



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE
TOPIKAL %1'LİK NADİFLOKSASİN İLE TOPIKAL %4'LÜK
ERİTROMİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK
KARŞILAŞTIRMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin Üstüner

Ankara, 2010



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKNE VULGARİS TEDAVİSİNDE
TOPIKAL %1'LİK NADİFLOKSASİN İLE TOPIKAL %4'LÜK
ERİTROMİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK
KARŞILAŞTIRMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin Üstüner

Tez Danışmanı: Doç. Dr. A. Tülin Güleç

Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu: KA08/227

Ankara, 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan çok kıymetli hocam Doç. Dr. A. Tülin Güleç'e ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Müge Demirbilek'e teşekkür ederim.

Dermatoloji asistanlık eğitimim boyunca sunduğu bilimsel, verimli ve destekleyici ortam için bölüm başkanı Prof. Dr. Deniz Seçkin'e ve birlikte zevkle çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma en içten şekilde teşekkür ederim.



ÖZET

Akne Vulgaris Tedavisinde Topikal %1'lik Nadifloksasin ile Topikal %4'lük Eritromisinin Etkinlik ve Güvenilirlik Karşılaştırması

Antibiyotikler, yıllardır inflamatuvar akne tedavisinin esasını oluşturmuştur. Öte yandan, antibiyotiklere ve özellikle eritromisine karşı dirençli propionibakterilerin ortaya çıkması tedavi başarısızlıkları ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle gelecek yıllarda da, akne tedavisinde başarılı olabilmemiz için, iyi bir etkinlik ve güvenilirlik profilinin yanı sıra dirençli bakteri gelişimi için düşük potansiyel taşıyan yeni antibiotiklere ihtiyacımız vardır.

Bu çalışmada, yüz yerleşimli akne vulgaris tedavisinde %1'lik nadifloksasin krem ile %4'lük eritromisin jelin klinik ve bakteriyolojik olarak etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yüzünde hafif-orta şiddetli akne vulgarisi olan toplam 100 hasta (yaş aralığı: 14-30) 12 hafta boyunca, günde 2 kez %1'lik nadifloksasin krem (Grup I) veya %4'lük eritromisin jel (Grup II) kullanmak üzere iki gruba randomize edildi. Tüm hastalar haftada 2 kez %0.05'lik tretinoin krem de kullandı. Her iki grup lezyon sayısı, global akne derecelendirme skoru, hastanın ve araştırmacının tedavi başarısını değerlendirmesi ve yan etkiler göz önüne alınarak karşılaştırıldı. *Propionibacterium acnes* ve *Staphylococcus epidermidis*'in üreme oranları hesaplandı.. Ayrıca, nadifloksasin ve eritromisinin minimum inhibitör konsantrasyon değerleri kullanılarak, bu iki antibiyotiğin bakteriyel antibiyotik direnci ölçüldü.

Her iki tedavi de 12. haftada her tip akne lezyonun sayısında ve global akne derecelendirme skorlarında benzer şekilde anlamlı oranda azalma sağladı. Grup I'de tedavi memnuniyeti, Grup II'dekine oranla daha iyiydi. Ancak, araştırmacının global tedavi değerlendirmesi göz önüne alındığında, iki grup arasında bir fark gözlenmedi. Mikrobiyolojik değerlendirmede her iki grupta da *Propionibacterium acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* üreme oranlarını arasında anlamlı bir fark yoktu. Eritromisine dirençli *Propionibacterium acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* ve nadifloksasine dirençli *Propionibacterium acnes* kolonizasyonları her iki grupta da benzerdi. Grup I'de tedavi sonunda *Staphylococcus epidermidis*'in üreme oranları anlamlı oranda azalmasına rağmen, nadifloksasine dirençli *Staphylococcus epidermidis* kolonizasyonunda artış oldu. Her iki tedavi de iyi tolere edildi, görülen tüm yan etkiler benzer ve hafif şiddetliydi, ancak eritromisin kullananlarda kuruluk ve deskuamasyon daha sıklı.

Yüzde görülen hafif-orta şiddetli akne vulgaris tedavisinde %1'lik nadifloksasin kremö %4'lük eritromisin jel kadar etkili ve güvenilirdir. Her ne kadar nadifloksasinin *Staphylococcus epidermidis*'e karşı antibakteriyel etkinliği eritromisinden daha iyi olsa da, nadifloksasin dirençli suşların gelişimine yol açabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, eritromisin, nadifloksasin, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*.



ABSTRACT

Clinical and Bacteriological Evaluation of Nadifloxacin 1% Cream versus Erythromycin 4% Gel in the Treatment of Mild-to-moderate Facial Acne Vulgaris: a Randomized Study.

Antibiotics have been the mainstay of inflammatory acne treatment for years. However, antibiotic and especially the erythromycin-resistant propionibacteria have been isolated with an increased frequency, resulting in treatment failure. Therefore, new antibiotics with a good efficacy and tolerability, and a low potential for the development of resistant bacterial species, are in need for the future success of acne therapy.

The aim of this study was to evaluate the clinical and bacteriological efficacy and safety of nadifloxacin 1% cream versus erythromycin 4% gel in the treatment of facial acne vulgaris.

A total of 100 patients (age range: 14-30 years) with mild-to-moderate facial acne vulgaris were randomized to receive nadifloxacin 1% cream (Group I) or erythromycin 4% gel (Group II) twice daily for 12 weeks. All the patients were also prescribed tretinoin 0.05% cream twice weekly. Both groups were compared regarding the lesion counts, global acne grading score, the subject self-assessment and the investigator's global assessment of the therapy, and the adverse effects. The growth ratios of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* were evaluated. Also, the bacterial antibiotic resistance was assessed by using the minimum inhibitory concentration values of nadifloxacin and erythromycin.

Both treatments caused significant similar reductions in all types of acne lesion counts and the global acne grading scores by week 12. The treatment satisfaction in Group I was better than the one in Group II. However, no difference was observed between the two groups in the respect of the investigator ratings. Microbiological evaluation revealed no significant differences regarding the growth ratios of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* in both groups. The erythromycin resistant *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*, and the nadifloxacin resistant *Propionibacterium acnes* colonizations were similar in both groups. The growth ratios of *Staphylococcus epidermidis* were significantly decreased, though the nadifloxacin resistant *Staphylococcus epidermidis* colonization was significantly higher in Group I at week 12. Both treatments

were well-tolerated, and all the adverse effects were mild and similar, yet erythromycin associated with increased skin dryness and peeling.

We conclude that nadifloxacin 1% cream is as efficacious and safe as erythromycin 4% gel in the treatment of mild-to-moderate facial acne vulgaris. Although nadifloxacin's antibacterial efficacy against *Staphylococcus epidermidis* is partially better than erythromycin, it may cause the development of resistant species.

Key words: Acne vulgaris, erythromycin, nadifloxacin, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*



İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
Teşekkür	<i>iii</i>
Özet	<i>iv</i>
İngilizce özet	<i>vi</i>
İçindekiler	<i>viii</i>
Kısaltmalar ve simgeler dizini	<i>x</i>
Şekiller dizini	<i>xi</i>
Tablolar dizini	<i>xii</i>
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Akne vulgaris	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Patogenez	2
2.3.1. Sebum Yapımında Artış ve Sebum İçeriğinin Değişmesi	3
2.3.2. Duktal Hiperkornifikasyon	4
2.3.3. Foliküldeki <i>P. acnes</i> Kolonizasyonu	5
2.3.4. İnflamasyon	6
2.4. Akne vulgaris kliniği ve tipleri	8
2.4.1. İnflamatuvar Olmayan Lezyonlar	9
2.4.2. İnflamatuvar Lezyonlar	9
2.5. Akneli hastada anamnez	9
2.6. Diğer akne tipleri	10
2.7. Akne vulgariste klinik derecelendirme	11
2.8. Akne vulgariste tedavi	12
2.8.1. Topikal Tedavi	13
2.8.2. Sistemik Tedavi	19
2.9. Akne Vulgariste Mikrobiyolojik İncelemeler ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Değerleri	26
2.9.1. Antibiyotik Duyarlılık Sınırları	27
3. Hastalar ve Yöntem	28
3.1. Çalışma grubu	28

3.2. Çalışma yöntemi	28
3.2.1. Klinik Değerlendirme	29
3.2.2. Mikrobiyolojik İnceleme ve MİK Çalışması	31
3.2.3. Antibiyotik Duyarlılık Testi	32
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. Bulgular	34
4.1. Klinik İnceleme Sonuçları	37
4.1.1. Yüzdeki Açık Komedon, Kapalı Komedon ve TİOL Sayısı	37
4.1.2. Yüzdeki Papül, Püstül ve TİL Sayısı	39
4.1.3. GADÖ Skoru Sonuçları	41
4.2. Hastaların Tedavinin Etkinliğini Değerlendirme Sonuçları	42
4.3. Klinisyenin Tedavinin Etkinliğini Değerlendirme Sonuçları	43
4.4. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	44
4.5. Mikrobiyolojik İnceleme ve MİK Çalışması Sonuçları	46
4.5.1. Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları	50
5. Tartışma	53
6. Sonuç	63
7. Kaynaklar	64
8. Ek	71

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ANA	Anti-nükleer antikor
AP-1	Aktivatör protein-1
AV	Akne vulgaris
BD	Becton Dickinson
BPO	Benzoil peroksit
CLSI	Klinik ve Laboratuar Standartlar Enstitüsü
DHEA-S	Dehidroepiandrostenedion-sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
DMSO	Dimetil sülfoksit
EUCAST	Antibiyotik duyarlılık testinde Avrupa Komitesi
GADÖ	Global Akne Derecelendirme Ölçeği
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
IFN	İnterferon
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	İnterlökin
<i>KNS</i>	<i>Koagülaz negatif Staphylococcus</i>
LT	Lökotrien
<i>M. furfur</i>	<i>Malassezia furfur</i>
MHC	Major Histokompabilite Kompleks
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MMP	Matriks metalloproteinaz
<i>MRSA</i>	<i>Metisilin- rezistan Staphylococcus aureus</i>
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>PMNL</i>	<i>Polimorfonükleer lökosit</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
TİL	Toplam inflamatuvar lezyon
TİOL	Toplam inflamatuvar olmayan lezyon
TLR	Toll-benzeri reseptör
TNF	Tümör nekrotizan faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<i>Sayfa</i>
Şekil 2.1. Akne vulgaris patogenezinde rol oynayan temel faktörler	7
Şekil 2.2. Akne vulgaris patogenezi	8
Şekil 3.1. Global akne derecelendirme ölçeği	30
Şekil 4.1. Akne vulgaris tedavisi için topikal nadifloksasin ve topikal eritromisin kullanan hastalardaki global akne derecelendirme ölçeği skorlarının değişimi	42



TABLolar DİZİNİ

	<i>Sayfa</i>
Tablo 2.1. Akne vulgaris tipleri	11
Tablo 2.2. Akne vulgariste tedavi algoritması	13
Tablo 2.3. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotikler ve dozları	21
Tablo 4.1. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 4.2. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların daha önce kullandıkları topikal ve sistemik akne tedavileri	36
Tablo 4.3. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların yüzündeki açık komedon, kapalı komedon ve toplam inflamatuvar olmayan lezyon sayılarının tedavi boyunca gösterdiği değişiklikler	38
Tablo 4.4. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların yüzündeki papül, püstül ve toplam inflamatuvar lezyon sayılarının tedavi boyunca gösterdiği değişiklikler	40
Tablo 4.5. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların tedavi süresince global akne derecelendirme ölçeği skorları	41
Tablo 4.6. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların tedavi etkinliğini değerlendirme sonuçları	43
Tablo 4.7. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalarda klinisyenin tedavi etkinliğini değerlendirme sonuçları	43
Tablo 4.8. Grup I ve Grup II’de topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin tedavilerinden fayda görmediği için sistemik tedaviye geçilen hastaların dağılımı	44
Tablo 4.9. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalarda tedavi boyunca görülen yan etkiler	45

Tablo 4.10. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında <i>P. acnes</i> ve <i>S. epidermidis</i> üreme oranları	46
Tablo 4.11. Grup I ve Grup II'de eritromisin ve nadifloksasinin <i>P. acnes</i> ve <i>S. epidermidis</i> için 0. ve 3. aydaki MİK aralıkları (min.-maks.), MİK ₅₀ ve MİK ₉₀ değerleri	47
Tablo 4.12. Grup I ve Grup II'de eritromisin ve nadifloksasinin <i>P. acnes</i> ve <i>S. epidermidis</i> için 0. ve 3. aydaki ortalama MİK değerlerinin karşılaştırması	49
Tablo 4.13. Grup I ve Grup II'de eritromisinin <i>P. acnes</i> ve <i>S. epidermidis</i> için tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki duyarlılığının EUCAST ve CLSI Rehberlerine göre karşılaştırması	51
Tablo 4.14. Grup I ve Grup II'de nadifloksasinin <i>P. acnes</i> ve <i>S. epidermidis</i> için tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki duyarlılığının karşılaştırması	52

1. GİRİŞ

Akne vulgaris (AV), en sık adolesan dönemde görülen, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Tüm dünyada en sık görülen deri hastalığı olan AV kozmetik, psikososyal ve ekonomik sorunlara yol açabilmektedir. Hastalığın patogeneğinde rol oynayan 4 temel faktör; sebum yapımında artış, duktal hiperkornifikasyon, folikülde *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyondur.

