiroid fonksiyon anormallikleri olmaksızın tiroide mikroskopik kahverengi-siyah renk değişikliklerine neden olabilir(52).

Kontraendikasyonları

Tetrasiklinlerin kalsifiye dokularda birikme eğilimi kemik deformasyonu ve büyüme geriliği ile sonuçlanacağından 8 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır(52,55).

Hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda, şiddetli güneş ışığı ve ultraviyole ışığına direkt maruz kalanlarda, psoriasis ve reflü özafajitte kullanılmamalıdır (52,55,57).

Laktasyon süresince de kullanılmamalıdır(56).

Makrolid Antibiyotikler

1952 yılında *Streptomyces erythreus*'un metabolik ürünlerinden izole edilmişlerdir(53,57,60). Eritromisin stafilokok, pnömokok, streptokok, mikoplazma, lejyonella, kampilobakter ve klamidy gibi Gr (+) organizmalara etkilidir. Ancak sık mide bulantısı ve diyareye neden olması, kararsız oral biyoyararlanımı, kısa yarılanma ömrü ve bakteriyel direnç gelişmesi kullanımını giderek kısıtlamıştır(53,61). 1990'lı yıllarda 3 yeni makrolid ABD'de onaylanmıştır. Bunlar; klaritromisin, azitromisin ve diritromisindir(61). Eritromisin ve azitromisin akne tedavisi için kullanılan makrolid ailesinin 2 üyesidir(62).

Kimyasal Yapısı

Makrolid antibiyotikler lakton halkası ile buna eklenmiş bir ya da daha çok deoksi şeker içerirler. Eritromisin ve klaritromisin 14 üyeli, azitromisin 15 üyeli lakton halkasına sahiptir(57,60). Azitromisin eritromisinin metil derivativesidir. İlk azalid antibiyotiktir(63). Azitromisinde farklı olarak lakton halkasına metil yerine nitrojen atomu eklenmiştir. Bu yapısal değişiklikler asit stabilitesinin ve doku penetrasyonunun artmasına ve aktivite spektrumunun genişlemesine olanak sağlar(56,57,64,65).

Etki Mekanizması

Makrolidler duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal subunitine bağlanarak protein sentezini engellerler(53,56,57,61,62,65). Azitromisin peptidlerin translokasyonunu ve sonra bakteriyel polipeptid sentezini önler. Azitromisinin Gr (-) organizmalara karşı artan aktivitesi azitromisinin yüksek ribozom bağlayıcı aktivitesi ile açıklanabilir(64). Makrolidler genellikle bakteriyostatik etkilidirler (53,56,57,61, 62,65).

Makrolid tedavisi ile in vitro nazal epitelde nötrofil infiltrasyonu ve IL-8 sekresyonu inhibe edilir(61). Makrolidler intrasellüler olarak polimorfonükleer lenfosit ve makrofajlar içinde birikir. Bu intrasellüler patojenlere karşı aktivitesini kısmen açıklar(56).

Makrolidlere karşı 3 şekilde direnç oluşumu gözlenmiştir; bakterilerin metilaz enzimi salgılamasıyla tRNA'daki antibiyotiğin hedef bağlanma yerleri metillenip değiştirilerek, ilacın hücre içine geçişinin engellenmesiyle veya bakterilerin makrolidleri hidrolize eden esterazları salgılamasıyla direnç gelişmektedir. Eritromisin ve diğer makrolidler arasında çapraz direnç gelişebilmektedir(53).

Farmakokinetik Özellikler

Azitromisin ve klaritromisinin kan konsantrasyonu ve hücrel penetrasyonu eritromisine göre daha üstündür(61).

Yeni makrolidler dokularda yaygın bir şekilde dağılırlar ve bronş, tonsiller, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, dalak ve kemikte eritromisinden daha yüksek konsantrasyona ulaşırlar(53,61).

Azitromisin ve klaritromisin mide asidine eritromisinden daha dayanıklıdır, bu onların emilimini artırır(53,61,65).

Azitromisinin diğer antimikrobiyal ajanlardan farkı farmakokinetik profili ile ilgilidir. En belirgin özelliği yüksek doku seçiciliğidir(64). Azitromisin oral alındıktan sonra hızla emilir ve beyin ve BOS dışında vücudun her yerine yaygın bir şekilde dağılır. 500 mg yükleme dozu ile ilacın plazma pik konsantrasyonu yaklaşık 0,4 µg/ mldir. Yükleme dozunu takiben 4 gün boyunca 250 mg günde 1 kez verildiğinde ilacın sabit- durum pik konsantrasyonu 0, 24 µg/ mldir(57).

Azitromisinin emilimi yiyecekler ile azalır, bu yüzden aç karna alınmalıdır(53,60,61). Alüminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle azitromisinin

serum pik konsantrasyonu azalır fakat total absorpsiyonu değişmez(65). Azitromisinin oral absorpsiyonunu takiben hızlı bir şekilde dokulara dağılır, yüksek konsantrasyona ulaşır ve dokulardaki konsantrasyonu serum düzeyinden 10-100 kat daha fazladır. Serum düzeyinin yavaşça düşmesi polifazik patern ile uzun yarılanma ömrü ile ilişkilidir(64).

İnflamasyon ve infeksiyon alanlarına fagositik hücreler tarafından aktif transportu ve polimorfonükleer lenfosit, monosit, alveolar makrofaj ve fibroblastlar gibi hücreler içine azitromisinin hızlı bir şekilde alınması dokularda birikmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(64).

Eritromisin ve azitromisin karaciğerde metabolize olur. Azitromisinin metabolitlerinin bioaktivitesi çok az veya yoktur(61). Azitromisinin primer eliminasyonu feçes ile olur(65), sadece %20'si değişmeden idrar ile atılır, bu yüzden renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir(61).

Eritromisinin serum eliminasyon yarı ömrü 1-6 saat, azitromisinin 40-68 saattir(57). Azitromisin prostat, serviks, fallop tüpü, overler, uterus, mide, akciğer, tükrük, sinüsler ve tonsillerdeki seviyelerinin serum seviyelerinden 15-20 kat yüksek olduğu ortaya konulmuştur(60). Azitromisin çoğu patojenin minimum inhibitör konsantrasyonundan daha yüksek bir düzeyde uzun süre intrasellüler kompartmanlarda kalır(63,66).

Topikal klindamisin akne tedavisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen oral klindamisin yan etki profilinden dolayı kullanımı çok sınırlıdır. Oral klindamisin psödomembranöz kolite neden olabilir(3,62).

Makrolidlerin yaygın olarak kullanılması ile eritromisin ve klindamisine direnç gösterildiği halde azitromisin etkinliği üzerine direncin etkisini gösteren veri mevcut değildir(62).

Etki Spektrumu

Azitromisin: Gr (+) mikroorganizmalara karşı in vitro eritromisinden 2-4 kat daha az aktif olmasına rağmen uzun yarılanma ömründen dolayı deri enfeksiyonlarında daha etkilidir. Eritromisine dirençli streptokok ve stafilokoklar azitromisin ile de çapraz direnç gösterir(53,61). Gr (+) ve (-) aerobik ve anaerobik gibi önemli intrasellüler patojenleri inhibe ederek etki gösterir(63,64).

Azitromisinin inflamatuvar dokulara affinitesi artmıştır ve *Propionibacterium acnes*'de içeren birçok anaerobik türlere karşı aktivitesi kanıtlanmıştır(63,66).

Azitromisin gebelikte güvenli bir şekilde kullanılabilir. Çünkü plasentada makrolidlere fetal maruz kalmayı azaltan etkili bir bariyer vardır(66). Azitromisinin uzun yarılanma ömrünü içeren doku farmakokinetiğinden dolayı önerilen doz 12 hafta boyunca haftada 3 kez 500 mgdır(58). Azitromisin farklı çalışmalarda farklı dozlarda kullanılmıştır. Singhi ve ark.(63) yaptığı çalışmada azitromisin 3 ay boyunca 10 günlük sikluslarla ardışık 3 gün, günde 500 mg kullanılmış, geri kalan 7 gün ilaç verilmemiştir. Rafiei ve ark.(67) yaptığı azitromisin ilk 4 hafta boyunca haftalık sikluslarla ardışık 3 gün 500 mg, sonraki 2 ay boyunca azitromisin 250 mg gün aşırı kullanılmıştır. Fernandez Obregon' un(68) yaptığı çalışmada azitromisin haftada 3 gün, günde 250 mg 4 hafta boyunca kullanmıştır.

Yan Etkileri

Azitromisinde gastrointestinal yan etki gelişme oranı eritromisinden daha azdır(53,63-66). Azitromisin için yan etki gelişme oranı % 0.7'dir. Azitromisin alan hastalarda ishal %5, bulantı %3 ve karın ağrısı %3 oranında görülür. Diğer yan etkiler klinik çalışmalarla rapor edilmiştir. Bunlar çarpıntı, anjina, baş ağrısı, vertigo, uyku hali ve bitkinliktir(61). Anjioödem, fotosensitivite, intrahepatik kolestaz, hipersensitivite sendromu, toksik püstüloiderma ve irreversible işitme kaybına neden olduğu rapor edilmiştir. Mononükleazlı hastalara verildiği zaman makülopapüler erüpsiyona neden olabilir. Kontakt dermatite neden olabilir(53,61). Biyokimyasal ve hematolojik incelemelerde hastaların yaklaşık % 1' de lökosit ve nötrofil miktarında artış ve karaciğer enzimlerinin (ALT, AST) düzeyindeki anormalliklerin gelip geçici olduğu ortaya konmuştur(64).

Azitromisin ve eritromisinin gebelik katogorisi B'dir(53,56,61). Azitromisin sitokrom p-450 kompleksiyle etkileşime girmez ve bu nedenle de çok az ilaç etkileşimi göstermektedir(53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.07.2009-31.12.2009 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma için 30.06.2009 tarihli ve 3 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılım için yazılı onayları alındı.

Çalışmaya polikliniğimize başvuran orta derecede aknesi olan 60 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, daha önce aldıkları tedaviler sorgulandı ve kaydedildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- ❖ 16 yaş ve üzerinde olmak
- ❖ Son 6 aydır sistemik retinoid tedavisi almamış olmak
- ❖ Son 3 aydır oral kontraseptif kullanmıyor olmak
- ❖ Son 1 aydır sistemik antibiyotik veya kortikosteroid kullanmamış olmak
- ❖ Son 2 haftadır topikal akne preparatı kullanmamış olmak
- ❖ 10 veya daha fazla papüler lezyon olması

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- ❖ Akne kongloblata
- ❖ Akne fulminans
- ❖ 3' ten daha fazla nodüler lezyonu olanlar
- ❖ Gebeler, süt verenler ve adet düzensizliği olanlar

3.1. Akne Şiddetinin Derecelendirilmesi

Hastalar iyi aydınlatılmış bir ortamda inspeksiyon ve palpasyon ile değerlendirildi. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince 3 ay boyunca aylık hastaların akne şiddeti Allen-Smith derecelendirilmesine (bu derecelendirme 0, 2, 4, 6, 8 şeklinde yapılmaktadır) göre yapıldı. Grade 8 olanlar şiddetli akne olduğu için çalışma dışı bırakıldı.

Allen-Smith Derecelendirmesi Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1 Allen-Smith Derecelendirmesi'ne Göre(25);

Derece	Tanım
0	Birkaç tane dağınık komedon ve papül olabilir
2	Yüzün yaklaşık $\frac{1}{4}$ ü tutulmuş, küçük papül (yaklaşık 6-12) ve komedon (birkaç tane püstül ya da büyük göze çarpan papül olabilir) vardır.
4	Yüzün yaklaşık yarısı tutulmuş olup burada küçük ya da büyük komedonlar ve küçük papüller, birkaç tane püstül ya da geniş göze çarpan papül olabilir. (yüzün yarısından azı tutulduğu halde, eğer lezyonlar genellikle büyük ise şiddet grade 4 olarak değerlendirilir)
6	Yüzün yaklaşık $\frac{3}{4}$ ü tutulmuş olup büyük açık komedonlarla birlikte çok sayıda büyük papül ve püstül mevcut.
8	Hemen hemen yüzün tamamı tutulmuştur. Lezyonların çoğunluğu inflamatuardır, göze çarpan genellikle büyük püstüllerdir. Aknenin diğer tipleride (kongloblata, kistik tip, sinüs gibi) olabilir.

3.2. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi süresince her ay tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, TB, DB ve glukoz incelemeleri yapıldı.