Akne vulgarisin tedavisi lezyonların türüne, yaygınlığına ve daha önce uygulanmış tedavilere göre bireyselleştirilmelidir. Antibiyotikler, topikal ve sistemik olarak uzun yıllardır AV tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle hafif-orta şiddetdeki inflamatuvar akne tedavisinde topikal antibiyotikler çok sık tercih edilmektedir. Ancak, son yıllarda giderek artan oranda *P. acnes*'e karşı antibiyotik direnci gelişmesi ve antibiyotikler arasında çapraz direnç görülmesi sonucunda tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir.

Nadifloksasin, florokinolon grubu antibakteriyel bir ajandır. Özellikle AV patogeneğinde rol oynayan *P. acnes*'e ve ayrıca *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), metisilin dirençli *S. aureus* (*MRSA*) ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya (*P. aeruginosa*) karşı güçlü bakterisidal aktiviteye sahiptir. Literatürde, nadifloksasin ile eritromisinin klinik etkinliğini karşılaştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada hafif-orta şiddetli AV tedavisinde topikal %1'lik nadifloksasin ve %0.05'lik tretinoin kombinasyonu ile topikal %4'lük eritromisin ve %0.05'lik tretinoin kombinasyonunun klinik ve antimikrobiyal etkinliklerinin ve tedavi güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik seyirli, inflamatuvar hastalığıdır. Klinik tablo hafif komedonal akne ile fulminan sistemik hastalık arasında değişkenlik gösterebilmektedir (1). En sık görülen deri hastalığı olan AV, kozmetik, psikososyal ve ekonomik açıdan birçok soruna yol açmaktadır. Beden algısında bozulma, utanma, reddedilme korkusu, sosyal içe çekilme, yaşam tarzında kısıtlamalar, aile ilişkilerinde sorunlar, depresyon ve anksiyeteye de yol açabilmektedir (2). Akne ile ilişkili yıllık sağlık harcamalarının yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1-2.2 milyar dolar arasında olduğu bildirilmektedir (3).

2.2. Epidemiyoloji

Akne vulgaris, androjenik hormonların salgılanmaya başlaması sonucunda artan sebum sekresyonu nedeniyle genellikle puberte döneminde başlar. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmesine rağmen, erkek hastalarda daha ağır seyretme eğilimindedir (1). Prevalansı, 16-17 yaş arası erkeklerde %95-100 iken, kadınlarda %83-85 arasındadır (4).

Akne vulgarisin kadınlarda başlangıç yaşı ortalama 12.1 ± 1.5 , erkeklerde 12.8 ± 1.7 'dir (5). Kadınlarda 15-17, erkeklerde 17-19 yaşları arasında pik yaptığı ve çoğunlukla 25 yaşından önce kendini sınırladığı bilinmektedir (6). Ancak 40 yaşında bile, erkeklerin %1'i ve kadınların %5'inde akne lezyonları görülebilmektedir (7).

Hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, Cushing sendromu ve puberte prekoks tanısı alanlarda AV görülme sıklığı artmakta ve hastalık daha şiddetli bir klinik seyir göstermektedir (1).

2.3. Patogenez

Akne vulgaris lezyonlarının olduğu bölge olan pilosebase ünite, bir kıl folikülü ve ona açılan sebace bezden oluşur. Bu yapı çok katlı yassı epitel ile döşeli infundibulum adı verilen bölge ile deri yüzeyine açılır. Folikülü oluşturan hücreler epitelyal rejenerasyon ile yenilenip sebum ile birlikte atılır (1, 8). Sebace bezlerin sayısı ve büyüklükleri lokalizasyonlarına göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Alın başta olmak üzere, yüz ve sırt üst kısımlarında sayıca daha fazla ve büyüktürler. Sebace bezler çene, alın, yanaklar ve saçlı deride $400-900 \text{ bez/cm}^2$ yoğunluğundayken, vücudun diğer alanlarında cm^2 'ye ortalama 100 bez düşmektedir. Bu nedenle pilosebase bez yoğunluğunun yüksek olduğu bölgelerde AV daha sık görülmektedir (9).

Akne vulgaris patogenezinde rol oynayan temel faktörler şunlardır; (Şekil 2.1) (10, 11).

1. Sebum yapımında artış ve sebum içeriğinin değişmesi
2. Duktal hiperkornifikasyon
3. Folikülde *P. acnes* kolonizasyonu
4. İnflamasyon
5. Diğer (genetik, sigara, stres, diyet ve hijyen)

2.3.1. Sebum Yapımında Artış ve Sebum İçeriğinin Değişmesi

Sebase bezler, insan derisindeki en yüksek androjen reseptör yoğunluğuna sahiptir. Sebum yapımı primer olarak androjenler tarafından kontrol edilir. Androjen reseptörleri, sebase bezin bazal tabakasındaki hücrelerde ve kıl kökünün dış kök kılıfında bulunur (12-14). Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) androjen reseptörleri üzerinden sebum yapımını uyarır. Dihidrotestosteron, sebase bezde Tip I 5α -redüktaz enziminin katalizlemesi ile testosteron ve prekürsörlerinin değişimi sonucunda oluşur ve testosteronu göre androjen reseptörlerine 5-10 kat daha yüksek duyarlılık ile bağlanır. Pubertede androjen salgısının artışı ile beraber sebase bezlerde büyüme ve sebum üretimde artış görülür. Akne vulgarisli hastalarda sebase foliküllerin genişliği ve lobüllerin sayısı artmıştır. Aşırı sebum üretimi; androjen fazlalığına, hedef organ olan pilosebace ünitenin artmış cevabına veya her ikisine bağlıdır (12, 13). Artan sebum içeriği rüptüre olan sebase bezden foliküler kanala salınır (Şekil 2.1).

Sebase bezde adrenal kökenli dehidroepiandrostenedion-sülfat'tan (DHEA-S) da lokal olarak androjen üretimi olur. Akne vulgaris patogenezinde androjenlerin rolünü destekleyen kanıtları şöyle özetleyebiliriz (13):

1. Komedonlu ve inflamatuvar akne lezyonları olan prepubertal çocuklarda, olmayanlara göre DHEA-S düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
2. Testosteron ve DHEA-S hormonlarının sistemik olarak alınması sebase bez boyut ve sekresyonlarını arttırmaktadır.
3. Androjenlere reseptör düzeyinde duyarsızlığı olanlarda, aşırı sebum üretimi ve akne gelişimi olmamaktadır.
4. Over ve adrenal bezin androjen sekrete eden tümörlerine akne lezyonları eşlik etmektedir.

Sebase bezlerde aktivite gösteren diğer iki enzim 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz ve 17β -hidroksisteroid dehidrogenazdır. 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz testosteronu daha zayıf etkili olan androstenediona dönüştürür. Bu enzim yüzde aknenin görüldüğü

alanlarda daha az oranda bulunur. Böylece tip I 5- α redüktaz enzimi varlığında ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enziminin yokluğunda, sebace bezde testosteron daha az aktif olan androstenediona dönüşmemekte ve DHT'a çevrilmektedir. Bu durum, son organda androjenik aktivite artışı ile sonuçlanır (13). Ancak, AV'li kadın hastaların büyük bir kısmında serum androjen seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur (13). Serum androjen miktarının artışı ancak ileri yaşta ortaya çıkan veya tedaviye dirençli aknesi olan kadın hastalarda saptanmıştır. Erkeklerde AV gelişimi ve yüksek androjen seviyeleri arasındaki belirgin bir ilişki gösterilememiştir.

Sebumun komedojenik olduğu ve inflamasyona yol açtığı bilinmektedir. Sebum üretiminin miktarı ile AV'in klinik şiddeti arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır (11). Sebum skualen, kolesterol, kolesterol esterleri ve trigliserid içerir, ancak serbest yağ asitleri içermez. Bakteriyel enzimlerin etkisiyle trigliseridler hidrolize olur ve deri yüzeyine komedojenik ve pro-inflamatuar özellikte olan serbest yağ asitleri, daha az miktarda da mono-diaçilgliserid, skualen, kolesterol ve kolesterol esterleri yayılır (14). Epidermal yüzeye göre komedon içinde linoleik asit düzeyleri düşüktür. Akne vulgarisli hastaların sebumlarındaki linoleik asit eksikliği folikül epitelinin farklılaşmasını engellemekte ve hiperkornifikasyona yol açmaktadır (15) (Şekil 2.1). Sebum lipidlerindeki dengenin bozulması foliküler keratinositlerde hiperproliferasyona ve anormal farklılaşmaya neden olur. Böylece, folikül obstrüksiyonu sonucu AV'in prekürsör lezyonu olan mikrokomedon oluşur (10, 12, 16).

2.3.2. Duktal Hiperkornifikasyon

Akne vulgaris patogenezinde rol oynayan ilk değişiklikler; duktal keratinositlerin artmış proliferasyonu, kornifikasyonu (keratinize tabakanın kalınlaşması) ve artmış adezyonu sonucu görülen azalmış deskuamasyondur (11) (Şekil 2.1). Yoğun keratinize materyal ve çoğalan keratinositlerin lümen içine fazlaca dökülmesi ve birbirlerine yapışarak tıkaçlar oluşturması infundibulumun genişlemesine ve aknenin öncü lezyonu olan "mikrokomedon" oluşumuna yol açar (Şekil 2.2). Akne vulgarisli hastalarda lezyonsuz deriden alınan biyopsi örneklerinde, değişik gelişim evrelerinde mikrokomedonların varlığı gösterilmiştir (17,18). Akne vulgarisin şiddetinin mikrokomedon sayısıyla doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Mikrokomedonlar daha sonra klinik olarak fark edilebilen açık ve kapalı komedonlar haline dönüşür (Şekil 2.2).

Artmış keratinosit adezyonunun duktal dezmozomlarda bir patoloji olmaması nedeniyle hangi mekanizmayla komedogenezi tetiklediği net olarak bilinmemektedir (11). Sebace bezlerin lipid içeriğindeki değişim sonrasında keratinositlerin sıkıca birbirlerine

bağlanabileceği görüşü üzerinde durulmaktadır (11). Akne vulgarisli hastaların sebumlarındaki artmış serbest yağ asitleri, skualen, skualen oksit ve buna karşılık rölatif linoleik asit eksikliği epitel farklılaşmasını engellemekte, sebace foliküllerdeki hücrelerin adezyonuna ve hiperkornifikasyona yol açmaktadır (11, 15, 19) (Şekil 2.1). Diğer bir hipotez ise sebace foliküler hiperkeratozun lokal vitamin A eksikliği sonucu olduğudur (20).

İn-vitro çalışmalarda İnterlökin-1 α 'nın (IL-1 α) komedogenezi tetiklediği görülmüştür (21). Komedogenez, IL-1 α reseptör antagonistleri ile inhibe edilebilmektedir (21). Ayrıca, sebumda linoleik asitin azalması foliküler keratinositlerden IL-1 salınımını artırarak epitelin geçirgenliğini bozmakta ve mikrokomedon oluşumunu başlatmaktadır (8, 9, 22).

2.3.3. Folikülde *P. acnes* Kolonizasyonu

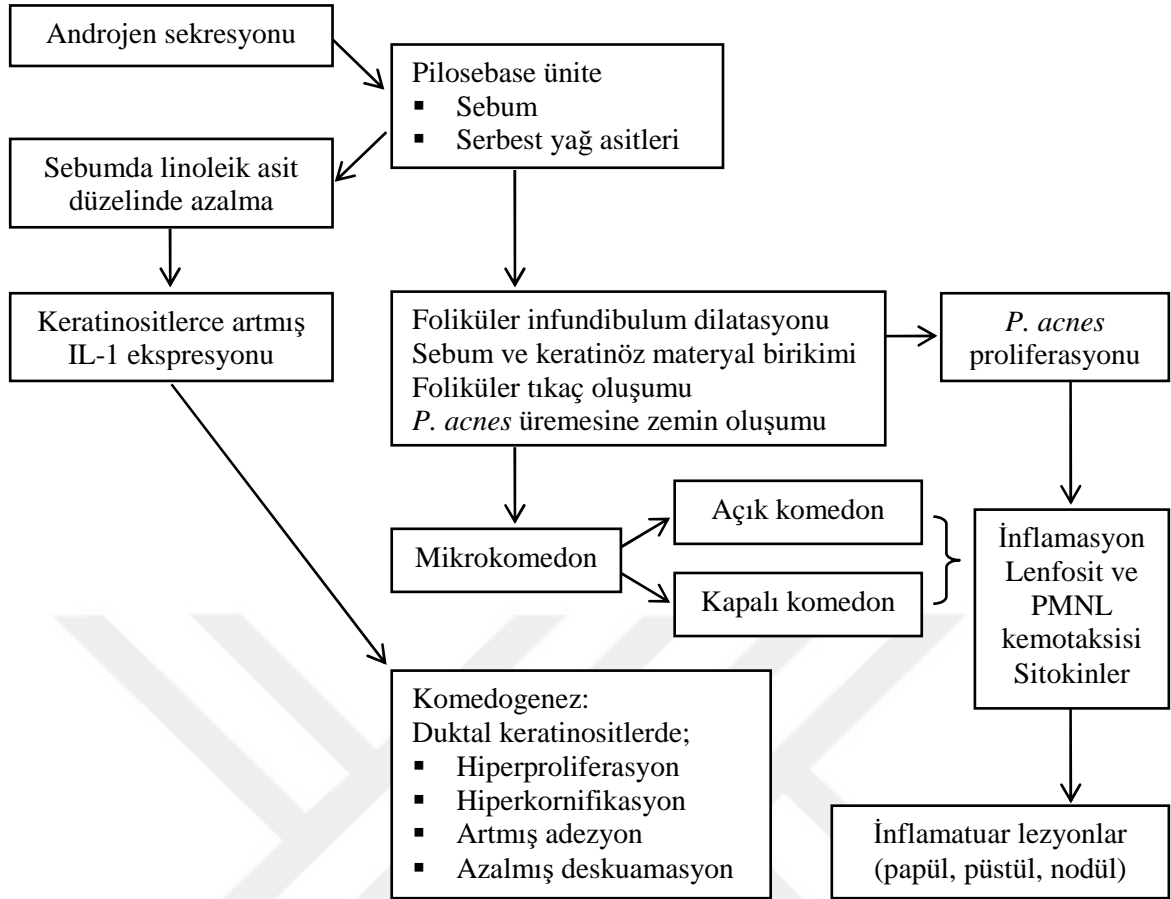
Propionibacterium acnes AV'in inflamatuvar sürecinde önemli bir role sahiptir (1). *Staphylococcus epidermidis* ve *M. furfur*'un ise akne patogenezindeki rolü çok açık değildir. *Propionibacterium acnes*, lipidden zengin kıl folikülünde kolonize olan kommensal, anaerobik, gram pozitif, hareketsiz, difteroid bir basildir (1, 23). Sebace foliküldeki baskın mikroorganizma olup, mikrokomedon içerisindeki anaerobik ve lipidden zengin ortamda kolaylıkla üremektedir (23). Sebum içeriğindeki gliserol, çoğalabilmesi için gerekli üreme ortamını hazırlamaktadır (14). Puberte öncesi dönemde deride saptanamayacak kadar az miktarda bulunurken, puberte ile sebum yapımındaki artış sonucu sayısı katlanarak artar. Yüz ve saçlı deri gibi sebace bezlerin yoğun olduğu bölgelerde %100 oranında kolonize olduğu halde, sebace bez sayısı görece az olan bacak gibi bölgelerde yaklaşık %20 oranında bulunur (23). Akne vulgarisli hastaların derilerinde, aknesi olmayanlara göre daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Ancak, daha önce erideki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da öne sürülmüştür (24).

Propionibacterium acnes, bir intrasellüler hidrolitik enzim olan lipazın salınımına neden olmaktadır. Bu lizozomal enzimlerle folikül duvarı rüptüre olarak epitelden sebace lipidler dermise ulaşır. Ekstrasellüler lipaz enzimi sebumdaki trigliseridleri gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüştürür. Gliserol bakterinin çoğalmasında rol oynarken, serbest yağ asitleri ise komedogenezi tetiklemekte ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (16). Lipaz ile ortaya çıkan bu serbest yağ asitlerinin polimorfonükleer lökositler (PMNL) için kemotaktik özellikte olduğu ve inflamasyona neden olduğu düşünülmekteydi. Ancak lipazın inhibisyonu ile derideki serbest yağ asitlerinin miktarı azaldığında, inflamatuvar AV'in gerilememesi, bu teoriyi desteklemektedir (25).

Propionibacterium acnes ürettiği lipazın etkisiyle oluşan serbest yağ asitleri, keratinizasyon bozukluğuna ve nötrofil kemotaksisine neden olur. Folikül lümenine geçen PMNL bakterileri fagosite eder. Nötrofiller ve bakterilerden salınan hidrolitik enzimler ile folikül duvar bütünlüğünü bozularak komedonal folikül duvarında masif rüptür oluşur (9).

2.3.4. İnflamasyon

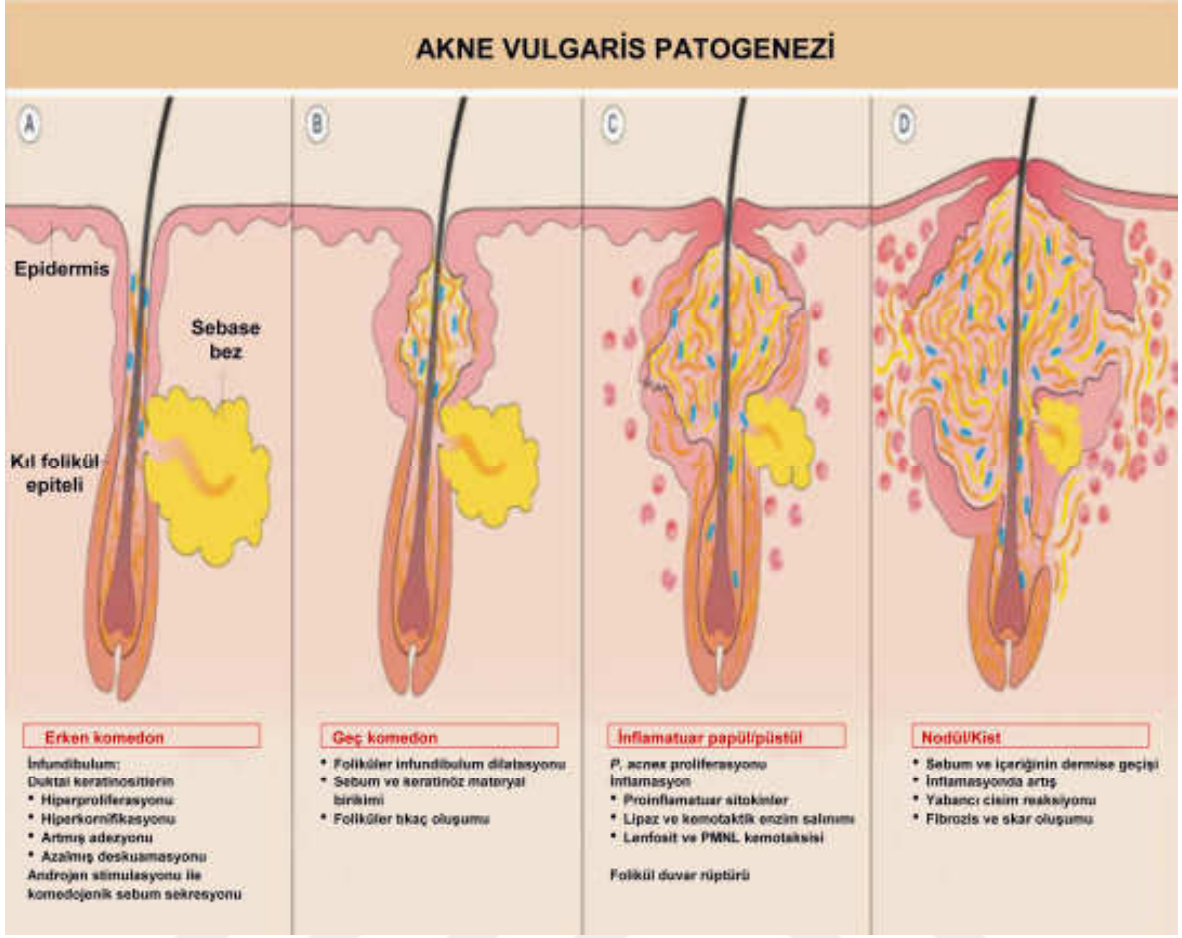
Akne vulgariste görülen inflamasyon erken ve geç dönem olmak üzere iki evreden oluşur (8). Erken dönemde, ilk olarak perivasküler alanda, daha sonra da periduktal ve duktal alanda nötrofilik infiltrasyon, geç dönemde ise lenfosit ağırlıklı infiltrasyonda artış olduğu saptanmıştır (8). Erken dönem inflamatuvar akne lezyonları ile yapılan çalışmalarda, infiltratta CD3⁺ ve CD4⁺ T hücrelerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Bu infiltratın *P. acnes*'e veya hücre duvarındaki karbonhidratlara ya da folikül kanalı içindeki keratin gibi spesifik bir antijene karşı gecikmiş tip bir hipersensitivite yanıtı olabileceği düşünülmektedir (8, 9). Geç dönemdeki lenfosit ağırlıklı inflamasyon serbest radikaller ve folikül kanalındaki keratinositlerden salınan IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α , Lökotrien B4 (LTB4) gibi sitokinler ile devam eder (9). *Propionibacterium acnes*'in salgıladığı bu kemotaktik faktörler, pro-inflamatuvar sitokinler ve enzimatik ürünler ile aknenin inflamatuvar fazını başlatır. *Propionibacterium acnes* proliferasyonu sonucu, folikül duvarı parçalanır ve inflamasyon dermise yayılır (Şekil 2.2). Sebum ve içeriği dermise geçtiğinde inflamasyon daha da artar, yabancı cisim reaksiyonu ve bazen de fibrozis gelişir (Şekil 2.2). Böylelikle klinik olarak papül, püstül ve nodül gibi AV'in inflamatuvar lezyonları ortaya çıkar. *Propionibacterium acnes* sayısında azalma ile AV kliniğinde iyileşme görülebilmektedir. Bu duruma ise pro-inflamatuvar mediyatörlerdeki azalma neden olmaktadır (24, 26).



Şekil 2.1. Akne vulgaris patogenezinde rol oynayan temel faktörler

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

PMNL: Polimorfonükleer lökosit



Şekil 2.2. Akne vulgaris patogenezi

P. acnes: *Propionibacterium acnes*
PMNL: Polimorfonükleer lökosit

2.4. Akne Vulgaris Kliniği ve Tipleri

Akne lezyonları, en fazla yüzde olmak üzere, gövde ve kolların üst kısmında görülür. Akne vulgarisin primer elementer lezyonu klinik olarak görülemeyen mikrokomedondur. Daha sonra komedon içeriği arttıkça açık veya kapalı komedon olarak gözle görülür hale gelir. Komedon, AV'in diğer hastalıklardan ayırt edilmesini sağlayan spesifik lezyonudur. İnflamasyonun şiddetinin artmasıyla papül, püstül, nodül ve kistler görülebilir. Sıklıkla orta ve şiddetli AV sonrası inflamatuvar lezyonlar özellikle de nodüller iyileşirken atrofik ve deprese, küçük, derin, punktat çukurcuklar “ice pick skarlar” ve nadiren hipertrofik skarlar bırakabilir. Lezyonlar, post-inflamatuar hipopigmentasyon ve/veya hiperpigmentasyon bırakarak iyileşebilir (1). Başlangıç şekillerine göre AV’de elementer lezyonlar ikiye ayrılır (Şekil 2.2).

2.4.1. İnflamatuvar Olmayan Lezyonlar

Mikrokomedon, açık ve kapalı komedon inflamatuvar olmayan AV lezyonlarıdır. Folikülün infundibulumunda lipid ve keratin içeriğinin birikmesine bağlı folikül duvarının dışarı doğru balonlaşarak incilmesi ile mikrokomedon oluşur. Açık komedon, 1-2 mm çaplı siyah renkli, sebace folikül genişlemesidir. Deriyle aynı seviyede veya hafif kabarık olup, foliküler kanalın distal ucundaki melaninin oksidasyonu nedeniyle siyah renkli görünen keratin tıkaçları vardır (23). Foliküler kanalda *P. acnes*, kompakt keratin ve lipidin lameller tarzda birikmesi ile oluşur (1, 23). Kapalı komedon, deri renginde 1-3 mm çaplı, üzeri epidermis ile kaplı, çevresinde eritem içermeyen papüllerdir. Kapalı komedon debris ile genişlemiş foliküllerle karakterizedir ve epitel yüzeyinde mikroskopik olarak görülebilen bir açıklığa sahiptir.