3.3. Hastaların Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Orta derecede aknesi olan hastaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında yaşam kalitesinin nasıl etkilendiğinin belirlenmesi amacıyla hastalara Gupta ve ark.(69) tarafından geliştirilen ve Demirçay ve ark.(70) tarafından Türkçeye uyarlanan, akneye özgü yaşam kalite ölçeği olan Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve Chren ve ark.(71) tarafından geliştirilen ve Aksu ve ark.(72) tarafından Türkçeye uyarlanan, dermatolojiye özgü yaşam kalite ölçeği olan Skindeks-29 uygulandı. Akne Yaşam Kalite Ölçeği'nde psikolojik morbiditenin ve hastaya göre aknenin ciddiyetinin gösterilmesi amacıyla 4 seçenekli yanıtların yer aldığı 9 soru bulunmaktadır. Yüksek skorların alınması yaşam kalitesinin daha fazla olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir. Skindeks-29 semptom, emosyon ve fonksiyon

olmak üzere 3 skalaya sahiptir ve toplam 29 sorudan oluşmaktadır. Yüksek skorların alınması yaşam kalitesinin daha fazla olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir.

Her bir olgu için hasta bilgilerinin ve çalışma için yapılan incelemelerin sonuçlarının yer aldığı 'Hasta Takip Formu' dolduruldu.

3.4. Tedavi

Çalışmaya alınan hastalara, tedaviye başlamadan önce akne vulgaris hakkında, hastalığın tedavi süresi, takibin nasıl yapılacağı ve ilacın olası yan etkileri hakkında bilgi verildi ve hastalardan aydınlatılmış onay formu (18 yaşın altında olan hastaların 1. derece yakınlarından) alındıktan sonra tedaviye başlandı. Hastalara çalışma periyodu süresince güneş kremi kullanmaları ve kimyasal peeling, yüz bakımı gibi güzellik ürünleri kullanmamaları önerildi. Bayan hastalara gebe kalmamaları ve etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerildi. Hastaların akne şiddetleri tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. , 2. ve 3. ayında Allen-Smith klasifikasyonuna göre derecelendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet ve akne dereceleri açısından farklılık olmayan 30'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. 1. gruba azitromisin 500 mg haftada 3 gün (aç karna), 2. gruba doksisisiklin 100 mg/gün tedavisi verildi. Sistemik tedaviye ek olarak her iki gruptaki hastaların tedavisine topikal adapalen jel eklendi. Adapalen jelin kuru cilde ince bir tabaka halinde akşamları uygulanması önerildi. Hastalar 3 ay boyunca aylık takip edildi. Tedavi sonunda hastaların tedaviye verdiği yanıt Allen-Smith klasifikasyonuna ve inflamatuvar lezyonların global yanıtına göre değerlendirildi. İnflamatuvar lezyonların global yanıtına göre; lezyonlarda %80 veya daha fazla azalma 'iyi yanıt', %50-79 'orta yanıt', %49-20 'kötü yanıt', %20'den daha az yanıt 'yanıt yok' olarak değerlendirildi. Hastalarda CBC, BUN, kreatinin, ALT, AST, ALP, GGT, LDH, TB, DB, glukoz değerleri tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. , 2. ve 3. ayında değerlendirildi. Hastalar her kontrolde ilaçlara bağlı sistemik yan etkiler (diare, bulantı, karın ağrısı, çarpıntı, anjina, dispepsi, kusma, melena, sarılık, vajinal kandidiyazis, vajinitis, nefrit, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, anjioödem, fotosensitivite, intrahepatik kolestaz, hipersensitivite sendromu, toksik püstüloiderma, makülopapüler erüpsiyon, kontakt dermatit, epigastrik yanma, özafajit, özafajial ülser, oral kandidiyazis, vulvovajinit, pruritus ani, enterokolit, psödomembranöz kolit, fotosensitivite, hiperpigmentasyon, onikoliz,

tırnak pigmentasyonu, morbiliform döküntü, ürtiker, fiks ilaç erüpsiyonu, Sweet sendromu, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit, pruritus, psödotümör serebri, hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni, aplastik anemi, SLE alevlenmesi) ve lokal yan etkiler (eritem, pullanma, yanma ve kuruluk) açısından değerlendirildi. Lokal yan etkiler ‘yok’, ‘hafif’, ‘orta’ ve ‘şiddetli’ olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistik

İstatiksel analiz için SPSS-15 paket programı kullanıldı. İstatiksel analizde Ki kare testi, *Fisher'in exact* testi, *Student-t* testi, *Spearman* korelasyon testi ve *Pearson* korelasyon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya akne vulgarisi olan 60 hasta alındı. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 20'si (%33.3) erkek, 40'ı (%66.7) kadın olup, yaş ortalaması 20.73 ± 3.74 yıl olup, yaşları 16 ila 37 yıl arasında değişmekteydi. Kadınların yaş ortalaması (21.85 ± 3.56 yıl) erkeklerinkinden (18.50 ± 3.09 yıl) yüksekti ($t:3.760$; $p:0.001$) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Hastaların akne varlığı süresi 1 ile 15 yıl arasında olup, ortalama 5.03 ± 3.78 yıl idi. Kadınların hastalık süresi (5.83 ± 4.16 yıl) erkeklerinkinden (3.45 ± 2.24 yıl) yüksekti ($t:2.876$; $p:0.006$) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Hastalardan 52'si (%86.7) daha önce akne tedavisi almış, 8'i (%13.3) ise almamıştı.

Daha önce akne tedavisi alma durumunun cinse ve yaşa göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p > 0.05$).

Azitromisin ile adapalen tedavisi alan hastaların 14'ü (%46.6) 16-19 yaş arasında, 16'ı (%53.4) 20-37 yaş arasında, doksisiklin ile adapalen tedavisi alan hastaların 10'u (%33.3) 16-19 yaş arasında, 20'si (%66.7) 20-37 yaş arındaydı ve iki grup arasında yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Azitromisin ile adapalen tedavisi alan hastaların 19'u (%63.3) kadın, 11'i (%36.7) erkek, doksisiklin ile adapalen tedavisi alan hastaların ise 21'i (%70) kadın, 9'u (%30) erkekti ve iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tedavi öncesinde Allen-Smith Klasifikasyonuna göre Azitromisin ile adapalen tedavisi alan hastaların 22'si (73.3) grade 4, 8'i (%26.6) grade 6, doksisiklin ile adapalen tedavisi alan hastaların 27'si (90) grade 4, 3'ü (%10) grade 6 idi ve iki grup arasında akne derecelendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Azitromisin ile adapalen ve doksisiklin ile adapalen tedavisi alan hastaların yaş, cinsiyet ve akne derecesine göre dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Her iki tedaviyi alan hastaların yaş, cinsiyet ve akne derecesine göre dağılımı.

Değişkenler	Azitromisin + Adapalen n(%)	Doksisiklin + Adapalen n(%)
Cins		
Erkek	11(36.7)	9(%30)
Kadın	19(63.3)	21(%70)
$X^2:0.300;p:0.584$		
Yaş grubu (yıl)		
16-19	14(46.6)	10(33.3)
20-37	16(53.4)	20(66.7)
$X^2:1.111;p:0.292$		
Akne derecesi		
Grade 4	22(73.3)	27(90)
Grade 6	8(26.7)	3(10)
$X^2:0.278;p:0.095$		

Tedavi öncesinde hastaların 49'u (%81.7) Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre Grade 4, 11'i (%18.3) Grade 6 idi. Tedavinin 3. ayı sonunda ise hastaların 44'ü (%73.3) Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre Grade 0, 16'sı (%26.7) Grade 2 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında hastaların Allen-Smith Derecelendirmesi karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde akne şiddetinin azaldığı bulundu ($p<0.001$).

Allen-Smith Derecelendirmesinin tedavi öncesi ve tedavinin 3 ay sonrasına göre dağılımı Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Allen - Smith Derecelendirmesinin tedavi öncesi ve tedavinin 3 ay sonrasına göre dağılımı.

Allen-Smith Derecelendirme	Tedavi Öncesi ve Tedavinin 3 Ay Sonrası	
	Tedavi Öncesi n(%)	Tedavi sonrası n(%)
Grade 0	0 (%0.0)	44 (100.0)
Grade 2	0 (%0.0)	16 (100.0)
Grade 4	49 (100.0)	0 (%0.0)
Grade 6	11 (100.0)	0 (%0.0)

$X^2:120.000$; $p:0.000$

Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen tedavisi alan 21 hasta ve doksisisiklin ile adapalen tedavisi alan 23 hastanın Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre akne dereceleri Grade 0 olarak bulundu. Tedavi sonrasında her iki tedavi yöntemi ile akne dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen ve doksisisiklin ile adapalen tedavisinin akne dereceleri Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen ve doksisisiklin ile adapalenin akne derecelerinin karşılaştırılması.

Akne derecesi	Azitromisin+Adapalen n(%)	Doksisisiklin+Adapalen n(%)
Grade 0	21(70)	23(76.6)
Grade 2	9(30)	7(23.4)

$X^2:0.341$; $p:0.559$

Tedavi sonrasında her iki tedaviyi alan tüm hastalarda %50'den fazla düzelme gözlemlendi. Azitromisin ile adapalen tedavisi alan 21 hastada ve doksisisiklin ile adapalen tedavisi alan 23 hastada %80 ve daha fazla düzelme gözlemlendi. Her iki tedavinin etkinlikleri karşılaştırıldığında lezyonların azalma yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen

tedavisi ve doksisisiklin ile adapalenin tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

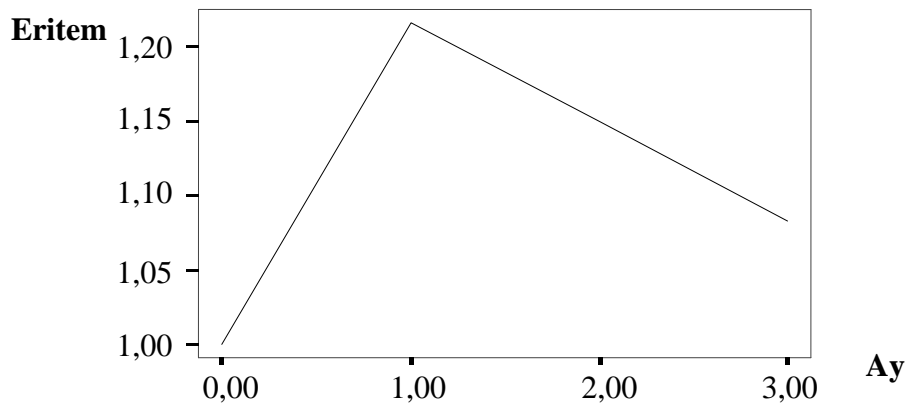
Tablo 4.4. Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen ve doksisisiklin ile adapalenin tedavi etkinliklerin karşılaştırılması.

Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi	Azitromisin + Adapalen	Doksisisiklin + Adapalen	Toplam
%80 veya daha fazla yanıt	21	23	44
%50-79 arasında yanıt	9	7	16
Toplam	30	30	60
r: - 0.075, p:0.567			

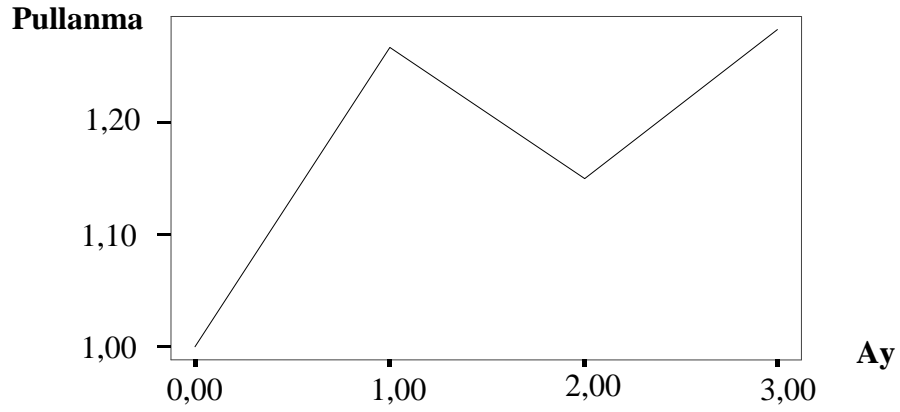
* Spearman Korelasyon $p > 0.05$

Azitromisin ile adapalen tedavisi alan bir hastada eritem, pullanma, yanma ve kuruluk yan etkileri şiddetli olarak görüldüğünden dolayı 1. ayın sonunda topikal adapalen jel tedavisi kesildi.