2.4.2. İnflamatuvar Lezyonlar

Komedonların *P. acnes*, bazen de *S. epidermidis* ve *S. aureus* ile kolonize olması ve folikül epitelinin hasarı sonucu komedon içeriğinin açığa çıkması sonucunda, dermiste nötrofillerden zengin inflamatuvar bir reaksiyon başlar (1, 23). Papüller, derin dermal inflamatuvar reaksiyon sonucu oluşur ve 1-5 mm çaplı sert, pembe ya da kırmızı renkli, hassas olabilen lezyonlar olarak görülür. İyileşmeleri uzun zaman alır ve bazen skar bırakarak iyileşir. İnflamasyonun şiddetlenmesiyle papüllere göre daha yüzeysel olan 1-5 mm çaplı, püy içeren, deriden kabarık, sarı-beyaz renkli püstüller meydana gelir. Uzun süreli derin dermal inflamasyona bağlı olarak oluşan nodüller ise 5-7 mm çaplı, sert ve ağrılı inflamatuvar lezyonlardır. Nodüller zamanla fluktuan özellik kazanarak abse veya fistül gelişimine ve ciddi skar oluşumuna neden olabilir. Palpasyonda fluktasyon veren yarı-katı özellikteki nodüller “kist” olarak adlandırılmakta ve şiddetli nodüler ve kistik lezyonlu inflamatuvar akneye “nodülökistik akne” denilmektedir (23).

2.5. Akneli Hastada Anamnez

Akne vulgaris tanısı öykü ve klinik bulgularla konulur. Akne lezyonlarının başlangıcı, şiddeti, akne lezyonlarını alevlendiren nedenler ve daha önce kullanılan tedaviler ve bunların başarı düzeyleri hakkında bilgi edinilmelidir (1, 23, 27). Akneli hastada iyatrojenik nedenler açısından ilaç ve kozmetik ürün kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Kortikosteroidler, anabolik steroidler, lityum, anti epileptikler, halojenler, izoniazid ve siklosporin akne gelişimine neden olabilmektedir (1, 27). Akneye eşlik eden oligomenore, hirsutizm ve erkek tipi saç dökülmesi gibi bulgular varlığında *polikistik over sendromu*, *geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi* veya *adrenal ya da over kaynaklı*

malignite başta olmak üzere aşırı androjen üretimine yol açan diğer hastalıklar göz önüne alınmalıdır (1, 27).

2.6. Diğer Akne Tipleri

Akne adı altında incelenen birçok klinik antite bulunmaktadır (1, 23, 28) (Tablo 2.1). *Neonatal akne*, yenidoğanın %20'sinde görülür. Yüz ve saçlı deride inflamatuvar papül ve püstüllerle karakterizedir. Genellikle hayatın ilk birkaç haftası içinde başlar ve etyopatogenezinde transplasental yolla geçen maternal androjenik hormonlar sorumlu tutulur. Tedavi gerektirmez, genellikle 3 ay içerisinde kendiliğinden geriler (1).

İnfanstil akne, genellikle yaşamın ilk 3-6 ayı içerisinde başlar. Komedon oluşumu neonatal akneye göre daha sıktır. Papül, püstül ve nadiren skar bırakabilen nodüller görülebilir. Her ne kadar olguların çoğu idiyopatik kabul edilse de, etyopatogeneizde dolaşımdaki androjenlere karşı artmış duyarlılık ve/veya infantil adrenal bezden yüksek miktarda DHEA salınımı suçlanmaktadır (1). Ayrıca infantil akneli bazı olguların *M. furfur* ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (28).

Erişkinlerde görülen akne, 20-40 yaş arasında ve daha sık olarak kadınlarda görülmektedir. Ağırıklı olarak hafif-orta şiddette inflamatuvar papüler, papülopüstüler lezyonlarla karakterizedir ancak, nodül ve kistler de görülebilir (29). Kadınlarda en sık çene ve yanaklara, erkeklerde ise genellikle sırtta lokalizedir.

Akne konglobata komedon, papül, püstül, nodül, abse, drene sinüsler ve kistlerle karakterize, sıklıkla derin ve atrofik skar veya hipertrofik skarla iyileşen aknenin şiddetli formudur. Fistüller veya birden fazla açıklığı olan komedonlar tipiktir (1, 27). Yüz, boyun, göğüs, sırt, üst kollar, kalçalar ve saçlı deri tutulabilir. Yetişkin erkeklerde daha sıktır.

Akne fulminans, “akut febril ülseratif akne” olarak da bilinmektedir. Sıklıkla 13-16 yaş arası erkeklerde görülen ve skarla iyileşen en şiddetli nodülökistik akne tipidir. En sık sırt ve göğüste görülürken, daha az oranda yüz, boyun ve kollar tutulur. Ani başlangıçlı yoğun inflamatuvar nodüller, ülseratif, hemorajik ve nekrotik lezyonlara, ateş, halsizlik, myalji, aralji ve hepatosplenomegali eşlik etmektedir. Hastalığın sebum veya bakteriyel antijenlere karşı bir hipersensitivite reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir (30). Laboratuvar bulgularında ise anemi, lökositoz, proteinüri, sedimentasyon ve CRP yüksekliği görülebilir (23, 27).

Tablo 2.1. Akne vulgaris tipleri (1, 23, 28)

Neonatal akne	İlaç aknesi
İnfanıl akne	Mesleki akne
Erişkin aknesi	Klor aknesi
Akne fulminans	Kontakt akne
Akne konglobata (nodülokistik akne)	Kozmetik aknesi
Sert yüz ödemi (Morbus Morbihan hastalığı)	Akne estivalis
Akne mekanika	Tropikal akne
Akne ekskoriye	Steroid aknesi

2.7. Akne Vulgariste Klinik Derecelendirme

Akne vulgarisin klinik şiddeti genellikle hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır. Sık görülen lezyon türüne göre; komedonal, papülopüstüler ve nodülokistik olarak ayrılmış ve her biri hafif, orta ve şiddetli diye derecelendirilerek 9 ayrı tip tanımlanmıştır (1, 23). Öte yandan, bu sınıflandırma AV'de tedavi etkinliğini değerlendirmede yeterli olmamaktadır. Lezyonlarının değişken yapısı, farklı lokalizasyonları ve yaygınlığı, hastalığın klinik şiddetini değerlendirmek için objektif bir akne şiddeti derecelendirme sistemi gereksinimine yol açmıştır. Hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi, uygun tedavi seçimi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesini sağlar (31). İdeal bir derecelendirme sistemi, klinik pratikte kullanımı kolay, az zaman alan, doğru sonuç veren, ekipman gerektirmeyen ve kolaylıkla dökümanite edilebilir olmalıdır. Akne şiddetini tanımlamada şimdiye kadar pek çok derecelendirme sistemi, lezyon sayımı, seri fotoğraflama, videomikroskopi ve sebum üretiminin ölçümü gibi yöntemler kullanılmışsa da evrensel olarak kabul görmüş bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır

Lucky ve arkadaşları, lezyon sayısı ve türünü esas alarak akne vulgaris şiddetini klinik olarak değerlendirmiştir (32). Sağ taraf alın, sol taraf alın, sağ yanak, sol yanak ve çene olmak üzere 5 farklı bölgeye ayrılmış bir yüz resmi üzerinde lezyon sayısı kaydedilmiştir. Burun ve çevresindeki alan sayıma alınmamıştır. Her bir alanda ayrı ayrı her bir lezyon tipi sayılmış ve toplam inflamatuvar lezyon (TİL) ile toplam inflamatuvar olmayan lezyon (TİOL) sayısı hesaplanmıştır. Akne lezyon sayımının güvenilirliğinin, sayımın hep aynı deneyimli klinisyen tarafından yürütülmesi halinde, oldukça iyi olduğu gösterilmiştir (33).

Fotoğraf ya da diyagram esasına dayalı akne derecelendirme sistemlerinde, hastanın klinik görünümü standart bazı fotoğraflarla karşılaştırılarak hastalığın şiddeti tanımlanmaktadır ancak oldukça komplike, uygulanımı zor ve subjektif yöntemlerdir (34). Fotoğraflama yöntemlerinde küçük inflamatuvar lezyonlar, komedonlar sıklıkla atlanmakta, dolayısıyla hastalık aktivitesi iyi değerlendirilememektedir.

Doshi ve arkadaşları, 1997 yılında akne şiddetini belirlemede *Global Akne Derecelendirme Ölçeği*'ni (GADÖ) önermişlerdir (35). Bu yöntemde yüz, göğüs ve sırt 6 farklı alana bölünmüştür. Alın, yanaklar, burun, çene, göğüs ve sırt olmak üzere altı farklı bölgeye, büyüklüğüne göre 1-3 arasında farklı alan puanları verilmiştir. Bu skorlamada alın: 2, sağ yanak: 2, sol yanak: 2, burun: 1, çene: 1, göğüs ve sırt ise 3 puan almaktadır. Her bir bölgeye lezyon yok ise 0, komedon: 1, papül: 2, püstül: 3, nodül ise 4 puan verilerek skorlandırma yapılmıştır. Her bir lokalizasyonun skoru; en şiddetli lezyon skoru ve alan faktörünün çarpımı şeklinde not edilmiştir. Toplam skor hesaplamasında ise bu bölgelerin puanları toplanmıştır. *Global Akne Derecelendirme Ölçeği*'nin en önemli dezavantajı; tek bir ya da iki bölgeyle sınırlı çok sayıda akne lezyonunun varlığında, skorun olması gerektiğinden daha düşük çıkabilmesi, dolayısıyla hastanın klinik olarak görünenden daha az şiddetli grupta sınıflandırılabilmesidir.

2.8. Akne Vulgariste Tedavi

Akne vulgariste tedavi seçiminde; hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyonların türü ve yaygınlığı yani hastalık şiddeti, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, daha önce uygulanmış tedavilere cevap, skar ve pigmentasyon varlığı göz önüne alınmalıdır (36). Günümüzde AV tedavisinde standart tedavi protokolleri yoktur, lezyonların türüne ve yaygınlığına uygun olarak bireyselleştirilmiş tedaviler önerilmektedir (36, 37). Akne vulgariste önerilen tedavi algoritması Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Akne vulgariste tedavi algoritması

AKNE ŞİDDETİ	HAFİF ORTA ŞİDDETLİ →				
	Komedonal	Papüler/Püstüler± Komedonal	Papüler/Püstüler± Komedonal	Nodüler*	Nodüler/ Akne konglobata
Birinci tercih	Topikal retinoid	Topikal antimikrobiyal + topikal retinoid	Oral antibiyotik+ topikal antibiyotik± BPO	Oral antibiyotik+ topikal retinoid+ BPO	Oral izotretinoin
Alternatif tedavi	Alternatif topikal retinoid/ azaleik asit/ salisilik asit	Alternatif topikal retinoid+ topikal antimikrobiyal/ alternatif topikal retinoid/ azaleik asit	Alternatif oral antibiyotik+ alternatif topikal retinoid± BPO	Oral izotretinoin veya alternatif oral antibiyotik+ alternatif topikal retinoid± BPO/azaleik asit	Yüksek doz oral antibiyotik+ topikal retinoid+ BPO
Alternatif tedavi (kadınlarda)	Birinci tercih	Birinci tercih	Oral antiandrojen+ topikal retinoid/ azaleik asit± topikal antimikrobiyal	Oral antiandrojen+ topikal retinoid± oral antibiyotik± alternatif topikal antimikrobiyal	Yüksek doz oral antiandrojen+ topikal retinoid± alternatif topikal antimikrobiyal
İdame tedavi	Topikal retinoid			Topikal retinoid±BPO	

*Küçük nodüllerde (<0.5 cm)
BPO: Benzoil peroksit

Akne vulgaris tedavisinde 4 temel amaç vardır. Kullanılan ilaçlar, bunların bir ya da birkaçını sağlayarak etki etmektedir (36-39).

1. Sebace bez aktivitesini baskılamak
2. Foliküler keratinizasyonu önlemek
3. Foliküler bakteri oranını azaltarak bakteri kaynaklı ekstrasellüler inflamatuvar ürünleri azaltmak
4. İnflamasyonu baskılamak

2.8.1. Topikal Tedavi

Hafif-orta şiddetli AV tedavisinde tek başına, orta-şiddetli AV tedavisinde ise sistemik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Topikal ilaç sadece lezyon üzerine değil tüm yüze en az 3 ay boyunca düzenli olarak kullanılmalıdır (36, 38). Yan etkiler sistemik tedavilere göre daha az sıklıkta görülür. Topikal tedavide kullanılan ajanlar etki mekanizmalarına göre şöyle sınıflandırılmıştır (36, 38);

- a) **Komedolitik ajanlar:** Tretinoin, adapalen, salisilik asit, rezorsin, azaleik asit, benzoil peroksit (BPO), topikal izotretinoin

b) Antimikrobiyal ajanlar: Klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, nadifloksasin, azaleik asit, BPO

c) Antiinflamatuvar ajanlar: Salisilik asit, adapalen, BPO, klindamisin, eritromisin, tetrasiklin, nadifloksasin, izotretinoin

Topikal tedaviler sinerjistik etkileri ve akne vulgaris etyopatogenezinde rol oynayan farklı faktörler üzerindeki etkileri nedeniyle kombine edilmektedir. Kombinasyon tedavisi ile lezyon sayısında daha fazla azalma hedeflenirken, direnç gelişimi ve yan etkilerde azalma olması beklenmektedir (36).

Topikal Retinoidler

Topikal retinoidler foliküler keratinositleri regüle edip, foliküler epitelyal maturasyon ve epidermal döngüyü hızlandırarak keratinosit deskuamasyonunu düzenler (40). Lümeneye dökülen epitelyal hücreler arasındaki kohezyonu azalttıkları da gösterilmiştir (41). Retinoidler, retinoik asit bağlayıcı proteinler aracılığıyla hücre çoğalması ve farklılaşmasını kontrol eden genlerin ekspresyonunda değişiklikler yaparak etki eder. Tretinoin uygulanmış deride ultrastrüktürel çalışmalarda foliküler epitelde akantoz, keratinosit otolizinde artma, dezmozom ve tonofilamanlarda azalma ve stratum korneumda incelmeye olduğu gösterilmiştir (40). Ayrıca, retinoidler inflamatuvar mediyatörleri, inflamatuvar hücre migrasyonunu ve immün yanıtı etkileyerek direkt inflamasyon baskılayıcı etki de göstermektedir (40, 41). Topikal antibiyotiklere benzer şekilde mikrokomedondaki serbest yağ asiti miktarını azaltarak, dolaylı yoldan da inflamasyonu baskılar. Deriye açılan folikülde anaerobik ortam azaldığı için *P. acnes* miktarında azalma görülür.

Günümüzde topikal retinoidler komedonal akne tedavisinde ilk tercihtir. Hafif-orta şiddetli papülopüstüler akne için ilk tercih olan kombinasyon tedavisinin de bir parçasıdır (36). Retinoidler AV'in idame tedavisinin de esasını oluşturur (36).

Topikal retinoid kullanımında cevap 3-6 ay içinde görülmektedir. Uygulama sıklığı lokal irritasyon riskini azaltmak için başlangıçta haftada 2-3 kez olmalıdır, zaman içinde uygunsa artırılabilir (39, 40). Topikal retinoidler fotosensitiviteye neden olmaları nedeniyle sadece geceleri kullanılır.

Topikal Retinoidlerle Kombinasyon Tedavisi

Son yıllarda hafif-orta şiddetli AV'in topikal tedavisinde topikal retinoidleri içeren sabit doz kombinasyonlarının (retinoid-BPO, retinoid-antibiyotik ve retinoid ile antibiyotik-BPO) kullanımı önerilmektedir (36, 41). Topikal antibiyotik ve retinoid kombinasyonu; anormal deskuamasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon dahil

olmak üzere akne vulgaristeki 3 ana patojenik faktör üzerine etki eder (41, 42). Bu kombinasyon ürünleri tedaviye yanıt hızını ve oranını artırarak hem komedonal hem de inflamatuvar lezyonlar üzerinde etkili olmaktadır. Topikal retinoidler, topikal antibiyotikler ve BPO gibi ilaçların penetrasyonunu arttırarak sinerjistik etki de gösterir (41-44).

Orta-şiddetli ya da tedaviye dirençli AV'de ise topikal retinoidlerin oral antibiyotiklerle beraber kullanımı oldukça etkili bir tedavi yöntemidir (42). Oral tetrasiklin grubu antibiyotiklerle beraber kullanımının, bu ilaçların tek başına alınmasına oranla daha etkili olduğu ve daha hızlı klinik yanıt sağladığı gösterilmiştir (44).

Tretinoin

Topikal tretinoin hafif-orta şiddetli AV tedavisinde etkili komedolitik bir ajandır (41). Tretinoinin %0.025, 0.01 ve 0.05 konsantrasyonlarda krem, losyon ve jel formları vardır. Foliküler epitelyal maturasyon ve epidermal döngüyü hızlandırarak keratinosit deskuamasyonunu düzenler. Ayrıca, hücre çoğalması ve farklılaşmasını sağlar ve antiinflamatuvar etki eder. Fotosensitiviteye neden olmaları nedeniyle sadece geceleri kullanılır. Eritem, kuruluk ve pullanma gibi lokal irritasyon bulguları kullanım sıklığı ve miktarına bağımlı olarak görülebilir. Gebelikte kullanılması önerilmemektedir (41-45).

Adapalen

Adapalen naftoik asit türevi olan üçüncü jenerasyon bir retinoiddir (46). Komedolitik, anti-komedojenik, antiinflamatuvar ve immünregülatuar özellikleri mevcuttur (46, 47). Adapalen TLR-2'de *down regülasyona* neden olarak, CD-1d ekspresyonunu arttırmakta ve keratinositlerden IL-10 ekspresyonunu ise azaltmaktadır. Ayrıca, adapalen AP-1 inflamatuvar yolağını da bloke eder (47). Böylece dendritik hücreler ve T lenfositler arasındaki etkileşimi arttırarak *P. acnes*'e karşı antimikrobiyal aktiviteyi güçlendirir. Antibiyotik etkisi olmaksızın antibakteriyel özellik de taşımaktadır (46, 47). Adapalen %0.1 jel formülasyonunda tretinoine göre hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan lezyon sayısında benzer oranda azalma sağlamakla beraber daha az irritasyona neden olarak yüksek tolerabilite göstermektedir (48). Topikal retinoidlerin kümülatif deri toleransını inceleyen çalışmalarda topikal adapalenin, kombinasyon tedavilerinde en iyi tolere edilen retinoid olduğu saptanmıştır (48).

Tazoreten

Tazoreten retinoid X reseptörüne spesifik olmayan, nükleer retinoik asit reseptör β ve γ için ise selektif üçüncü jenerasyon bir sentetik bir retinoiddir (49). Yüzde 0.05, %0.1 krem ve jel formları bulunur. Siklooksijenaz yolağı ve lökositlerdeki kemotaktik yanıtları inhibe ederek antiinflamatuvar rol oynar. Hem TİL hem de TİOL sayısını azaltır. Açık

komedonlara tretinoinden daha etkili, kapalı komedonlarda ise tretinoine benzer şekilde etki eder. Yan etkileri doza bağımlı eritem, kaşıntı, yanma ve iğnelenmedir (23). Bu yan etkiler tretinoinden daha hafif düzeyde görülse de adapalene göre daha fazla irritasyona yol açar (48, 50).

Topikal izotretinoin (13-cis Retinoik Asit)

İzotretinoin, tretinoinin 13-cis izomeri olup komedolitik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir, sebum üretimini etkilemez. Yüzde 0.05 jel veya krem ve %0.1 krem formları bulunmaktadır (49). Karşılaştırmalı çalışmalarda izotretinoin %0.05 jel, tretinoin %0.05 krem ile benzer etkinliğe, adapalen %0.1 jele göre ise daha fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (51). Ayrıca, Hughes ve arkadaşları izotretinoin %0.05 jelin inflamatuvar lezyonlarda %5 BPO jelden daha az etkili olduğunu bildirmişlerdir (52). İzotretinoin, tretinoine göre daha az irritasyon yapmaktadır.

Benzoil Peroksit

Benzoil peroksit güçlü bakterisidal ve komedolitik etkiye sahiptir (44). Yüzde 2.5, %5 ve %10 konsantrasyonlarda olmak üzere sabun, yüz yıkama jeli, krem, jel ve losyon formları vardır (53). Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan lezyonlar üzerine etkilidir. Etkisini sebase folikülde benzoik asite dönüşerek ürettiği oksijen radikalleri aracılığıyla *P. acnes* miktarını azaltarak göstermektedir. Ayrıca, serbest yağ asitlerinin seviyelerini azaltarak, antiinflamatuvar ve komedolitik etki de gösterir (37, 43, 44). *Propionibacterium acnes* dahil olmak üzere mikroorganizmalarda BPO'a karşı bugüne kadar direnç gelişimi bildirilmemiştir (44, 54). Yapılan çalışmalarda hiçbir topikal antibiyotik BPO'den klinik olarak daha etkili bulunmamıştır (53).

Benzoil peroksitin, eritromisin veya klindamisin ile birlikte hazırlanmış kombine formları da bulunmaktadır. Topikal antibiyotiklerle beraber kullanımı, hem tedavi etkinliğini hem de toleransını arttırmaktadır (53). Ayrıca, AV tedavisinde topikal bir antibiyotikle BPO kombinasyonu dirençli *P. acnes* türlerinin gelişimini önlediği gibi, tedavi süresini de kısaltmaktadır (53, 55). Topikal antibiyotiklerden başka topikal retinoik asitle birlikte kullanıldığında oluşan etki, iki ilacın ayrı ayrı etkilerinden daha fazladır (53). Benzoil peroksit tedavisinin, topikal antibiyotik kürleri arasında, 5-7 günlük kürler halinde kullanımının, derideki dirençli mikroorganizmaları azalttığı, ancak tamamen ortadan kaldırmadığı rapor edilmiştir (37). Antimikrobiyal etkileri nedeniyle AV'in idame tedavisinde topikal retinoidlere alternatif olarak düşünülmelidir (37).

Topikal Antibiyotikler

Hafif-orta şiddetli AV tedavisinde topikal antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi önerilmektedir (37, 42, 56). Bu ilaçlar, folikül içerisinde ve deri yüzeyindeki *P. acnes* sayısını azaltarak, inflamasyona neden olan kemotaktik faktörleri de azaltır (10, 56). Nötrofil kemotaksisini inhibe edip, lipazın etkisiyle oluşan komedojenik ve pro-inflamatuar özellikteki serbest yağ asitlerinin ve *P. acnes*'in çoğalması için gerekli olan gliserol miktarını azaltarak da inflamasyonu baskılar. Direk antiinflamatuvar etkileri de vardır (56, 57). Topikal antibiyotik tedavisine inflamatuvar lezyonların varlığında başlanmalıdır.

Son yıllarda topikal antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı nedeniyle tedaviye direnç gelişimi oldukça sık görülmeye başlanmıştır (57, 58). Sistemik antibiyotiklerin aksine topikal antibiyotiklerin yol açtığı bakteri direnci genellikle lokal olarak tedavi edilen deri alanıyla sınırlı kalır (53). Ancak, topikal antibiyotiklerin uzun süreli kullanımında gram negatif bakteri ile kolonizasyon ve folikülit gelişimi görülebilmektedir (45, 55, 56). Bu nedenle, günümüzde topikal antibiyotiklerin AV tedavisinde tek başına ve uzun süreli kullanımı önerilmemektedir; BPO, azaleik asit ve topikal retinoidlerle birlikte kullanımları gerekmektedir (36, 37, 44, 45, 53, 55). Kombinasyon tedavisi ile direnç gelişimi azalmakta ve tedavinin etkinliği artmaktadır. Adapalen ya da tretinoin gibi bir retinoid ile kullanımı, tek başına antibiyotik monoterapisine tercih edilmeli ve tedaviye BPO eklenmemesi halinde antibiyotiklerin kullanım süresi kısıtlanmalıdır. Tek başına ya da sabit doz kombinasyon ürünlerinde kullanımlarının 12 hafta ile sınırlandırılması önerilmektedir ve idame tedavisinde kullanılmalarından kaçınılmalıdır (37).

Özellikle farklı tiplerdeki antibiyotiklerin beraber kullanımından ek sinerjistik etki elde edilememesi ve bakteri direnci gelişimi nedeniyle kaçınılmalıdır. Hastalığın tekrarlaması durumunda eski kullanılan antibiyotik ile tedaviye devam edilmelidir (37, 53, 55).

Akne vulgaris tedavisinde kullanılan topikal antibiyotiklerin başlıcaları eritromisin, klindamisin ve tetrasiklidir.