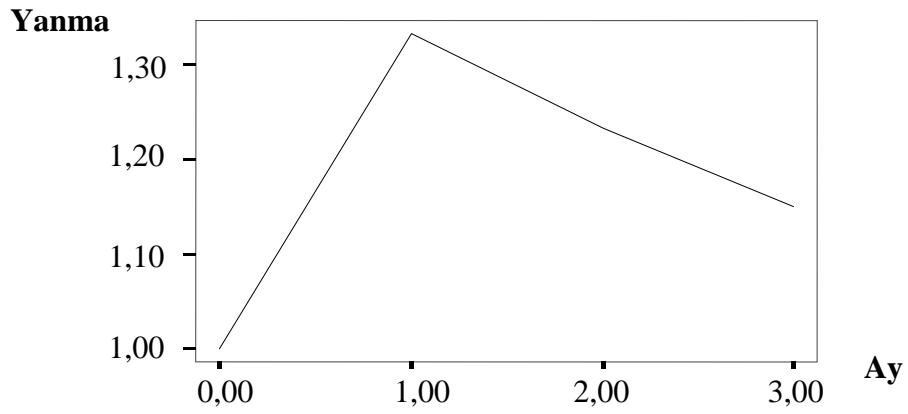
Topikal adapalen jel tedavisi alan hastalarda eritem, pullanma, yanma ve kuruluk yan etkilerinin 0, 1, 2, ve 3. aylardaki şiddeti Şekil 4.1. , 4.2. , 4.3. ve 4.4.'te gösterilmiştir.



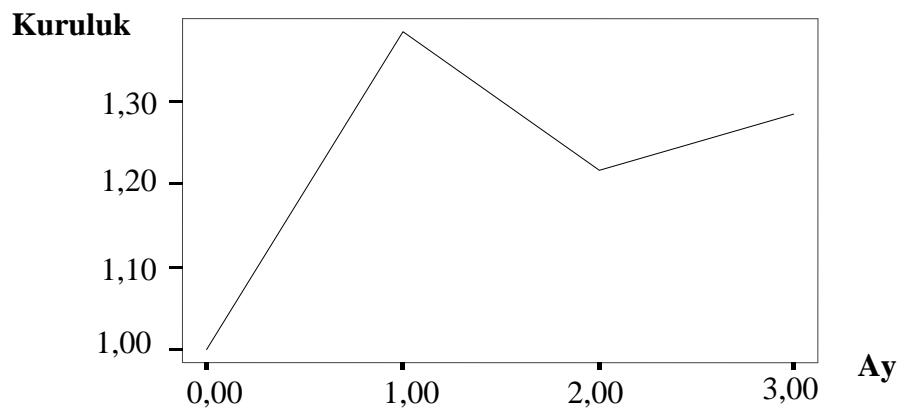
Şekil 4.1. Topikal adapalen jel tedavisi alan hastalarda eritemin 0, 1, 2, ve 3. aylardaki şiddeti.



Şekil 4.2. Topikal adapalen jel tedavisi alan hastalarda pullanmanın 0, 1, 2, ve 3. aylardaki şiddeti.



Şekil 4.3. Topikal adapalen jel tedavisi alan hastalarda yanmanın 0, 1, 2, ve 3. aylardaki şiddeti.



Şekil 4.4. Topikal adapalen jel tedavisi alan hastalarda kuruluğun 0, 1, 2, ve 3. aylardaki şiddeti.

Tedavi sonrası 3. ayda, hastaların 5'inde (%8.3) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 7'sinde (%11.7) eritem, 7'sinde (%11.7) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 13'ünde (%21.7) pullanma, 6'sında (%10.0) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 8'inde (%13.3) yanma, 9'unda (%15.0) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 14'ünde (%23.3) kuruluk yan etkilerinin ortaya çıktığı saptandı.

Tedavi sonrası 3. ayda topikal yan etki ve şiddetlerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi sonrası topikal yan etki ve şiddetlerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı.

Topikal Yan Etkiler ve Şiddetleri	Tedavi Rejimleri	
	Azitromisin+Adapalen n(%*)	Doksisisiklin+Adapalen n(%*)
Eritem		
Yok	27 (90.1)	26 (86.7)
Hafif	1 (3.3)	4 (13.3)
Orta	1 (3.3)	0 (0.0)
Şiddetli	1 (3.3)	0 (0.0)
X ² :3.819; p:0.282		
Pullanma		
Yok	23 (76.7)	24 (80.1)
Hafif	3 (10.0)	4 (13.3)
Orta	3 (10.0)	1 (3.3)
Şiddetli	1 (3.3)	1 (3.3)
X ² :1.164; p:0.762		
Yanma		
Yok	25 (83.3)	27 (90.0)
Hafif	3 (10.0)	3 (10.0)
Şiddetli	2 (6.7)	0 (0.0)
X ² :2.077; p:0.354		
Kuruluk		
Yok	23 (76.7)	23 (76.6)
Hafif	4 (13.3)	5 (16.7)
Orta	2 (6.7)	2 (6.7)
Şiddetli	1 (3.3)	0 (0.0)
X ² :1.111; p:0.774		

*Sütun yüzdesi

Tedavi sonrası 1. ayda, doksisisiklin grubunda 3 hastada bulantı, 1 hastada ishal ve karın ağrısı, azitromisin grubunda 2 hastada bulantı gözlemlendi. Bu yan etkiler 2. ve 3. aylarda gözlenmedi.

Tedavi sonrası 1. ayda her iki tedavi rejimi arasında sistemik yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tedavi sonrası sistemik yan etkilerin tedavi rejimlerine göre dağılımı Tablo 4.6.'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Tedavi sonrası sistemik yan etki varlığının tedavi rejimlerine göre dağılımı.

Sistemik Yan Etki	Tedavi Rejimleri	
	Azitromisin + Adapalen n (%*)	Doksisisiklin + Adapalen n (%*)
Yok	28 (93.3)	26 (86.7)
Var	2 (6.7)	4 (13.3)

*Fisher's Exact Test: $p:0.671$

Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği'nde verilen cevaplara bakıldığında tedavi öncesinde en sık "çok fazla" cevabının 13 (%21.7) hasta ile 1. soruya verildiği görülmektedir. Buna karşılık tedavi sonrasında sorulara verilen "çok fazla" cevaplarında tedavi öncesine göre genelde azalış olduğu ve "çok fazla" cevabının 7 soru için hiçbir hasta tarafından verilmediği saptanmıştır.

Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin sorularından tedavi öncesi ve sonrasında alınan cevapların dağılımı Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin sorularından tedavi öncesi ve sonrasında alınan cevapların dağılımı.

Yaşam Kalite Ölçeği soruları	Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası	
	Tedavi Öncesi n(%)	Tedavi sonrası n(%)
Soru 1: Başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme		
Hiçbir zaman	6 (10.0)	44 (73.3)
Biraz	27 (45.0)	16 (26.7)
Orta derecede	14 (23.3)	0 (0.0)
Çok fazla	13 (21.7)	0 (0.0)
Soru 2: Başkalarıyla sosyalleşmenizde azalma (partiye, düğüne,dansa gitmek)		
Hiçbir zaman	22 (36.7)	22 (36.7)
Biraz	24 (40.0)	29 (48.3)
Orta derecede	11 (18.3)	6 (10.0)
Çok fazla	3 (5.0)	3 (5.0)
Soru 3: Eşinizle/erkek veya kız arkadaşınızla olan ilişkinizde zorluklar(eğer geçerliyse cevaplayın)		
Hiçbir zaman	30 (50.0)	43 (71.7)
Biraz	17 (28.3)	11 (18.3)
Orta derecede	10 (16.7)	6 (10.0)
Çok fazla	3 (5.0)	0 (0.0)
Soru 4: Yakın arkadaşlarınızla olan ilişkinizde zorluklar		
Hiçbir zaman	34 (56.6)	36 (60.0)
Biraz	15 (25.0)	17 (28.4)
Orta derecede	10 (16.7)	5 (8.3)
Çok fazla	1 (1.7)	2 (3.3)
Soru 5: Yakın aile çevrenizle olan ilişkilerinizde zorluklar (anne-baba, erkek kardeş, kız kardeş gibi)		
Hiçbir zaman	39 (65.0)	47 (78.3)
Biraz	14 (23.3)	9 (15.0)
Orta derecede	6 (10.0)	4 (6.7)
Çok fazla	1 (1.7)	0 (0.0)

Tablo 4.7. “Devam” Akne Yaşam Kalitesi Ölçeği’nin sorularından tedavi öncesi ve sonrasında alınan cevapların dağılımı.

Soru 6: Sivilcelerinizi dış görünüşüne olan etkisi nedeniyle çoğu zaman kendinizi dışlanmış hissetme		
Hiçbir zaman	27 (45.0)	52 (86.6)
Biraz	19 (31.7)	4 (6.7)
Orta derecede	9 (15.0)	4 (6.7)
Çok fazla	5 (8.3)	0 (0.0)
Soru 7: İnsanların dış görünüşünüzle alay etmesi		
Hiçbir zaman	47 (78.3)	43 (71.6)
Biraz	8 (13.3)	13 (21.7)
Orta derecede	4 (6.7)	4 (6.7)
Çok fazla	1 (1.7)	0 (0.0)
Soru 8: Sivilcenizin dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle romantik bir ilişkide reddedilmiş hissetme		
Hiçbir zaman	45 (75.0)	50 (83.4)
Biraz	9 (15.0)	8 (13.3)
Orta derecede	4 (6.7)	2 (3.3)
Çok fazla	2 (3.3)	0 (0.0)
Soru 9: Sivilcenizin dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle arkadaşlarınız tarafından reddedilmiş hissetme		
Hiçbir zaman	51 (85.0)	47 (78.4)
Biraz	6 (10.0)	11 (18.3)
Orta derecede	2 (3.3)	2 (3.3)
Çok fazla	1 (1.7)	0 (0.0)
TOPLAM	60 (100.0)	60 (100.0)

Tedavi öncesi yaşam kalite ölçeklerinden alınan skor ortalamaları cins ve yaşa göre karşılaştırıldığında; Skindeks-29’un semptom skor ortalamasının 20-37 yaş grubunda 16-19 yaş grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Bununla birlikte

diğer yaşam kalitesi skor ortalamaları açısından cins ve yaşa göre anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

Tedavi öncesi yaşam kalitesi ölçeklerinden alınan skor ortalamalarının cins ve yaşa göre dağılımı Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Tedavi öncesi yaşam kalitesi ölçeklerinden alınan skor ortalamalarının cins ve yaşa göre dağılımı.

Yaşam Kalitesi Ölçekleri	Skor Ortalamaları ($\bar{X} \pm sd$)		İstatistiksel analiz t; p
	Cinsiyet		
	Erkek	Kadın	
Akne Yaşam Kalite Ölçeği	15.35 \pm 6.12	15.05 \pm 4.11	0.198; 0.844
Skindeks -Semptom	40.35 \pm 17.15	39.19 \pm 19.44	0.236; 0.814
Skindeks -Emosyon	45.00 \pm 19.26	44.25 \pm 17.37	0.147; 0.884
Skindeks Fonksiyon	25.00 \pm 18.95	21.25 \pm 16.04	0.760; 0.453
	Yaş grubu (yıl)		
	16-19	20-37	
Akne Yaşam Kalite Ölçeği	15.04 \pm 5.74	15.22 \pm 4.18	0.132; 0.895
Skindeks - Semptom	31.84 \pm 16.21	44.74 \pm 18.44	2.856; 0.006
Skindeks -Emosyon	40.00 \pm 19.64	47.50 \pm 16.16	1.553; 0.128
Skindeks -Fonksiyon	18.23 \pm 17.78	25.34 \pm 16.07	1.578; 0.121

Çalışma grubunda tedavi öncesi Akne Yaşam Kalite Ölçeği skoru ve Skindeks-29'un skala ortalamaları ile hastalık süresi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamadı (her biri için $p>0.05$).

Tedavi öncesinde yaşam kalitesi skorları ile hastalık süresi arasında korelasyon Tablo 4.9.'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Tedavi öncesinde yaşam kalitesi skorları ile hastalık süresi arasında korelasyon.

Yaşam Kalitesi Skorları	Hastalık süresi (yıl)
Akne Yaşam Kalitesi Skoru	r: 0.057; p: 0.663
Skindeks - Semptom	r: 0.233; p: 0.073
Skindeks -Emosyon	r: 0.069; p: 0.599
Skindeks -Fonksiyon	r: 0.034; p: 0.796

* Spearman Korelasyon

Çalışma grubunun tedavi öncesi Akne Yaşam Kalite Ölçeği'nin ve Skindeks-29'un skorları ile Allen-Smith Derecelendirmesi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamadı (her biri için $p>0.05$).

Tedavi öncesinde yaşam kalitesi skorları ile Allen-Smith Derecelendirmesi arasındaki korelasyon Tablo 4.10.'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Tedavi öncesinde yaşam kalitesi skorları ile Allen-Smith Derecelendirmesi arasında korelasyon.

Yaşam Kalitesi Skor Ortalamaları	Allen-Smith derecelendirme
Akne Yaşam Kalite Ölçeği	r: 0.067; p: 0.609
Skindeks - Semptom	r: 0.052; p: 0.691
Skindeks -Emosyon	r: 0.045; p: 0.734
Skindeks -Fonksiyon	r: 0.120; p: 0.363

* Spearman Korelasyon

Akne Yaşam Kalitesi Ölçeğinin sorularından alınan skor ortalamaları karşılaştırıldığında 1. 3. ve 6. sorularda tedavi sonrası puan ortalamasının tedavi öncesine göre daha düşük olduğu (her biri için $p<0.05$), diğer sorular için puan ortalamaları açısından herhangi bir fark olmadığı bulundu (her biri için $p>0.05$).

Akne Yaşam Kalitesi ölçeğinin her bir sorusu için tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen skor ortalamalarının karşılaştırması Tablo 4.11.'da verilmiştir.

Tablo 4.11. Akne Yaşam Kalitesi ölçeğinin her bir sorusu için tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen skor ortalamalarının karşılaştırması.

Akne Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Soruları	Tedavi Öncesi ve Sonrası Skor Ortalamaları($X \pm sd$)		İstatistiksel analiz t; p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Soru 1	2.57 \pm 0.95	1.25 \pm 0.47	9.644; 0.000
Soru 2	1.92 \pm 0.87	1.83 \pm 0.81	0.545; 0.587
Soru 3	1.77 \pm 0.91	1.38 \pm 0.67	2.635; 0.010
Soru 4	1.63 \pm 0.82	1.55 \pm 0.79	0.566; 0.573
Soru 5	1.48 \pm 0.75	1.28 \pm 0.75	1.632; 0.106
Soru 6	1.87 \pm 0.96	1.20 \pm 0.55	4.657; 0.000
Soru 7	1.32 \pm 0.68	1.35 \pm 0.61	0.284; 0.777
Soru 8	1.38 \pm 0.76	1.20 \pm 0.48	1.578; 0.118
Soru 9	1.21 \pm 0.58	1.25 \pm 0.51	0.333; 0.740

Tedavi sonrasında her iki tedavi rejimini alan hasta gruplarının Akne Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir sorusundan aldıkları puan ortalamaları karşılaştırıldığında skor ortalaması açısından fark bulunamadı (her biri için $p > 0.05$).

Tedavi sonrasında her iki tedavi rejimini alan hasta gruplarının Akne Yaşam kalitesi ölçeğinin her bir sorusundan aldıkları skor ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.12.'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Tedavi sonrasında her iki tedavi rejimini alan hasta gruplarının Akne Yaşam kalitesi ölçeğinin her bir sorusundan aldıkları skor ortalamalarının karşılaştırılması.

Akne Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Soruları	Tedavi Sonrasında Her İki Tedavi Rejimini Alan Hasta Gruplarının Skor Ortalamaları ($X \pm sd$)		İstatistiksel analiz t; p
	Azitromisin+Adapalen Rejimi	Doksisiklin+Adapalen Rejimi	
Soru 1	1.27 \pm 0.52	1.23 \pm 0.43	0.270; 0.788
Soru 2	1.73 \pm 0.74	1.93 \pm 0.87	0.960; 0.341
Soru 3	1.30 \pm 0.65	1.47 \pm 0.68	0.968; 0.337
Soru 4	1.47 \pm 0.78	1.63 \pm 0.81	0.814; 0.419
Soru 5	1.20 \pm 0.55	1.37 \pm 0.61	1.106; 0.273
Soru 6	1.20 \pm 0.55	1.20 \pm 0.55	0.000; 1.000
Soru 7	1.23 \pm 0.50	1.47 \pm 0.68	1.508; 0.137
Soru 8	1.23 \pm 0.50	1.17 \pm 0.46	0.535; 0.595
Soru 9	1.27 \pm 0.52	1.23 \pm 0.50	0.252; 0.802

Akne Yaşam Kalite Ölçeğinden elde edilen toplam skor ortalaması tedavi öncesinde (15.15 ± 4.82) tedavi sonrasına (12.20 ± 3.50) göre daha yüksek bulundu ($t:3.834$; 0.000), (Tabloda verilmeyen bulgu).

Tedavi sonrasında, Akne Yaşam Kalitesi ölçeğinden elde edilen toplam skor ortalaması açısından azitromisin ve adapalen tedavi rejiminde 11.83 ± 3.12 ve doksisisiklin ve adapalen tedavi rejiminde 12.57 ± 3.87 idi. Her iki tedavi rejimi uygulanan hasta grupları arasında toplam skor ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($t:0.809$; $p:0.422$).

Bu çalışmada hastaların tedavi öncesinde Skindeks-29'un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarındaki sorulara verdikleri evet yanıtları ayrı ayrı incelendi. Nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman cevabı 'evet', hiçbir zaman cevabı 'hayır' olarak alındı. Hastaların tedavi öncesinde semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarındaki sorulara verdikleri evet yanıtları Tablo 4.13. , 4.14. ve 4.15.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Tedavi Öncesinde Hastaların Semptom Skalasının % Dağılımı.

Semptom Skalasının Soruları	Cevapların % Dağılımı
Cildim acıyor	85
Cilt problemimde yanma ve batma hissediyorum	76.7
Cildim kaşınıyor	83.3
Su cilt problemimi rahatsız ediyor	40
Cildim tahriş oluyor	88.3
Cildim hassas	93.3
Cilt problemimde kanamalar oluyor	73.3

Tablo 4.14. Tedavi Öncesinde Hastaların Emosyon Skalasının % Dağılımı.

Emosyon Skalasının Soruları	Cevapların % Dağılımı
Cilt rahatsızlığımın ciddi olabileceğinden endişe ediyorum	86.7
Cilt rahatsızlığım yüzünden kendimi depresif hissediyorum	80
Cilt rahatsızlığımın iz bırakmasından endişe ediyorum	100
Cilt rahatsızlığımından dolayı utanıyorum	61.7
Cilt rahatsızlığımın daha kötüye gitmesinden dolayı endişe ediyorum	98.3
Cilt rahatsızlığımından dolayı kızgınım	85
Cilt rahatsızlığımından dolayı mahcubiyet duyuyorum	51.7
Cilt rahatsızlığımın yüzünden çaresiz kaldığımı, cesaretimin kırıldığımı hissediyorum	58.3
Cilt rahatsızlığımın yüzünden kendimi küçük düşmüş hissediyorum	35
Cilt rahatsızlığımın beni rahatsız ediyor	95

Tablo 4.15. Tedavi Öncesinde Hastaların Fonksiyon Skalasının % Dağılımı.

Fonksiyon Skalasının Soruları	Cevapların % Dağılımı
Cilt rahatsızlığım uyku kalitemi etkiliyor	38.3
Cilt rahatsızlığım çalışmamı ve hobilerimle uğraşmamı güçleştiriyor	56.7
Cilt rahatsızlığım sosyal hayatımı etkiliyor	63.3
Cilt rahatsızlığım yüzünden evde kalmayı tercih ediyorum	51.7
Cilt rahatsızlığım sevdiğimle yakınlaşmama engel oluyor	45
Cilt rahatsızlığım yüzünden birçok şeyi yalnız yapmayı tercih ediyorum	56.7
Cilt rahatsızlığım duygularımı ifade etmemi güçleştiriyor	50
Cilt rahatsızlığım diğer insanlarla ilişkilerimi etkiliyor	53.3
Cilt rahatsızlığım sevdiğim insanlar için problem oluyor	26.7
Cilt rahatsızlığım diğer insanlarla birlikte olma isteğimi azaltıyor	53.3
Cilt rahatsızlığım cinsel hayatımı etkiliyor	15
Cilt rahatsızlığım beni yoruyor	73.3

Skindeks-29’da yüksek puan daha kötü yaşam kalitesine karşılık gelmektedir. Skindeks-29’un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarındaki skor ortalamalarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu bulundu (her biri için $p<0.05$).

Skindeks-29’un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarının skor ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre dağılımı Tablo 4.16.’da verilmiştir.

Tablo 4.16. Skindeks-29’un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarının skor ortalamalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrasına göre dağılımı.

Skindeks Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Bölümleri	Tedavi Öncesi ve Sonrası Skor Ortalamaları ($X \pm sd$)		İstatistiksel analiz t; p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Semptom	39.58 \pm 18.57	22.08 \pm 15.36	5.626; 0.000
Emosyon	44.50 \pm 17.86	26.88 \pm 17.23	5.501; 0.000
Fonksiyon	22.50 \pm 16.99	12.05 \pm 13.65	3.714; 0.000

Tedavi sonrasında, her iki tedavi rejimi uygulanan hasta grupları arasında Skindeks-29’un semptom, emosyon ve fonksiyon skor ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

İki tedavi rejimi için Skindeks-29’un semptom, emosyon ve fonksiyon skor ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.17.’de verilmiştir.

Tablo 4.17. İki tedavi rejimi için Skindeks - 29’un semptom, emosyonel ve fonksiyonel skor ortalamalarının karşılaştırılması.

Skindeks Yaşam Kalitesi Ölçeği	Yaşam Kalitesi Ölçekleri Skor Ortalamaları ($X \pm sd$)		İstatistiksel analiz t; p
	Azitromisin+Adapalen Rejimi	Doksisiklin+Adapalen Rejimi	
Semptom	19.88 \pm 16.18	24.28 \pm 14.42	1.113; 0.270
Emosyon	24.67 \pm 17.75	29.08 \pm 16.71	0.993; 0.325
Fonksiyon	11.73 \pm 14.29	12.36 \pm 13.21	0.176; 0.861

Tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi. (her biri için $p:0.000$)

Tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasındaki korelasyon Tablo 4.18.'de verilmiştir.

Tablo 4.18. Tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks - 29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasındaki korelasyon.

Korelasyon (Pearson)	r, p
Akne Yaşam Kalitesi- Skindeks Emosyon	0.539; 0.000
Akne Yaşam Kalitesi- Skindeks Fonksiyon	0.638; 0.000

Tedavi sonrasında Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi. (her biri için $p<0.05$)

Tedavi sonrasında Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasındaki korelasyon Tablo 4.19.'da verilmiştir.

Tablo 4.19. Tedavi sonrasında Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasındaki korelasyon.

Korelasyon (Pearson)	r, p
Akne Yaşam Kalitesi- Skindeks Emosyon	0.325; 0.011
Akne Yaşam Kalitesi- Skindeks Fonksiyon	0.710; 0.000

5.TARTIŞMA

Akne vulgaris az veya çok şiddetli olarak neredeyse tüm ergenlerde görülür. Prevelansı 16-17 yaşlarındaki erkeklerde %95-100, kızlarda %83-85 oranlarında bildirilmiştir². Akne sıklıkla adölesanların hastalığı olarak kabul edilir ama hemen her yaştaki kişilerde görülebilir(5). Bu çalışmada hastaların yaşları 16 ile 37 arasında değişmekteydi.