Topikal Eritromisin

Eritromisin, AV tedavisinde en sık tercih edilen, antiinflamatuvar ve bakteriyostatik etkili topikal antibiyotiktir. Nötrofil kemotaksisini baskılayıcı etkisi de vardır. İnflamatuar lezyonlar üzerine %1-4 konsantrasyonlarda etkindir (37, 45). Orta şiddetli AV tedavisinde topikal eritromisinin etkinliği klindamisine eşit olmakla beraber tetrasiklinden daha

üstündür (45, 55). Eritromisin ve klindamisine karşı %20-65 arasında değişen bakteriyel direnç gelişiminden bahsedilmektedir. Topikal eritromisin gebelerde kullanılabilir.

Topikal Klindamisin

Antiinflamatuvar ve bakteriyostatik etkinliğe sahiptir. Topikal klindamisin %1 jel, solüsyon ve losyon formu bulunmaktadır (44).

Topikal Tetrasiklin

Antiinflamatuvar ve bakteriyostatik etkili bir antibiyotik olan tetrasiklin, eritromisin ve klindamisine göre daha az etkili olduğu için çok tercih edilmemektedir (44, 55). Topikal tetrasiklinin %3 merhem ve sabun formu bulunmaktadır.

Topikal Nadifloksasin

Nadifloksasin hafif-orta şiddetli AV tedavisinde kullanılmak amacıyla 1993 yılında %1'lik krem şeklinde üretilmiştir. Yeni bir sentetik florokinolon olup, bakterisid etki gösteren antibakteriyel bir ilaçtır (59). Akne vulgaris patogenezinde rol oynayan *P. acnes* başta olmak üzere, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *MRSA* ve *P. aeruginosa*'ya karşı güçlü bakterisidal aktiviteye sahiptir (60, 61). Bu etkisi asidik ortamda daha da artmaktadır (62). Nadifloksasin ve diğer kinolonlar, bakteri hücresi içinde DNA replikasyonunda rol oynayan topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV olmak üzere iki enzime etki etmektedir. Bu nedenle, florokinolonların bakterisidal etkisinden topoizomeraz-kinolon-DNA kompleksinin geri dönüşümsüz bir şekle dönüşmesi ve topoizomerazın denatürasyonu ile çift sarmallı kırılmayı içeren iki basamaklı bir süreç sorumlu tutulmaktadır (63). Akne vulgaristeki etkinliği, *P. acnes* sayısında azalmaya yol açması dışında nötrofillerden serbest radikallerin üretimini inhibe etmesi ile de açıklanmaktadır (63-66). Serbest radikallerin, AV'de folikül epitelinin bütünlüğünde bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir. Linoleik asitin hem fagositozu önlediği hem de serbest radikal oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (65). Bu nedenle, komedondaki linoleik asit düzeyinin azalması AV'de inflamasyonu tetiklemektedir (12, 65). Nadifloksasinin O_2^- ve OH^- gibi bazı toksik serbest radikallerin oluşumunu önlediği, ancak kemotaksi ya da fagositozu inhibe etmediği gösterilmiştir (63-66).

Nadifloksasinin ayrıca, keratinositler ve periferik kan mononükleer hücreleri üzerinde immün düzenleyici etkisi vardır (67). İnflamatuvar akne de nadifloksasinin T hücre ve keratinosit aktivasyonunu inhibe ederek etki ettiği gösterilmiştir. Isı ile öldürülmüş *P. acnes* tarafından stimüle edilen periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-12 ve IFN- γ üretimi, aynı zamanda IFN- γ ve IL-1 β ile işlem görmüş keratinositlerden IL-1 α , IL-6, IL-8 ve GM-CSF gibi pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını da inhibe etmektedir.

Bütün bu bulgular nadifloksasinin AV'deki terapötik etkinliğinin, antimikrobiyal etkisinin yanısıra immünmodulator ve antiinflamatuvar özelliklerine de bağlı olduğunu göstermektedir (68, 69).

Eritromisin ve gentamisin gibi antibiyotiklerden in-vivo olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir (61). Eritromisin, tetrasiklin ve klindamisin dirençli suşlara çapraz direnç göstermemesi dikkat çekicidir (61, 62). Nadifloksasinin norfloksasin, enoksasin ve ofloksasin gibi diğer kinolonlarla da çapraz direnç göstermediği bilinmektedir (62). Spontan direnç gelişim riskinin düşük olması ve in-vitro direnç çalışmalarında *minimum inhibitör konsantrasyon* (MİK) değerindeki minimal artış nedeniyle AV tedavisinde avantajlı bir seçenek gibi görünmektedir (62).

Azaleik Asit

Azaleik asit, bir dikarboksilik asit türevidir olup, ilk olarak melazma benzeri hiperpigmentasyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır (37, 44). İnflamatuvar akne lezyonlarında %20'lik konsantrasyonda etkili ve güvenilir bir ilaçtır. Komedonal akne ve hafif şiddetli inflamatuvar akne de tek başına kullanılabilir (44).

Antibakteriyel, antiinflamatuvar ve hafif derecede komedolitik özelliği vardır. Aerobik ve *P. acnes* başta olmak üzere anaerob bakterilere karşı bakteriyostatik etki de gösterir. Nötrofillerin ürettiği süperoksit anyonları ve hidroksil radikallerini azaltarak antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir (37, 44). Foliküler infundibulum içerisindeki keratinositlerin terminal diferansiyasyonu aracılığıyla da komedonlar üzerine etki etmektedir (44, 70). Azaleik asit, melanin sentezini inhibe etme özelliği de taşıdığından, post-inflamatuvar hiperpigmentasyon gelişmiş koyu tenli AV'li hastalarda tercih edilmektedir (70).

2.8.2. Sistemik Tedavi

Sistemik tedavi seçenekleri oral antibiyotikler, izotretinoin ve hormonal tedavilerdir. Önerilen kullanım süresi ortalama 4-6 ay olup, tedaviye yanıt topikal tedavilere göre daha erken başlamaktadır (37, 71). Orta ve şiddetli AV olgularında, topikal tedavilere yanıt alınmadığında, hafif şiddetli AV'e eşlik eden depresif bir durum ya da dismorfofobi varlığında, skar oluşumu söz konusuysa ve topikal tedavinin daha az etkili olduğu sırt, omuz ve gövde tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi kullanımı gerekmektedir (37, 44).

Sistemik Antibiyotikler

Antibiyotikler, folikülde *P. acnes* kolonizasyonunu inhibe ederek antibakteriyel etki göstermektedir. İnflamatuvar mediyatörlerin salınımını önleyerek, antiinflamatuvar ve

immünmodulatuar etkinlik de gösterdikleri bilinmektedir (71). *Propionibacterium acnes* proliferasyonu üzerine etki edemeyecek kadar çok düşük in-vivo konsantrasyonlarda, lipaz üretimini inhibe ederek, sebumun pro-inflamatuar ve komedojenik olan serbest yağ asiti miktarını düşürdükleri gösterilmiştir (72). Ayrıca komedogenez üzerine indirek etkileri vardır. Lenfositlerde doz bağımlı mitozun inhibisyonu, fagositozun ve lökotaksisin inhibisyonu, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin inhibisyonu, IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerin salınımı ve reaktif oksijen türlerinin salınımının önlenmesi gibi antiinflamatuar ve immünmodulatuar etkilere de sahiptir (43, 44, 55).

Akne vulgaris tedavisinde, bugüne kadar hiçbir sistemik antibiyotiğin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (73). Etkinin ortaya çıkmasında 4-8 hafta gerektiği için bireysel olarak antibiyotik tedavisine yanıt değişkenlik göstermektedir (44, 53, 55). Altı hafta içinde yanıt alınamayan durumlarda tedavi değiştirilmelidir (37). Oral antibiyotikler, AV tedavisinde tek başına kullanılmamalı, direnç gelişimini önlemek için tedavinin başında topikal bir retinoidle ya da BPO ile kombine edilmelidir. Topikal benzer etkili bir antibiyotikle kombinasyonları önerilmemektedir. Aksi takdirde, topikal antibiyotikler tedavide ek katkı sağlamadığı gibi, bakteriyel direnç gelişimini de kolaylaştırmaktadır. Tedaviye yanıtız olgularda *P. acnes* direnci akla gelmelidir (37).

Akne Vulgariste Antibiyotik Direnci

Akne vulgaris tedavisinde *P. acnes* sayısı azaltılabilirse de eradikasyonu mümkün değildir. Sistemik antibiyotiklerin yaygın kullanımı derinin bakteriyel florasında antibiyotiklere karşı direnç gelişimine ve dolayısıyla tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır (44, 53, 55). Bunun nedenleri arasında kötü hasta uyumu, ilacın yanlış kullanımı, yetersiz etkisi ve diğer bakterilerin yol açtığı folikülit gelişimi sayılabilir. Sistemik antibiyotiklerden en fazla eritromisine karşı direnç gelişimi bildirilmiştir (53).

Son 25 yıl içinde, AV'de *P. acnes*'in antibiyotiklere karşı direnci belirgin olarak artmıştır. İngiltere'de 1989 yılında yapılan bir çalışmada oral eritromisin tedavisi alan hastaların %51'inde, topikal klindamisin kullananların %42'sinde deri yüzeyinden alınan kültürlerde eritromisine dirençli *Propionibacterium* suşları izole edilmiştir (74). Tedavi almayan grupta aynı oran %3 olarak bulunmuştur. Topikal klindamisin tedavisi almış olan hastalar arasında eritromisin dirençli *Propionibacterium* taşıyıcılığı %64 iken, eritromisin kullanım öyküsü olmayanlarda %20 oranında saptanmıştır. Tedaviye yanıtız ya da relaps izlenen AV'li hastalarda eritromisin dirençli *Propionibacterium* oranı %70 iken, yanıt veren olgularda %24 olarak bildirilmiştir. Bütün bu bulgular ışığında, oral eritromisin

ve/veya topikal klindamisin kullanımının dirençli suşlara neden olduğu ve tedavide başarısızlıklara yol açtığı görülmektedir (74).

Direnç gelişiminden pek çok neden sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, uzun süreli veya birden fazla kür halinde antibiyotik kullanımı ve eş zamanlı benzer topikal antibiyotik kullanımınıdır. Bu nedenle, hafif dereceli AV olgularında sistemik antibiyotik tedavisi verilmemelidir. Orta-şiddetli AV’de direnç gelişimini önlemek için sistemik antibiyotikler mümkünse topikal BPO ve tretinoin gibi tedavilerle kombine edilmeli, asla monoterapi tercih edilmemelidir. Tedavi süresi 6-12 hafta arasında olmalıdır. Tedaviye yanıt alınmasına rağmen tam iyileşme görülmediğinde, antibiyotik süresi ek bir ay daha uzatılabilir (44). Öte yandan, uzun süreli sistemik antibiyotik kullanımında, vajinal kandidiazis, diyare, alerjik deri döküntüleri ve gram negatif folikülit gibi yan etkiler görülebilir (71, 73). Günümüzde antibiyotik direnci nedeniyle nadir kullanılan antibiyotikleri tercih etmek, sık kullanılan antibiyotiklerin dozunu ve süresini azaltmak ve farklı tedavi modalitelerini kombine etmek gibi bazı stratejilerin üzerinde durulmaktadır (75). Sistemik antibiyotik seçiminde etkinlik, hasta uyumu, tolerabilite, bakteriyel direnç gelişimi ve ilacın maliyeti gibi pek çok faktör birlikte ele alınmalıdır.

Sistemik antibiyotik seçenekleri arasında tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, klindamisin ve trimetoprim-sülfametaksazol bulunmaktadır (37). Bunlar arasında tetrasiklin grubu antibiyotikler ve eritromisin her zaman ilk tercihler arasındadır (37, 76). Akne vulgaris tedavisinde kullanılan oral antibiyotikler ve günlük kullanım dozları Tablo 2.3’te verilmiştir.

Tablo 2.3. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik antibiyotikler ve dozları (77)

Oral antibiyotik	Erişkinlerdeki günlük toplam doz
Tetrasiklin	250-1000 mg
Doksisisiklin	100-200 mg
Minosiklin	100-200 mg
Eritromisin	500-1000 mg
Azitromisin	500 mg (haftada 3 kez)
Trimetoprim	200-300 mg
Trimetoprim/sülfometaksazol	160 mg /800 mg

Tetrasiklin

Akne vulgaris tedavisinde en sık kullanılan ve ilk tercih edilen sistemik antibiyotiktir (78-80). Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek antiinflamatuvar ve 30 S ribozomal subünite üzerindeki protein sentezi üzerinden bakteriyostatik etkinlik gösterir (76). Reaktif oksijen türlerinin ve kemotaktik faktörlerin üretiminde ve kompleman C3 komponentinin aktivasyonunda azalmaya neden olur. Bakteriyel lipaz oluşumunu ve sebunda serbest yağ asiti üretimini de inhibe eder (53, 76). Araşidonik asitin fosfolipaz A2 aracılı yıkımını azaltarak sebum sekresyonunu da azaltır (75, 78).