Skidmore ve ark.(73) yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 23, Naieni ve ark.(74) yaptığı çalışmadaki 3 farklı gruptaki hastaların yaş ortalaması 23.04 ±6.4, 24.13±4.7, 21.33±4.02 idi. Bu çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 20.73±3.74 yıl olup kadınların yaş ortalaması (21.85±3.56 yıl) erkeklerinkinden (18.50±3.09 yıl) yüksekti (t:3.760; p:0.001) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Yapılan çalışmalarda kadın hastaların sayısı genellikle daha fazlaydı (63, 68, 75-77). Bu çalışmada ise hastaların 20'si (%33.3) erkek, 40'ı (%66.7) kadın olup literatür bilgileri ile uyumluydu. Akne sıklıkla gizlenmesi zor olan yüz bölgesini etkiler ve skarları yıllarca veya yaşam boyu kalır(78). Yüz bölgesi kişinin vücut imaj algısı açısından önemli olduğundan, akne düşük şiddette bile olsa emosyonel, sosyal ve psikolojik fonksiyonları etkileyebilmektedir(79). Kadınların dış görünüşlerine daha fazla önem vermeleri nedeniyle aknenin psikososyal etkilerinden daha çok etkilenecekleri düşünülmektedir(81). Bu durumda erkeklere göre kadınların daha fazla tedavi kullanmasına ve daha sık hekime başvurmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada da hastaların çoğunluğunu kadınların meydana getirmesinden dolayı kozmetik kaygıların kadınlarda daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Singhi ve ark.(67) yaptığı çalışmada hastalardaki hastalık süresi 2 ile 5 yıl arasında değişmekteydi. Bu çalışmada hastalık süresi 1 ile 15 yıl arasında olup, ortalama 5.03±3.78 idi. Kadınların hastalık süresi (5.83±4.16 yıl) erkeklerinkinden (3.45±2.24 yıl) yüksekti (t:2.876; p:0.006) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Bu durum kadınların yaş ortalamasının erkeklerin yaş ortalamasından daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Rafiei ve ark.(68) yaptığı çalışmada hastaların %42.4'ü daha önceden akne tedavisi almıştı. Bu çalışmadaki hastalardan 52'si (%86.7) daha önce akne tedavisi almış, 8'i (%13.3) ise daha önce akne tedavisi almamıştı. Daha önce akne tedavisi

alma durumunun cinse ve yaşa göre dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

Akne vulgarisin lezyonları noninflamatuvar (komedonlar) ve inflamatuvar (papül, püstül ve nodül) lezyonlar şeklinde görülebilir. Bu lezyonlar iz bırakmadan geçebileceği gibi, çeşitli kalıcı izlerde bırakabilirler. Akne tedavisinin seçimi büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve derecesine bağlıdır. Hafif akneli hastalarda genellikle topikal tedavi, orta şiddette akne oral ve topikal tedavi, şiddetli akneli hastalarda ise eğer kontraendikasyon yoksa oral isotretinoin tedavisi önerilmektedir. Akne şiddetini değerlendirirken komedonal ve inflamatuvar lezyonların şiddeti, skarlaşmanın varlığı, hastalığın psikolojik etkileri ve daha önceki tedavilerin başarısı ya da başarısızlığı göz önünde tutulmalıdır(1).

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli derecede inflamatuvar akne, topikal antibiyotik tedavisinin yetersiz olduğu ya da kişinin tolere edemediği durumlarda, omuz, gövde, sırt gibi topikal ilaçları uygulamanın güç olduğu durumlarda, skarlaşma ya da pigment değişikliklerine eğilimi olan hafif ile orta şiddette olgularda endikedir(47). Oral antibiyotiklerden birisi olan azitromisin ilk azalid antibiyotiktir(63). Duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal subunitine bağlanarak protein sentezini engeller(53,56,57,61,62,65).

Azitromisin farklı çalışmalarda farklı şekillerde kullanılmıştır: Fernandez-Obregon'un(63) yaptığı çalışmada azitromisin haftada 3 gün günde 250 mg dozunda, Parsad ve ark.(76) yaptığı çalışmada ayda 4 gün, günde 1 kez 500 mg dozunda, Singhi ve ark.(67) yaptığı çalışmada 10 günlük siklularda ardışık 3 gün 500 mg dozunda, Kus ve ark.(77) yaptığı çalışmada 1. ay haftada 3 gün, 2. ay haftada 2 gün, 3. ay haftada 1 gün günde 500 mg dozunda, Bardazzi ve ark.(81) yaptığı çalışmada haftada 3 kez 500 mg dozunda, Innocenzi ve ark.(75) yaptığı çalışmada haftada 3 kez 500 mg dozunda, Kapadia ve ark.(66) yaptığı çalışmada haftada 3 kez 500 mg dozunda kullanılmıştır.

Naieni ve ark.(74) orta ve şiddetli aknesi olan 64 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları üç gruba ayırarak, 12 hafta boyunca birinci gruba azitromisin her ay 500 mg başlangıç dozunu takiben 4 gün boyunca 250 mg, ikinci gruba her ay ardışık 4 gün boyunca 500 mg, üçüncü gruba ise haftada 3 gün 250 mg verilmiş. Ortalama akne skoru üç grupta tedavi sonrası anlamlı derecede azalmıştır

($p < 0.01$). Üç grupta akne derecelendirme skorunda azalma arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Kapadia ve ark.(66) inflamatuvar aknesi olan 35 hasta ile yaptıkları çalışmada 12 hafta boyunca %0.5 tretinoin ile birlikte azitromisin haftada 3 kez 500 mg dozunda uygulamışlar. Çalışmanın sonunda inflamatuvar akne lezyonlarında %80'e yakın düzelme gözlenmiştir.

Innocenzi ve ark.(75) orta şiddette inflamatuvar aknesi olan 57 hastaya 12 hafta boyunca topikal adapalen %0.1 jel ya da krem (akşam) ve benzoil peroksit jel (sabah) ile birlikte azitromisin haftada 3 kez 500 mg dozunda verilmiş. 12 hafta sonunda azitromisin tedavisinin etkili, güvenli olduğu ve hastalarının uyumunun iyi olduğu gösterilmiştir.

Bardazzi ve ark.(81) orta ve şiddetli papülopüstüler aknesi olan 52 hastaya 8 hafta boyunca azitromisin haftada 3 kez 500 mg dozunda verilmiş ve azitromisinin adolesanlarda bile minimal yan etki ve iyi uyum ile etkili, güvenli ve tolere edilebilir bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada 30 hastaya azitromisin haftada 3 kez 500 mg dozunda (aç karna), 3 ay boyunca verildi ve azitromisinin tedavisinin etkili, güvenli olduğu ve hastaların uyumunun iyi olduğu gösterildi.

Akne tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotiklerden birisi olan doksisisiklinin bakterilerdeki protein sentezini; 30S bakteriyel ribozoma bağlanarak ve aminoasil tRNA'nın mRNA-ribozom kompleksi üzerindeki alıcı bölgeye ulaşmasını engelleyerek inhibe ettiği düşünülmektedir(52,55-57). Doksisisiklinin akne tedavisi için önerilen dozu 100 mg/gündür(52). 200 mg/gün dozunda öneren yayınlarda mevcuttur(6). Doksisisiklin özellikle 100 mg/günden daha yüksek dozda kullanıldığında güneş ışınlarına maruz kalındığı zaman hastaların %3'de fototoksik kızarıklığa neden olur(1). Subantimikrobial dozda kullanıldığında da (50 mg/gün) etkili olduğu gösterilmiştir(73).

Skidmore ve ark.(73) orta şiddetli aknesi olan 26 hastaya 6 ay boyunca doksisisiklin 25 mg günde 2 kez, 25 kişiye ise plasebo verilmiş ve tedavi sonunda subantimikrobiyal doz doksisisiklin alan grupta komedon, inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonlarda ve total inflamatuvar lezyonların sayısındaki azalma plasebo grubundan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur.

Thiboutot ve ark.(82) şiddetli aknesi olan hastalarda yaptıkları çalışmada oral doksisisiklin kapsül 100 m/gün ile adapalenin kombinasyon şeklinde kullanımının oral doksisisiklin kapsül 100 mg/gün tek başına kullanımına göre total, inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonları azaltmada daha üstün olduğu gösterilmiştir (p<0.05). Lezyonların total azalma yüzdesi oral doksisisiklin kapsül ile adapalenin kombinasyon şeklinde kullanımında %61.2, oral doksisisiklinin tek başına kullanımında ise %45.3 olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada 30 hastaya doksisisiklin 100 mg/gün dozunda, 3 ay boyunca verildi (hastalara yemeklerden sonra ve bol su ile almaları önerildi) ve doksisisiklin tedavisinin etkili, güvenli olduğu ve hastaların uyumunun iyi olduğu gösterildi.

Topikal tedavide kullanılan ajanlardan birisi retinoidlerdir. Retinoidler akne tedavisinde kullanılan ajanlardan komedolitik olarak en etkili olan ajanlardır. Retinoidler foliküler epitelin deskuamasyonunu normalleştirirler, yeni mikrokomedonların yani prekürsör lezyonların oluşumunu önler ve böylece komedonların ve inflamatuvar akne lezyonlarının her ikisini de en aza indirir(39). Antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek için antibiyotikler topikal retinoidler gibi topikal ajanlar ile daima kombine kullanılmalıdır(3,46). Adapalen 3. kuşak retinoiddir ve naftoik asit deriveridir(84). Topikal uygulamalarda tretinoinden daha az irritandır(41,42).

Bu çalışmada azitromisin tedavisi alan 30 hastaya ve doksisisiklin tedavisi alan 30 hastaya 3 ay boyunca topikal adapalen jel tedavisi eklendi.

Fernandez-Obregon(63) 46 haftalık dönem boyunca oral antimikrobiyal ilaçlarla tedavi edilen 79 hasta ile retrospektif olarak çalışılmış ve hastalara akne tedavisi için sıklıkla reçete edilen ilaçlar olan tetrasiklin, eritromisin, minosiklin ve doksisisiklin verilmiştir. Geleneksel tedavilerin başarısız olduğu ya da bu tedavileri tolere edemeyen hastalara azitromisin haftada 3 gün , günde 250 mg verilmiştir. Hastaların çoğunda topikal tedavi de (sıklıkla tretinoin jel) eklenmiştir. İnflamatuvar akne lezyonlarında diğer ilaçlarla ortalama %77.1'lik bir azalmaya karşılık, azitromisin grubunda %80'den fazla hastada olmak üzere hafifçe daha yüksek bir hasta oranında iyileşme elde edilmiştir (%85.7). Doksisisiklin grubunda ise bu oran %60 olarak bulunmuştur. Gözlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Parsad ve ark.(76) orta şiddetli aknesi olan 60 hasta ile yaptıkları çalışmada 12 hafta boyunca topikal %0.05 tretinoin kreme ek olarak ayda 4 gün, günde 1 kez 500 mg azitromisin ile topikal %0.05 tretinoin kremle birlikte günlük 100 mg doksisisiklinin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve aylık azitromisini günlük doksisisiklin kadar etkili bulunmuştur.

Singhi ve ark.(67) orta ve şiddetli inflamatuvar aknesi olan 70 hasta ile yaptıkları çalışmada 12 hafta boyunca 1. gruba azitromisin 10 günlük siklularda, ardışık 3 gün, günde 500 mg kullanılmış, geri kalan 7 gün ilaç verilmemiştir. 2. gruba günde 100 mg doksisisiklin tedavisi verilmiştir. Tüm hastalara topikal eritromisin tedaviside uygulanmıştır. Doksisisiklin ile tedavi edilen grupta %63.74'lük bir iyileşmeye karşılık azitromisin ile tedavi edilen grupta %77.26'lık bir iyileşme gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p<0.01$)

Çalışma süresinin başlangıcından itibaren, herhangi bir tedavi kürü uygulanmadan önce hastaların 49'u (%81.7) Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre Grade 4, 11'i (%18.3) Grade 6 idi. Tedavinin 3. ayı sonunda ise hastaların 44'ü (%73.3) Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre Grade 0, 16'sı (%26.7) Grade 2 olarak saptandı. Herhangi bir tedavi kürünün öncesi ve 3 ay sonrasında hastaların Allen-Smith Derecelendirmesi karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde akne şiddetinin azaldığı bulundu ($p<0.001$). Tedavi öncesinde ve sonrasında Allen-Smith Derecelendirmesinin skorları açısından cinsiyet ve yaş grupları arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Bu çalışmada tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen tedavisi alan 21 hasta ve doksisisiklin ile adapalen tedavisi alan 23 hastanın Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre akne dereceleri Grade 0 olarak bulundu. Tedavi sonrasında her iki tedavi yöntemi ile akne dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmada tedavi sonrasında her iki tedaviyi alan hastaların lezyonlarında %50' den fazla düzelme gözlemlendi. Azitromisin ile adapalen tedavisi alan 21 hastada ve doksisisiklin ile adapalen tedavisi alan 23 hastada %80 ve daha fazla düzelme gözlemlendi.

Her iki tedavinin etkinlikleri karşılaştırıldığında lezyonların azalma yüzdesinde ve akne derecelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) ve bu bulgu literatür ile uyumluydu(63,76,77).

Azitromisin için yan etki gelişme oranı %0.7'dir. Azitromisin alan hastaların %1'den fazlasında sadece ishal, bulantı ve karın ağrısı görülür(61). Doksisisikline bağlı epigastrik yanma, abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma, ishal, özafajit, özafajial ülser ve fotosensitivite görülebilir(52-54,57).

Fernandez- Obregon'un(63) yaptığı çalışmada azitromisin alan grupta 1 hastada vajinit, 3 hastada gastrointestinal rahatsızlık, doksisisiklin alan grupta 2 hastada gastrointestinal rahatsızlık gözlenmiştir. Parsad ve ark.(76) yaptığı çalışmada doksisisiklin alan grupta 2 hastada şiddetli bulantı, 1 hastada fotosensitivite, 2 hastada vajinit, 5 hastada hafif-orta şiddette gastrointestinal rahatsızlık gözlenmiş, azitromisin alan grupta hafif ve geçici gastrointestinal rahatsızlık gözlenmiş ve genellikle iyi tolere edilmiştir. Singhi ve ark.(67) yaptığı çalışmada doksisisiklin alan grupta 3 hastada ishal, 4 hastada gastrointestinal rahatsızlık, 1 hastada özafajial ülserasyon ve 1 hastada fotoonikoliz, azitromisin alan grupta 3 hastada hafif mide rahatsızlığı gözlenmiştir. Kus ve ark.(77) yaptığı çalışmada doksisisiklin grubunda 1 hastada gastrointestinal rahatsızlık, 2 hastada fotosensitivite, azitromisin alan 3 hastada ishal gözlenmiştir.

Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak sadece gastrointestinal sistemi ilgilendiren yan etkiler gözlemlendi ve bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi ya da doz azaltmayı gerektirecek düzeyde şiddetli değildi. Doksisisiklin grubunda 3 hastada bulantı, 1 hastada ishal ve karın ağrısı, azitromisin grubunda 2 hastada bulantı gözlemlendi. Bu yan etkilerin hepsi hafifti ve hastalar tarafından tolere edildi. Her iki tedavi rejimi arasında sistemik yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tetrasiklinler ve makrolidlerin genellikle güvenli ilaçlar olduğu ve rutin labaratuvar izleminin asemptomatik sağlıklı kişilerde gerekli olmadığı düşünülmektedir(48).

Kus ve ark.(77) yaptığı çalışmada bazal karaciğer ve renal fonksiyon testleri ve kan sayımlarında anormal sonuç gözlenmemiştir.

60 hasta ile 3 ay boyunca yapılan bu çalışmada her iki tedavi grubunda da herhangi bir labaratuvar anormalliği gözlenmedi ve bu literatür ile uyumluydu(77).

Clucas ve ark.(84) hafif-orta şiddetli akne vulgarisli hastalar ile yaptıkları çalışmada %0.1'lik adapalen jel ile %0.025'lik tretinoin jeli karşılaştırmışlar ve yan etkiler adapalen jelde (%5.1) tretinoin jelden (%9.1) daha az oranda gözlenmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Adapalene bağlı yan etkiler; hastaların %2'de ciltte irritasyon (eritem, dermatit), %4'de kuruluk, %0 yanma gözlenmiştir. Adapalene bağlı yan etkilerden dolayı hastaların %1.3'de (2 hastada akne alevlenme, 2 hastada ciltte irritasyondan dolayı) tedavi kesilmiştir.

Cunliffe ve ark.(85) hafif ve orta derecede akne hastalarında %0.1'lik adapalen jel ile %0.025'lik tretinoin jelin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırdıkları çalışmada inflamatuvar, noninflamatuvar ve total lezyon sayısı ve global yüz akne derecelendirme skorunda 12 hafta sonunda her iki ajan arasında anlamlı fark gözlenmemesine rağmen, adapalenin neden olduğu cilt irritasyonunun tretinoin jelden daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Cunliffe ve ark.(86) hafif-orta şiddette aknesi olan 204 hastada %0.1'lik adapalen jel ile %0.05'lik tretinoin kremin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırdıkları bir çalışmada lezyon sayısının azalması ve akne şiddetinin global düzelmesinde eşit derecede etkili olduğu halde adapalenin kutanöz yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrasında adapalen jel kullanan hastaların %65'de kuruluk gözlenmiştir. Sadece bir hasta orta derecede irritasyondan dolayı tedaviyi bırakmıştır.

Percy'nin(87) akneli hastalarda %0.1'lik adapalen jelin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirmek için yaptığı çalışmada (hastalarda gerekli ise diğer antiakne ajanların kullanılmasına izin verilmiş) tedavi sonunda hastaların %78'de mükemmel ya da iyi uyum gözlenmiştir. Hastaların %23'de yanma, %16'da kuruluk, %12'de irritasyon, %5'de eritem gözlenmiştir. Bu yan etkiler hafif ve orta şiddettedir.

Bu çalışmada azitromisin ve adapalen tedavisi alan 30 hastadan bir tanesinde eritem, pullanma, yanma ve kuruluk yan etkileri şiddetli olarak görüldüğünden dolayı 1. ayın sonunda topikal adapalen tedavisi kesildi. Doksisisiklin ve adapalen tedavisi alan gruptaki 30 hastanın tamamı tedaviyi tamamladı.

Topikal adapalen jel tedavisinin 1. ayında eritem ve yanma şikayetlerinde artış olduğu 2. ve 3. ayda ise bu şikayetlerin azaldığı gözlemlendi. Pullanma ve kuruluk şikayetlerinde ise 1. ayda artış olduğu, 2. ayda gerilediği, 3. ayda ise tekrar artış olduğu gözlemlendi.

Tedavi sonrası 3. ayda, 60 hastanın 5'inde (%8.3) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 7'sinde (%11.7) eritem, 7'sinde (%11.7) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 13'ünde (%21.7) pullanma, 6'sında (%10.0) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 8'inde (%13.3) yanma, 9'unda (%15.0) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 14'ünde (%23.3) kuruluk yan etkilerinin ortaya çıktığı saptandı. Adapalen tedavisi hastalarımızda genellikle iyi tolere edildi ve bu bulgu literatür ile uyumluydu.

Tedavi sonrası 3. ayda, azitromisin ile adapalen tedavisi ve doksisisiklin ile adapalen tedavisi arasında topikal yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

Akneli hastaların tedavisinde aknenin hastanın yaşam kalitesi üzerine etkileride göz önünde tutulmalıdır. Aknenin şiddeti ile aknenin yaşam kalitesi üzerine etkisi her zaman ilişkili değildir, aknenin hastaların yaşantısı üzerine olan (psikolojik, sosyal, fiziksel) etkilerini değerlendiren yaşam kalite ölçeklerinin kullanılması yardımcı olabilir. Klinik çalışmalarda genel ve spesifik yaşam kalite ölçeklerinin birlikte kullanılmasının birbirlerini tamamlayıcı faydalarının olduğu gösterilmiştir(29).

Akneye spesifik yaşam kalite ölçeklerinden birisi olan Akne yaşam kalite ölçeği; Gupta ve ark.nın(69) geliştirdiği 9 sorudan oluşan bir ölçektir. Özellikle hafif-orta şiddetli aknede akne şiddeti ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanılabilir. Bu ölçek Demirçay ve ark. tarafından Türkçeye uyarlanmıştır(70).

Dermatolojiye özgü genel ölçeklerden birisi olan Skindeks-29 genel ölçeği cilt hastalıklarının hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkilerini ölçen 29 maddeden oluşan emasyon, fonksiyon ve semptom skalaları olan bir ölçektir(29). Chren ve ark.(71) tarafından geliştirilmiş ve Aksu ve ark.(72) tarafından Türkçeye uyarlanmıştır.

Gupta ve ark.(69) yaptığı çalışmada hafif-orta şiddette akne hastalarına Akne Yaşam Kalite Ölçeği uygulanmış ve yaşam kalitesinin sosyal boyutları ile hafif-orta şiddette akne arasında korelasyon saptanmıştır.

Kaymak ve ark.(88) yüz bölgesi yerleşimli hafif ve orta dereceli, papülopüstüler aknesi olan 84 hastaya aknenin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla her hastaya Akne Yaşam Kalite Ölçeği uygulanmış ve hafif ve orta dereceli aknenin yaşam kalitesini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilenmediği ($p > 0.05$), en çok puan alan 4 maddenin ise; sırasıyla başkalarının yanındayken utanma hissi, diğer insanlarla birlikte bulunmakta zorlanma, partner/arkadaşla ilişki kurmada zorlanma ve akne nedeniyle toplumdan atılmış gibi hissetme olarak saptanmıştır.

Yazıcı ve ark.(79) akneli hastalarda akne şiddeti, anksiyete, depresyon ve hastalığa spesifik yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, akneli hastalara Akne Yaşam Kalite Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ve Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği, kontrol grubuna ise Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği uygulamışlar. Ortalama Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği anksiyete ve depresyon alt gruplarının skorları akneli hastalarda anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Akne şiddeti ile Akne Yaşam Kalite Ölçeği, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ve Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği skorları arasında korelasyon saptanmamıştır.

İlgen ve ark.(30) 108 akneli hasta ve 100 kişiden oluşan kontrol grubuna Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi uygulamışlar. Kontrol grubuna kıyasla akneli hastalarda Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak akne şiddeti ve bu ölçeklerin skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yüksel Başak ve ark.(31) 176 akneli hastaya Akne Yaşam Kalite Ölçeği ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi uygulamışlar ve Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile aknenin büyük oranda toplum içinde kişinin sıkılganlık hissetmesine, ikinci sırada kız/erkek ilişkilerinde sıkıntıya ve üçüncü sırada sosyal faaliyetlere katılma isteğinde azalmaya yol açtığını belirtmişlerdir.

60 hasta ile yapılan bu çalışmada Akne Yaşam Kalite Ölçeği'nde sorulara verilen cevaplara bakıldığında tedavi öncesinde en sık "çok fazla" cevabının 13

(%21.7) hasta ile 'başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme' sorusuna verildiği görülmektedir. Tedavi öncesinde en çok puan alan diğer sorular ise sırasıyla; başkalarıyla sosyalleşmede azalma, eşinizle/erkek veya kız arkadaşınızla olan ilişkinizde zorluklar ve sivilcenizin dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle çoğu zaman dışlanmış hissetme olarak saptanmıştır ve literatür bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile cinsiyet arasında farklılık saptanmamıştır (79,88,31).

Bu çalışmada tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) ve bu literatür ile uyumluydu. Bu sonuç cinsiyetten bağımsız olarak, aknenin yaşam kalitesini etkileyen ve tedavi edilmesi gereken bir hastalık olduğunu düşündürmüştür.

Yüksel Başak ve ark.(31) yaptığı çalışmada Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) ve bu sonuç literatür bulguları ile uyumluydu.

Kaymak ve ark.(88) yaptığı çalışmada akne süresi uzadıkça yaşam kalitesinin anlamlı olarak etkilendiği saptanmıştır. Yüksel Başak ve ark.(31) yaptığı çalışmada Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile akne süresi arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile akne süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Bu sonuç aknenin hastalık süresinden bağımsız olarak yaşam kalitesini etkilediğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda akne şiddeti ile yaşam kalite ölçekleri arasında ilişki saptanmamıştır(79,30,31).

Bu çalışmada tedavi öncesinde Akne Yaşam Kalite Ölçeği ile akne derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) ve bu literatür ile uyumluydu.

Bu çalışmada akne yaş, cinsiyet, akne süresi ve akne şiddetinden bağımsız olarak kişinin yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Hastanın tedavisi ile ilgili karar verirken hastalık şiddeti dışında yaşam kalite ölçekleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Akne Yaşam Kalite Ölçeği sorularından alınan puan ortalamaları karşılaştırıldığında başkalarının yanında kendini huzursuz hissetme, eşinizle/erkek veya kız arkadaşınızla olan ilişkinizde zorluklar ve sivilcenizin dış görünüşünüze olan etkisi nedeniyle çoğu zaman dışlanmış hissetme sorularında tedavi sonrası puan ortalamasının tedavi öncesine göre daha düşük olduğu (her biri için $p < 0.05$), diğer sorular için puan ortalamaları açısından herhangi bir fark olmadığı bulundu (her biri için $p > 0.05$). Hastalarımızın hepsinde yüz tutulumu olduğundan ve yüz görünür bir bölge olduğundan hastaların belirli bir ölçüde sosyal negatifliği taşıdıklarını, hastaların vücut imaj algısının, kendilerine güvenlerinin ve sosyal etkileşimlerinin azaldığını düşünmekteyiz.

Tedavi sonrasında her iki tedavi rejimini alan hasta gruplarının Akne Yaşam Kalite Ölçeğinin her bir soru için aldıkları puan ortalamaları karşılaştırıldığında tüm sorudan alınan puan ortalaması açısından fark bulunamadı (her biri için $p > 0.05$).