Alüminyum, kalsiyum ve magnezyum içeren anti-asitler ve süt ürünleri tetrasiklin emilimini azalttığı için aç karnına ve bol suyla alınması önerilmektedir (45). Oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığından beraber kullanımı önerilmemektedir. Diş ve kemik gibi mineralize dokularda depolandığı için gebelerde ve 12 yaş altı çocuklarda kullanımı kemik gelişimini inhibe etmesi ve dişlerde kalıcı renk değişikliği yapması nedeniyle kontrendikedir (75, 78).

Oral tetrasiklin kullanımı ile en sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, diyare ve dispepsidir. Ayrıca vulvovajinal kandidiazis, özofajit, fotosensitivite, psödötümör serebri, akneiform ve fiks ilaç erüpsiyonları, nadiren de Steven Johnson sendromu görülebilmektedir. Tetrasiklinlerle çapraz direnç en sık doksisisiklin ve daha az olarak da minosiklinle görülebilmektedir (75, 78).

Doksisisiklin

Tetrasiklin tedavisine yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda tercih edilen ikinci seçenek sistemik antibiyotiktir (53, 55, 75). Tetrasiklinin lipofilik derivesi olması nedeniyle pilosebace üniteye penetrasyonu daha kolaydır (45, 75).

Enterik kaplı kapsül formunda gastrointestinal yan etkileri daha nadirdir (75). Aç karnına alınmalıdır. Etki profili tetrasikline benzer olmakla beraber, daha fazla oranda doza bağımlı fototoksisteye neden olmaktadır. Bu nedenle yaz aylarında kullanılmamalıdır (75, 79).

Yapılan çalışmalarda, doksisisiklinin tetrasikline göre in-vitro antiinflamatuvar etkinliğinin daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (45, 53). Tetrasiklinlerden daha etkili olduğu ve daha hızlı etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, AV'de doksisisiklin tetrasiklinlere göre foliküler bakteri miktarını azaltmakta daha etkili olması nedeniyle daha fazla iyileşme sağlamaktadır (53, 78). Bakteri direnç gelişimi de tetrasiklinlere göre daha azdır (78).

Minosiklin

Minosiklin ikinci jenerasyon bir tetrasiklin türevi olup, inflamatuvar lezyonlar üzerinde tetrasiklin ve doksisisiklin kadar etkilidir. Tetrasiklinin en lipofilik türevi olması nedeniyle, pilosebase üniteye penetrasyonu diğerlerinden daha fazladır (45). Folikül içinde yüksek konsantrasyona ulaşır ve etkisi tetrasiklinden daha uzun sürer. Minosikline karşı *P. acnes* direnci, doksisisiklin ve tetrasikline göre daha az görülmektedir (75, 78).

Uzun dönem minosiklin tedavisi, diffüz mavimsi-gri kutanöz pigmentasyona, dişlerde renk değişikliğine ve pigmente osteoma kutise neden olmaktadır (45). Minosiklin nadiren skarlara ve güneş gören alanlara lokalize olan pigmentasyon, benign kranial hipertansiyon, hipersensitivite sendromu, otoimmün hepatit, serum hastalığı, vaskülit ve ilaçla indüklenen lupus tablosuna yol açmaktadır (45, 53). Bu nedenle minosiklin kullanımında, tedavi öncesi ve periyodik olarak anti-nükleer antikor (ANA) ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir. Ayrıca, minosiklin kan beyin bariyerine kolaylıkla geçmesi nedeniyle pseudo tümör serebri riskine neden olmaktadır. Minosiklin daha az lipofilik olan tetrasikline göre özellikle vertigo gibi farklı yan etkilere de sahiptir (45).

Direnç gelişimi tetrasikline oranla daha az bildirilmiştir (80). Öte yandan, ciddi yan etkileri nedeniyle tedavide ilk sıralarda yer almamaktadır.

Eritromisin

Eritromisin bakteri ribozomlarındaki 50 S'lik subünitesindeki 23 S'lik rRNA molekülüne bağlanarak protein sentezini inhibe eden antiinflamatuvar özelliğe sahip bir antibiyotiktir (80). *Propionibacterium acnes* sayısını azaltır ve lökosit kemotaksisini inhibe eder. Tetrasiklinler kadar etkili değildir ve *P. acnes* direnci daha fazla gelişmektedir (81). Öte yandan fotosensitiviteye yol açmaması ve gıdalarla beraber alınabilmesi açısından avantajlıdır. Gastrointestinal yan etkiler %30 oranında görülür. Bu yan etkiler, doza bağımlı, hafif düzeyde ve geçicidir. Oniki yaş altı çocuklarda ve gebelerde kullanılabilir (45).

Azitromisin

Azitromisin, eritromisinin 9-metil derivativesi olup mikoplazma, klamidya türleri gibi atipik intrasellüler patojenleri, gram pozitif ve negatif aerobik bakterileri ve *P. acnes* dahil anaerobik bakterileri inhibe etmektedir (75, 82). İnflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne lezyonlarına etkili olmakla beraber, klinik etkinliği tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklin ile benzerdir (83). Uzun yarılanma ömrü nedeniyle farmokokinetik özellikleri oldukça iyidir

(82). Eritromisine oranla kandan dokuya geçişi daha hızlı ve 10 kat daha fazladır. Ayrıca diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkileri daha azdır.

Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi, androjenlerin sebace bez ve foliküler keratinositler üzerine etkilerini azaltarak, androjenlerin uyardığı sebum üretimini baskılamakta, foliküler hiperkeratinizasyonu önlemekte ve androjen aracılı komedogenezi inhibe etmektedir. Doğum kontrolünün gerekli olduğu durumlarda, oral antibiyotik tedavilerine yanıtız olgularda ve izotretinoin kullanamayan şiddetli AV'li erişkin kadın hastalarda kullanılabilir (84, 85). Hiperandrojenizm bulguları olan kadın hastaların tedavisinde de akla gelmelidir. Şiddetli sebore, androjenetik alopesi, hirsutizm ve akne birlikteliğinde, geç başlayan aknede, ani başlayan şiddetli akne olgularında, antibiyotiklere dirençli olgularda, overyan ve adrenal hiperandrojenizmi olanlarda, ayrıca izotretinoin tedavisi sonrası kısa sürede relapsı olan kadınlarda altta yatan over, sürrenal ya da hipofiz-hipotalamus kökenli endokrin bir hastalık varlığı araştırılmalıdır (85).

Akne vulgarisli kadın hastalarda tedavide kullanılan hormon tedavileri aşağıda özetlenmiştir.

Siproteron Asetat

Progestojenik bir antiandrojen olup androjen reseptör blokörüdür. Akne tedavisinde sebum üretimi ve komedogenezi azaltarak etki etmektedir (86-88). Aynı zamanda serumda testosteron, gonadotropin ve androstenodion düzeylerini azaltır.

Flutamid

Antiandrojen etkinliği nedeniyle prostat hipertrofisi, prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde kullanılan bir ilaç olmakla beraber, AV tedavisinde de etkilidir (53). Ancak hepatik toksisite riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptiflerin AV'deki yararlı etkileri, androjen salgılanmasını overden doğrudan inhibe etmeleriyle oluşur (53). Bununla birlikte östrojen bileşeni, seks hormon bağlayıcı globulinin plazma seviyelerini artırır, bu da serbest testosteron ve diğer androjenlerin etkilerini azaltmaktadır (87).

Kombine oral kontraseptifler, kontrasepsiyon isteyen hafif şiddetli AV'i olan kadınlarda topikal tedaviye ek olarak, orta şiddetli AV'in sistemik tedavisinde ve şiddetli AV'de izotretinoin tedavisine alternatif olarak kullanılmaktadır (88).

Spironolakton

Hem androjen reseptör blokeri hem de 5 α -redüktaz inhibitörü potasyum tutucu bir diüretiktir (89). Sebum üretimini azaltır. 50-200 mg/gün dozda 3 ay süresince kullanımı önerilmektedir. Yüksek dozlarda, kardiyak veya renal fonksiyon bozukluklarına ve hiperkalemiye neden olabilir. Erkeklerde ve hamilelerde kullanımı kontrendikedir.

Oral Kortikosteroidler

Düşük doz glukokortikoidler adrenal androjen sentezini azaltır (90). Dehidroepiandrostenedion-sülfat yüksekliği ile ilişkili olan 11 veya 21 hidroksilaz eksikliğinde kullanılır. Akne alevlenmelerinde veya çok şiddetli inflamasyon durumlarında da birkaç hafta süre ile kullanılabilir.

İzotretinoin (13-cis Retinoik Asit)

İzotretinoin, A vitamini derivesi bir retinoiddir ve inflamatuvar akne tedavisinde uzun dönem remisyonu sağlayan günümüzdeki en etkili akne ilacıdır (91).

Akne vulgaris tedavisinde kullanım endikasyonları;

1. Nodülökistik AV
2. Tedaviye dirençli AV
3. Skar bırakma eğiliminde olan AV'dir (53, 55, 91).

Akne vulgaris tedavisinde %38-66 arasında kalıcı kür bildirilmiştir, bazı hastalarda ikinci kür gerekebilir (44, 92, 93). Azoulay ve arkadaşları, 2007 yılında yaptıkları çalışmada, ilk kez izotretinoin kullanan 17351 AV'li hastada relaps sıklığını araştırmıştır. Bu vaka kontrollü araştırmada; erkek cinsiyet, 16 yaş altında olmak, kentsel yaşam öyküsü ve 2450 mg'ın üzerinde ve 121 günden uzun süreli izotretinoin kullanımının istatistiksel olarak klinik relapsı arttırdığı bildirilmiştir (93). Aynı çalışmada, ortalama 20 yıllık takip süresince %41 oranında relaps görüldüğü ve %26 oranında ikinci bir kür izotretinoin tedavisi gereksinimi saptandığı rapor edilmiştir.

İzotretinoin AV patogenezinde rol oynayan 4 faktör üzerine de etkilidir. Sebum üretimi ve *P. acnes* proliferasyonunu inhibe eder. Antiinflamatuvar etkisi de vardır (44, 55). Normal epidermiste hücre proliferasyonunu uyarmakta, hiperproliferatif epitelde ise hücre çoğalmasını düzenlemektedir (94). Foliküler diskeratinizasyonu regüle ederek foliküler diferansiyasyonun terminal evresini baskılar. Moleküler düzeyde etkisini nükleer retinoid reseptörleri üzerinden gösterir. Sebase bez hücrelerinin proliferasyonunu önleyerek, sebase bez boyutunu küçültmekte, sebum salgısını azaltmakta ve 5 α -redüktaz enziminin aktivitesini inhibe etmektedir (95). Sonuç olarak, *P. acnes* üremesi ve LTB4 gibi pro-

inflatuar sitokin salınımı azalmaktadır. İzotretinoin, antiandrojen özelliğe de sahiptir (96).

İzotretinoinin, 0.5-2 mg/kg/gün dozda, 16-20 hafta boyunca kullanılır. Toplam günlük doz, ikiye bölünmüş olarak ve tok karnına alınır (45, 53, 55, 91). Uzun dönem remisyon için önerilen izotretinoin kümülatif dozu 120 mg/kg olmakla beraber yeterli yanıt alınmadığı durumlarda 150 mg/kg'a çıkılabilir (53). Bu dozun da üzerinde çıkılması, ek klinik fayda sağlamadığı için önerilmemektedir (45, 55). Tedavinin etkinliği ilaç kesildikten sonra da devam etmektedir. Ancak, daha sonra da topikal retinoidlerle idame tedavisi önerilmektedir (92).

İzotretinoin tedavisinin ilk ayında %6 oranında lezyonlarda alevlenme görülebilir (97). Bu nedenle, izotretinoine 0,5 mg/kg/gün dozdan başlanıp 4-6 hafta sonra kademeli doz artışı yapılabilir (44). Yan etkileri doza bağımlı olduğundan şiddetli yan etkilerin varlığında doz azaltılıp, tedavi süresi uzatılabilir.