Tedavi sonrasında, Akne Yaşam Kalite Ölçeğinden elde edilen toplam puan ortalaması açısından azitromisin ile adapalen tedavi rejiminde (11.83 ± 3.12) ve doksisisiklin ile adapalen tedavi rejiminde (12.57 ± 3.87) idi. Her iki tedavi rejimi uygulanan hasta grupları arasında toplam puan ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($t: 0.809$; $p: 0.422$).

Akne Yaşam Kalite Ölçeğinden elde edilen toplam puan ortalaması tedavi öncesinde (15.15 ± 4.82) tedavi sonrasına (12.20 ± 3.50) göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($t: 3.834$; 0.000).

Akneli hastaların tedavi sonrasında yaşam kalitelerinde düzelme olduğundan hastalara akneleri hafif şiddette bile olsa tedavi öncesinde yaşam kalite ölçekleri uygulanmalı ve tedavi kararını verirken bu durumda göz önünde bulundurulmalıdır.

Aksu ve ark. (33) akne, ekzema ve psoriasis hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla 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.

Bu çalışmada tedavi öncesinde hastaların semptom skalasındaki sorulara verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %93.3'ü ciltlerinin hassas

olduğunu, %88.3'ü ciltlerinin tahriş olduğunu, %85'i ciltlerinin acıdığını, %83.3'ü ise ciltlerinin kaşındığını ifade etmiştir ve bu literatür ile uyumluydu.

Aksu ve ark.(33) yaptığı çalışmada akneli hastaların 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 hastaların emosyon skalasındaki sorulara verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %100'ü cilt rahatsızlıklarının iz bırakmasından, %98.3'ü daha kötüye gitmesinden, %86.5'i ciddi olabileceğinden endişe ettiklerini, %95 cilt rahatsızlığından rahatsız olduğunu, %85'i cilt rahatsızlığından dolayı kızgın olduğunu belirtmiştir ve bu literatür ile uyumluydu. Akneli hastalara hastalıklarının uzun süreli ve tekrarlayıcı olabilmesine rağmen hayati ciddiyet taşımadığını ve uygun tedaviyi aldıklarında iz kalmayacağı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Aksu ve ark.(33) yaptığı çalışmada akneli hastaların 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.

Bu çalışmada hastaların fonksiyon skalasındaki sorulara verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların %73.3'ü cilt rahatsızlığından dolayı yorulduklarını, %63.3'ü sosyal hayatını etkilediğini, %56.7'i çalışmasını ve hobileri ile uğraşmasını güçleştirdiğini ve birçok şeyi yalnız yapmayı tercih ettiğini belirtmiştir. Aknesi nedeniyle kişi dış görünüşünün bozuk olduğu algısına kapılır ve bunun sonucunda benlik saygısı düşebilir ve sonuçta özellikle yüz tutulumu olan akneli kişiler kendilerini toplumdan soyutlayabilirler.

Lasek ve ark.(89) yaptığı çalışmada akne, psoriasis, izole benign cilt lezyonu (nevüs gibi) olan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin yaşam kalitelerini Skindeks-29 kullanarak karşılaştırmışlardır. Akneli hastaların cilt durumlarının fonksiyon, emosyon ve semptom skalası üzerine etkisi izole benign lezyonu olan hastalardan ya

da sağlıklı gönüllülerden daha fazla, psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında ise fonksiyon ve semptom skalasının akne de daha az etkilendiğini fakat emosyon skalasının ise istatistiksel olarak akne ve psoriasis hastalarında birbirleri ile benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Aksu ve ark.(33) yaptığı çalışmada psoriasis, ekzema ve akne tanısı alan hastaların semptom, emosyon ve fonksiyon skala ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve akne, ekzema ve psoriasisın yaşam kalitesine etkisinin belirgin olduğunu ve bu hastalıkların yaşam kalitesinin her üç alanında etkilediğini belirtmişlerdir.

Kronik ve sık görülen bir hastalık olan akne genellikle toplum tarafından fizyolojik bir olay olarak değerlendirilmekte ve normalize edilmektedir. Aknenin hayatı tehdit eden ciddi bir hastalık olmamasına rağmen, kişinin görünümünü etkilediği için psikososyal durumunu, kişisel ilişkilerini ve günlük aktivitelerini etkileyebilmektedir.

Caballero ve ark.(90) yaptığı çalışmada koralasyon kat sayısı çok düşük olmasına rağmen yaş Skindeks-29 skalası ile direkt korele bulunmuştur ($p<0.05$). Lasek ve ark.(89) yaptığı çalışmada yaşı daha büyük olanlarda Skindeks-29 skorunun biraz daha fazla etkilendiği bulunmuştur (bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen).

Bu çalışmada sadece Skindeks-29 semptom skalasında puan ortalamasının 20-37 yaş grubunda 16-19 yaş grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Diğer skalalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Caballero ve ark.(90) yaptığı çalışmada Skindeks-29 skoru (çalışmanın sonundaki semptom skalası dışında) kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Lasek ve ark.(89) yaptığı çalışmada Skindeks-29 skalasının kadın ve erkek hastalar arasında birbirleriyle benzer olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada cinsiyet ile Skindeks-29'un üç skalası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) ve bu literatür ile uyumluydu(89).

Bu çalışmada Skindeks-29'un her üç skalasının puanları ile akne varlığı süresi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamadı ($p>0.05$).

Aknenin klinik ciddiyetinin dışında, yaşam kalitesi üzerine etkilerinin saptanması ve hastaların hastalığı nasıl algıladıklarının anlaşılması önem taşır.

Lasek ve ark.(89) çok şiddetli aknesi olanlarda yaşam kalitesinin daha çok etkilendiğini bildirmişlerdir. Aksu ve ark.³³ hastalık şiddeti ile Skindeks-29 skorları arasında düşük düzeyde korelasyon saptamıştır ($p<0.01$).

Bu çalışmada literatür bilgilerinden farklı olarak(33,89) Skindeks-29'un her üç skalasının puanları ile akne derecesi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamadı ($p>0.05$). Bu sonuç bize aknenin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin aknenin şiddetinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Cabellero ve ark.(90) 1878 hastaya topikal eritromisin+çinko±oral antibiyotik tedavisi 12 hafta boyunca uygulamış ve yaşam kalitesi tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında Skindeks-29 ile değerlendirilmiştir. İlk değerlendirmede emosyon skalasının ortalama skoru semptom ya da fonksiyon skalasından daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Tedavi sonrasında bütün skalalarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p<0.01$). Akneli hastalarda klinik düzelme ile Skindeks-29 skorlarında da düzelme gözlenmiştir.

Bu çalışmada Skindeks-29'un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarındaki puan ortalamalarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu bulundu (her biri için $p<0.05$) ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında en yüksek skor emosyon skalasında saptandı. Bu çalışmada tedavi sonunda yaşamın tüm alanlarında düzelme gözlenmesi nedeniyle aknenin tedavi edilmesi gereken bir hastalık olduğunu düşünmekteyiz.

Tedavi sonrasında azitromisin ile adapalen ve doksisisiklin ile adapalen tedavi rejimleri uygulanan hasta grupları arasında Skindeks-29'un semptom, emosyonel ve fonksiyonel puan ortalamaları açısından herhangi bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

Tedavi öncesinde ve sonrasında Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

Sonuç olarak orta derecede akne vulgarisi olan hastalarda oral azitromisin ile topikal adapalen jel ve oral doksisisiklin ile topikal adapalen jel tedavisinin her ikisinin de hastaların lezyonlarını tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalttığı, hastalar tarafından her iki tedavinin de iyi tolere edildiği, ve her iki tedavi yöntemi

ile hastaların yaşam kalitelerinin anlamlı şekilde düzelme sağlandığı gözlenmiştir. Ancak bu çalışma da azitromisin 500 mg haftada 3 gün, doksisisiklin ise 100 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Haftalık kullanılan tablet sayısının azitromisin de doksisisikline göre az olmasının hasta tarafından daha iyi tolere edildiğini ve kullanım kolaylığı sağladığını düşünmekteyiz. Yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da doksisisiklin grubunda 3 hastada bulantı, 1 hastada ishal ve karın ağrısı, azitromisin grubunda ise 2 hastada bulantı gözlenmiştir. Oral azitromisin ile topikal adapalen jel tedavisi alan 30 hastadan bir tanesinde eritem, pullanma, yanma ve kuruluk yan etkileri şiddetli görüldüğünden dolayı 1. ayın sonunda topikal adapalen jel tedavisi kesildi. Oral doksisisiklin ile topikal adapalen jel tedavisi alan 30 hasta ise çalışmayı tamamladı. İki tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bundan dolayı orta derecede akne vulgarisi olan hastalarda her iki tedavi yönteminde kullanılabilir. Bununla birlikte azitromisin kullanım kolaylığı sağlayabilir. Tedavi kararı vermeden önce kişilerin yaşam kalitesinin nasıl etkilendiğinin değerlendirilmesi gerektiğini ve bunu değerlendirirken dermatolojik yaşam kalite ölçeklerinin yanında akneye özgü yaşam kalite ölçeklerinde kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Orta derecede akne vulgarisi olan hastaların tedavisinde oral azitromisin ile topikal adapalen jel ve oral doksisisiklin ile topikal adapalen jelin etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin yaşam kaliteleri üzerine etkinliklerinin ölçülmesinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

- 1) Bu çalışmaya 60 akne vulgarisli hasta alındı. Çalışma grubu oluşturan hastaların 20'si (%33.3) erkek, 40'ı (%66.7) kadın olup, yaş ortalaması 20.73 ± 3.74 yıl olup, yaşları 16 ila 37 yıl arasında değişmekteydi.
- 2) Azitromisin ve adapalen tedavisi alan hastaların 19'u (%63.3) kadın, 11'i (%36.7) erkek, doksisisiklin ve adapalen tedavisi alan hastaların ise 21'i (%70) kadın, 9'u (%30) erkekti ve iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).
- 3) Azitromisin ve adapalen tedavisi alan hastaların 14'ü (%46.6) 16-19 yaş arasında, 16'ı (%53.4) 20-37 yaş arasında, doksisisiklin ve adapalen tedavisi alan hastaların 10'u (%33.3) 16-19 yaş arasında, 20'i (%66.7) 20-37 yaş arasındaydı ve iki grup arasında yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).
- 4) Hastaların akne varlığı süresi 1 ila 15 yıl arasında olup, ortalama 5.03 ± 3.78 yıl idi. Kadınların akne varlığı süresi (5.83 ± 4.16 yıl) erkeklerinkinden (3.45 ± 2.24 yıl) yüksekti ($t: 2.876$; $p: 0.006$) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).
- 5) Hastalardan 52'si (%86.7) daha önce akne tedavisi almış, 8'i (%13.3) ise almamıştı. Daha önce akne tedavisi alma durumunun cinse ve yaşa göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p > 0.05$).
- 6) Tedavi öncesinde Allen-Smith Klasifikasyonuna göre azitromisin ve adapalen tedavisi alan hastaların 22'i (%73.3) grade 4, 8'i (%26.6) grade 6, doksisisiklin ve adapalen tedavisi alan hastaların 27'i (%90) grade 4, 3'ü (%10) grade 6 idi ve iki grup arasında akne derecelendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrasında azitromisin ve adapalen tedavisi alan 21 hasta ile doksisisiklin ve adapalen tedavisi alan 23 hastanın Allen-Smith Derecelendirmesi'ne göre akne dereceleri Grade 0 olarak bulundu. Tedavi sonrasında her iki tedavi yöntemi ile akne dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

7) Tedavi sonrasında her iki tedaviyi alan hastaların lezyonlarında %50' den fazla düzelme gözlemlendi. Azitromisin ve adapalen tedavisi alan 21 hastada ve doksisisiklin ve adapalen tedavisi alan 23 hastada %80 ve daha fazla düzelme gözlemlendi. Her iki tedavinin etkinlikleri karşılaştırıldığında lezyonların azalma yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

8) Azitromisin ve adapalen tedavisi alan bir hastada eritem, pullanma, yanma ve kuruluk yan etkileri şiddetli olarak görüldüğünden dolayı 1. ayın sonunda topikal adapalen jel tedavisi kesildi.

9) Topikal adapalen jel tedavisinin 1. ayında eritem ve yanma şikayetlerinde artış olduğu 2. ve 3. ayda ise bu şikayetlerin azaldığı gözlemlendi. Pullanma ve kuruluk şikayetlerinde ise 1. ayda artış olduğu, 2. ayda gerilediği, 3. ayda ise tekrar artış olduğu gözlemlendi.

10) Tedavi sonrası 3. ayda, hastaların 5'inde (%8.3) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 7'sinde (%11.7) eritem, 7'sinde (%11.7) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 13'ünde (%21.7) pullanma, 6'sında (%10.0) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 8'inde (%13.3) yanma, 9'unda (%15.0) hafif şiddette olmakla birlikte toplam 14'ünde (%23.3) kuruluk yan etkilerinin ortaya çıktığı saptandı.

11) Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince her ay ölçülen laboratuvar değerlerinde herhangi bir anormal değer saptanmadı.

12) Tedavi sonrası 1. ayda, doksisisiklin grubunda 3 hastada bulantı, 1 hastada ishal ve karın ağrısı, azitromisin grubunda ise 2 hastada bulantı gözlemlenmiştir. Tedavi sonrası 1. ayda her iki tedavi rejimi arasında sistemik yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

13) Akne Yaşam Kalite Ölçeğinden elde edilen toplam puan ortalaması tedavi öncesinde (15.15 ± 4.82) tedavi sonrasına (12.20 ± 3.50) göre daha yüksek bulundu ($t:3.834$; 0.000).

14) Tedavi sonrasında her iki tedavi rejimini alan hasta gruplarının Akne Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir sorusundan aldıkları puan ortalamaları karşılaştırıldığında hiçbir sorudan alınan puan ortalaması açısından fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

15) Tedavi sonrasında, Akne Yaşam Kalitesi ölçeğinden elde edilen toplam puan ortalaması açısından azitromisin ve adapalen tedavi rejiminde 11.83 ± 3.12 ve

doksisiklin ve adapalen tedavi rejiminde 12.57 ± 3.87 idi. Her iki tedavi rejimi uygulanan hasta grupları arasında toplam puan ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($t:0.809$; $p:0.422$).

16) Tedavi öncesi yaşam kalite ölçeklerinden alınan puan ortalamaları cinse ve yaşa göre karşılaştırıldığında; Skindeks-29 semptom puan ortalamasının 20-37 yaş grubunda 16-19 yaş grubuna göre yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Bununla birlikte diğer yaşam kalitesi puan ortalamaları açısından cinse ve yaşa göre anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

17) Çalışma grubunun tedavi öncesi Akne Yaşam Kalite Ölçeği puanı ve Skindeks-29'un puanları ile akne varlığı süresi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamadı (her biri için $p>0.05$).

18) Çalışma grubunun tedavi öncesi Akne Yaşam Kalite Ölçeği'nin ve Skindeks-29'un puanları ile Allen-Smith Derecelendirmesi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamadı (her biri için $p>0.05$).

19) Skindeks-29'un semptom, emosyon ve fonksiyon skalalarındaki puan ortalamalarının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre daha yüksek olduğu bulundu (her biri için $p<0.05$).

20) Tedavi sonrasında, her iki tedavi rejimi uygulanan hasta grupları arasında Skindeks-29'un semptom, emosyon ve fonksiyon puan ortalamaları açısından anlamlı bir fark bulunamadı (her biri için $p>0.05$).

21) Tedavi öncesinde ve sonrasında Akne Yaşam Kalite ölçeği ile Skindeks-29'un emosyon ve fonksiyon skalalarının skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.). Rook's Textbook of Dermatology . 7th edition, Oxford: Blackwell Science, 2004;43.1-43.75.
2. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL. Akne ve Benzeri Hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed). Dermatoloji'de. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;1189-1216.
3. Yan CN. Current Concepts in Acne Management. Adolesc Med Clin. 2006;17(3):613-637.
4. Tamer E, İlhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. J Dermatol. 2008;35:413-8.
5. Krowchuk DP, Gelmetti CC, Lucky AW. Acne. In: Schachner LA, Hansen RC (eds.). Pediatric Dermatology. 3th edition, Philadelphia: Elsevier, 2004;589-608.
6. Nelson AM, Thiboutot DM. Disorders of the sebaceous glands. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th edition, New York: Mc Graw-Hill Inc, 2008;687-703.
7. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dréno B. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. Eur J Dermatol. 2004;14(1):4-12. Review.
8. Tüzün Y, Bahçetepe N. Akne Vulgaris Etyopatogenezi. Klinik Aktüel Tıp. 2007;12(7):1-6.
9. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2004;51(1 Suppl 1):S36-8. Review.
10. Zouboulis CC. Acne and Sebaceous Gland Function. Clin Dermatol. 2004;22(5):360-6.
11. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. Dermatose. 2004;3:220-9.

12. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, Shalita AR, Lozada VT, Berson D, Finlay A, Goh CL, Herane MI, Kaminsky A, Kubba R, Layton A, Miyachi Y, Perez M, Martin JP, Ramos-E-Silva M, See JA, Shear N, Wolf J Jr. 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 suppl):S1-50. Review.
13. Dréno B. The Physiopathology of Acne. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(30):1-4.
14. Farrar MD, Ingham E. Acne: Inflammation. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):380-4.
15. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 1998;7:191-7.
16. Heymann WR. Toll-like receptors in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):691-2.
17. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol*. 2009;48(4):339-47.
18. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:207-211.
19. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1584-90.
20. Stoll S, Shalita AR, Webster GF, Kaplan R, Danesh S, Penstein A. The effect of the menstrual cycle on acne. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(6):957-60.
21. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):237-40.
22. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):897-900.

23. Kaminer MS, Gilchrest BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(5):S6-14.
24. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol.* 1997 ;36:416-418.
25. Allen BS, Smith JG. Various Parameters for Grading Acne Vulgaris. *Arch Dermatol.* 1982;118:23-25.
26. Witkowski JA, Pairsh LC, Guin JD. Acne grading methods (letter). *Arch Dermatol.* 1980;116:517-518.
27. Ermertcan AT. Akne ve Yaşam Kalitesi. *Dermatose.* 2007;6(2):91-7.
28. Göğüş AK. Aknenin Psikososyal Yönü. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(30);61-64.
29. Dréno B. Assessing Quality of Life in Patients with Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(2):99-106. Review.
30. İlgen E, Derya A. There is no correlation between acne severity and AQOLS/DLQI scores. *J Dermatol.* 2005;32:705-10.
31. Yüksel Başak P, Ergin Ş. Akne vulgarisin yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkderm.* 2000;34:107-9.
32. Mosam A, Vawda NB, Gordhan AH, Nkwanyana N, Aboobaker J. Quality of life issues for South Africans with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:6-9.
33. Aksu AE, Saraçoğlu ZN, Sabuncu İ. Akne, ekzema ve psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2007;29(3):119-30.
34. Motley RJ, Finlay AY. How much disability is caused by acne? *Clin Exp Dermatol.* 1989;14:194-8.
35. Motley RJ, Finlay AY. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:1-3.
36. Krautheim A, Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1287-1304.

37. Krautheim A, Gollnick H. Acne: Topical Treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):398-407.
38. Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pract.*2006;60(1):64-72.
39. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 Suppl 1):200-210.
40. Thielitz A, Helmdach M, Röpke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of anti-acne agents. *Br J Dermatol.* 2001;145:19-27.
41. Domínguez J, Hojyo MT, Celayo JL, Domínguez-Soto L, Teixeira F. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1998;37(1):54-55.
42. Irby CE, Yentzer BA, Feldman SR. A review of adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Adolesc Health.* 2008;43(5):421-4.
43. Wolf JE. Potential anti-inflammatory effects of topical retinoids and retinoid analogues. *Adv Ther.* 2002;19:109-18.
44. Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *Int J Dermatol.* 2000;39:784-8.
45. Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M, Finlay AY, Soto P, Poncet M, Verschoore M, Clucas A. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol.* 1998;139(Suppl 52):26-33.
46. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):439-444.
47. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *The Lancet.* 1998;351:1871-76.
48. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):412-18.

49. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001;15(Supp 3):51-5.
50. Riddle CC, Amin K, Schweiger ES. A review of azithromycin for the treatment of acne vulgaris. *Cosmetic Dermatol*. 2007;20(5):299-302.
51. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):651-653. Review.
52. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol*. 2003;21(1):33-39.
53. Özkan AŞ, Alper S. Sistemik tedavi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed). *Dermatoloji'de*. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;2147-77.
54. Epstein ME, Groton MA, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3):365-381.
55. Amichai B, Grunwald MH. Tetracyclines in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 1999;8(1):15-23.
56. Gasbarre CC, Schmitt SK, Tomecki KJ. Systemic therapy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition, New York: Mc Graw-Hill Inc, 2008;2194-2203.
57. Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition, United States of America: McGraw-Hill Companies, 2006;1173-1202.
58. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther*. 2008;21(2):86-95. Review.

59. Dréno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol.* 2004;14(6):391-9.
60. Aydın K. Makrolidler ve linkozamidler. *ANKEM.* 2007;21(Ek 2):57-61.
61. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Torres O, Weinberg JM. Macrolides in dermatology. *Clin Dermatol.* 2003;21:40-9.
62. Webster GF, Graber EM. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):183-7.
63. Fernandez- Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol.* 200;39(1):45-50.
64. Hoepelman IM, Schneider MME. Azithromycin: the first of the tissue- selective azalides. *Int J Antimicrob Agents.* 1995;5(3):145-67.
65. Zuckerman JM. The newer macrolides:azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14(2):449-62.
66. Kapadia N, Talib E. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol.* 2004;43(10):766-767.
67. Singhi MK, Ghiya BC, Dhabhai RK. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2003;69(4):274-6.
68. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(4):217-21.
69. Gupta MA, Johnson AM, Gupta AK. The development of an acne quality of life scale: reliability, validity and relation to subjective acne severity in mild to moderate acne vulgaris. *Acta Derm Venerol.* 1998;78(6):451-6.
70. Demirçay Z, Şenol A, Seçkin D, Demir F. Akne vulgarisli hastalarda akne yaşam kalite ölçeğinin Türkçe güvenilirlik çalışması. *Türkderm.* 2006;40:94-7.
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. Aksu AE, Ürer MS, Sabuncu İ, Saraçoğlu ZN, Chren MM. Turkish version of Skindex-29. *Int J Dermatol.* 2007;46(4):350-5.
73. Skidmore R, Kovach R, Walker C, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol.* 2003;139(4):459-64.
74. Naieni FF, Akrami H. Comparison of three different regimens of oral azithromycin in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2006;51(4):255-57.
75. Innocenzi D, Skroza N, Ruggiero A, Concetta Potenza M Proietti I. Moderate acne vulgaris: efficacy, tolerance and compliance of oral azithromycin thrice weekly for. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008;16(1):13-8.
76. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2000;39:45-50.
77. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(3):215-20.
78. Jones-Caballero M, Chren MM, Soler B, Pedrosa E, Peñas PF. Quality of life in mild to moderate acne: relationship to clinical severity and factors influencing change with treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(2):219-26.
79. Yazici K, Baz K, Yazici AE, Köktürk A, Tot S, Demirseren D, Buturak V. Disease-specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2004;18:435-9.
80. Öztürkcan S, Aydemir A, İnanır I. Akne vulgarisli hastalarda yaşam kalitesi. *T Klin J Dermatol.* 2002;12:131-4.
81. Bardazzi F, Savoia F, Parente G, Tabanelli M, Balestri R, Spadola G, Dika E. Azitromycin: a new therapeutical strategy for acne in adolescents. *Dermatol Online J.* 2007;13(4):4.
82. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S; Differin Study Group. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and

- doxycycline for severe acne vulgaris: A multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed*. 2005;4:138-46.
83. Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 Suppl 1):96-103.
 84. Clusas A, Verschoore M, Sorba V, Poncet M, Baker M, Czernielewski J. Adapalene 0.1% gel and tretinoin 0.025 gel in acne patients. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(2):S110-2.
 85. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Förström L, Heenen M, Orfanos CE, Privat Y, Robledo Aguilar A, Poncet M, and Verschoore M. Efficacy and safety comparison of adapalene (CD271) gel and tretinoin gel in the topical treatment of acne vulgaris. A European multicentre trial. *J Dermatolog Treat*. 1997;8:173-8.
 86. Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2002;12(4):350-4.
 87. Percy SH. Safety and efficacy of adapalene gel 0.1% in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2003;69(4):277-80.
 88. Kaymak Y, Adışen E, Çelik B, Gürer MA. Hafif ve orta dereceli akne vulgarisin yaşam kalitesine etkilerinin belirlenmesi. *T Klin J Dermatol*. 2007;17:99-104.
 89. Lasek RJ, Chren MM. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:454-8.
 90. 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.