İzotretinoin ile mukokutanöz, oftalmik, nörolojik, gastrointestinal, iskelet sistemine ait ve teratojenik yan etkiler görülebilir (44, 55). Mukokutanöz yan etkiler en sıktır, doza bağımlıdır ve tedavi sonlandırılınca iyileşir. Keylit, konjuktivit, gece körlüğü, deri kuruluğu, geçici akne alevlenmesi, ekzema, deri frajilitesi, *S. aureus* ile sekonder enfeksiyon, fotosensitivite, saç dökülmesinde artış, artralji, baş ağrısı, depresyon, psödötümör serebri, akne fulminans, hepatit ve pankreatit görülebilmektedir (44, 55, 98-101). Ayrıca, izotretinoin kullanımına bağlı hiperkolesterolemi, trombositoz, lökopeni, transaminazlarda yükselme, hiperürisemi ve hiperkalsemi gibi bazı sistemik yan etkiler de görülebilir.

İzotretinoin tedavisi alan hastalara alkol almamaları, güneş koruyucu kullanmaları ve kadın hastalara tedaviden 1 ay öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 5 hafta sonrasına kadar kontrasepsiyon uygulamaları önerilmelidir (44, 102).

2.9. Akne Vulgariste Mikrobiyolojik İncelemeler ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Değerleri

Günümüzde antibiyotik duyarlılık testlerinde ABD'de CLSI (Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü), Avrupa ülkelerinde ise Avrupa Komitesi (EUCAST) standartları kullanılmaktadır.

Anaerobik bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarını gösteren agar dilüsyon metodu CLSI standartları tarafından belirlenmiştir. Bu yöntemle *minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri*, bakteri üremesini inhibe eden en düşük antibiyotik

konsantrasyonu olarak tanımlanır (103). Bu yöntemde, her birinin içinde ayrı bir konsantrasyonda antimikrobiyal ajan içeren agar plak serileri, yaklaşık 36 kadar ayrı izolat ile inoküle edilir. Anaerobik ortamda 35C°'de 48 saat kadar inkübasyonun ardından değerlendirme yapılır. Her bir bakteri için, her bir antibiyotiğe göre MİK değerleri CLSI'nın belirlediği kriterlere göre “duyarlı”, “orta duyarlı” ya da “dirençli” olmak üzere sınıflandırılır (103).

Eritromisin ve nadifloksasin için “MİK değerleri”, *S. epidermidis* için 24 saat sonra ve *P. acnes* için 48 saat sonra agar dilüsyon plaklarındaki bakteriyel üremenin olmadığı en düşük antimikrobiyal konsantrasyonu olarak belirlenmektedir (103). Sonuçlar yorumlanırken özellikle duyarlılık sınırları standardize edilmemiş bakteri ve antibiyotikler için MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri belirlenmelidir. MİK₅₀ değeri tüm izolatların %50'sini inhibe eden MİK değeri, MİK₉₀ ise tüm izolatların %90'ını inhibe eden MİK değeridir.

Eritromisinin *S. epidermidis* için MİK değerleri CLSI'da, *P. acnes* için MİK değerleri ise EUCAST rehberlerinde tanımlanmıştır (104, 105). Antibiyotik duyarlılık testinde Avrupa Komitesi Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Birliği ve Fransa, Almanya, Hollanda, Norveç, İsveç ve İngiltere gibi ülkelerdeki Avrupa ulusal MİK duyarlılık sınırları komiteleri tarafınca EUCAST rehberleri oluşturulmuştur. Antibiyotik direnç ölçümünün en duyarlı yöntemi olan klinik ve epidemiyolojik duyarlılık sınırlarını belirleyen EUCAST kriterleri daha ileri direnç gelişimini önlemeyi de amaçlamaktadır.

2.9.1. Antibiyotik Duyarlılık Sınırları

Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü standartlarına göre, eritromisinin *S. epidermidis* için MİK değeri $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ise *dirençli*, $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ise *duyarlı* kabul edilmiştir (104). Öte yandan, CLSI standartlarında, *P. acnes* için eritromisin MİK duyarlılık sınırları belirlenmemiştir (105). Antibiyotik duyarlılık testinde Avrupa Komitesi (EUCAST) rehberleri referans alındığında eritromisinin *P. acnes* için MİK değeri $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ olması dirençli olarak kabul edilmektedir (106, 107). Yeni bir ilaç olan nadifloksasinin MİK duyarlılık sınırları hiçbir bakteri için henüz standardize edilmemiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne, Mayıs-Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran ve GADÖ kullanılarak hafif-orta şiddetli AV tanısı alan 100 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Toplam inflamatuvar lezyon (papül ve püstül) ve TIOL (açık ve kapalı komedon) sayısının ≥ 15 olması
2. Son 6 aydır sistemik retinoid, son 3 aydır kombine oral kontraseptif, son 1 aydır sistemik antibiyotik veya steroid ve son 3 haftadır herhangi bir topikal akne preparatı kullanmamış olmak

Çalışma dışı kalma kriterleri:

1. Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
2. Kronik hastalık (aktif enfeksiyon, diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı ve malignite gibi) öyküsü
3. Hirsutizm, adet düzensizliği
4. Alkol ve ilaç bağımlılığı
5. Çalışmada kullanılan topikal tedavilere karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalar ve çalışma süresince yüzüne eş zamanlı başka topikal tedavi kullanma zorunluluğu olanlar (enfekte ekzema, folikülit, tinea fasiyale vb. hastalıkların tedavisi için)

“Akne vulgaris tedavisinde topikal %1'lik nadifloksasin ile topikal %4'lük eritromisin'in etkinlik ve güvenilirlik karşılaştırması” başlıklı bu çalışma projesi için 11-06-2009 tarihinde Başkent Üniversitesi, Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (Proje no: KA08/227).

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara; hastalıkları, tedavinin niteliği, süresi ve olası yan etkiler konusunda bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmamız ileriye dönük, randomize ve tek merkezli olarak planlandı. Blok randomizasyon yöntemi ile olgular iki gruba ayrıldı. Grup I (n=50); 12 hafta boyunca, tüm yüze topikal %1'lik nadifloksasin (Nadixa krem®) günde 2 kez (sabah-akşam) ve %0.05'lik tretinoin (Tretin krem®) haftada 2 kez, gece-yatmadan önce kullandı. Grup II

(n=50); ise 12 hafta boyunca tüm yüze topikal %4'lük eritromisin (Aknilox jel®) günde 2 kez (sabah-akşam) ve %0.05'lik tretinoin (Tretin krem®) haftada 2 kez, gece-yatmadan önce kullandı.

Her iki gruptaki hastalara hijyen standartı sağlamak amacıyla günde iki kez (sabah-akşam) olmak üzere aynı yüz yıkama jeli, nemlendirici krem ve güneş koruyucu krem reçete edildi. Hastalara yüzlerini yıkadıktan sonra, nemlendirici krem uygulamaları ve en az yarım saat sonra da kendilerine önerilen antibiyotikli kremi (nadifloksasin ya da eritromisin) tüm yüzlerine sürmeleri söylendi. Ayrıca, dışarı çıkmadan 30 dk önce yüzlerine güneş koruyucu krem sürmeleri istendi. Tedavide kullanılan ilaçların eş zamanlı kullanılmaması tembihlendi.

Hastaların AV süreleri, varsa daha önce akne tedavisinde kullandıkları ilaçlar (kullanılan tedaviden sonra geçen zaman (ay), tedavi süresi (hafta) ve tedaviye yanıt) hasta takip formuna (Bkz. EK) kaydedildi.

On iki haftalık tedavi süresince hastalar, her iki haftada bir kontrole çağrıldı. Tüm muayene ve kontroller aynı araştırmacı tarafından ve aynı aydınlatmalı ortamda yapıldı. Hastaların klinik şiddet değerlendirmesi lezyon sayımı ve GADÖ skorlaması olmak üzere iki farklı yöntemle yapıldı. Tedavi boyunca görülen yan etkiler kaydedildi. Tedaviye cevap, hem klinisyen hem de hasta tarafından ayrı ayrı değerlendirildi.

3.2.1. Klinik Değerlendirme

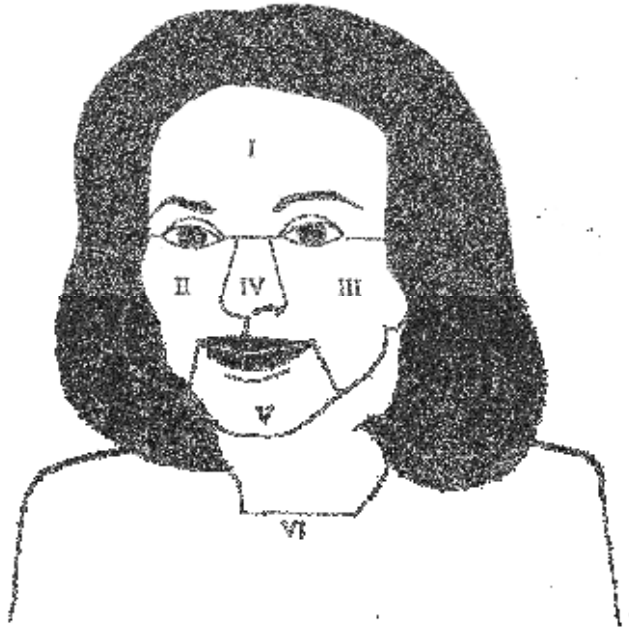
Lezyon Sayımı

Her klinik muayenede, yüzdeki açık komedon, kapalı komedon, papül ve püstüller tek tek sayılarak ve lokalizasyon belirtilerek hasta takip formuna (Bkz. EK) kaydedildi. Ayrıca, TİOL ve TİL sayıları hesaplandı. Lezyon sayımına burun bölgesindeki açık-kapalı komedonlar dahil edilmedi. Her kontrolde standart bir şekilde önden, sağ ve sol yan profilden hasta fotoğrafları çekildi.

Global Akne Derecelendirme Ölçeği Skorlaması

Akne şiddeti GADÖ kullanılarak 0, 2, 6 ve 12. haftalarda belirlendi (Şekil 2.3). Global akne derecelendirme skoru 1-18 arası *hafif*, 19-30 arası *orta* olmak üzere akne şiddeti skorlandı (35) (Şekil 3.1).

Lokalizasyon	Faktör x Lezyon şiddeti (0-4) = Lokal skor		
I-Alın	2		
II-Sağ yanak	2		
III-Sol yanak	2		
IV-Burun	1	Lezyon şiddet skoru	Toplam skor
V-Çene	1	Lezyon yok: 0 puan	Hafif:1-18
VI-Göğüs ve üst sırt	3	Komedon: 1 puan	Orta: 19-30
		Papül: 2 puan	Şiddetli: 31-38
		Püstül: 3 puan	Çok şiddetli: >38
		Nodül:4 puan	



Şekil 3.1. Global akne derecelendirme ölçeği (35).

Hastaların Tedaviye Yanıtı Değerlendirmesi

Her kontrolde hastanın tedavi ile ilgili genel değerlendirmesi hasta takip formuna kaydedildi. Hastalara “*Tedaviye başlandıktan beri hastalığınızdaki değişimi nasıl değerlendiriyorsunuz?*” sorusu soruldu. 1- Kötüleşme var, 2- Değişim yok (\leq %25 düzelme), 3- Düzelme iyi (%25-75), 4- Düzelme çok iyi ($>$ %75) kategorilerinden birine uygun olarak cevap vermeleri istendi.

Klinisyenin Tedaviye Yanıtı Değerlendirmesi

Klinisyen her iki gruptaki hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirdi. Hastaların tedavi öncesine göre değişimleri 1- Kötüleşme var, 2- Değişim yok (\leq %25 düzelme), 3-

Düzelme iyi (%25-75), 4- Düzelme çok iyi (>%75) olmak üzere 4 farklı kategoride değerlendirildi.

Üçüncü ayın sonundaki klinik değerlendirmede, tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi kesilerek, sistemik antibiyotik ya da oral izotretinoin tedavisine geçildi.

Yan Etkilerin Değerlendirmesi

Çalışmanın 2, 6 ve 12. haftalarında yan etkiler; eritem, kuruluk, deskuamasyon, yanma, hissi, kaşıntı, sıcaklık hissi, kontakt dermatit, ürtiker, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon olmak üzere değerlendirildi (Bkz. EK).

3.2.2. Mikrobiyolojik İnceleme ve MİK Çalışması

Tedavi başlangıcında (0. hafta) ve sonunda (12. hafta) hastaların alın, yanak, çene ya da burun gibi yüzünün daha önceden belirlenmiş sabit ve tek bir bölgesindeki deri yüzeyinden sürüntü alınarak bakteriyolojik kültürler yapıldı. Mikrobiyolojik örnekleme tedavi öncesi püstüler ya da papüler lezyonlardan, tedavi sonunda ise inflamatuvar lezyonu olmayan hastaların açık ya da kapalı komedonal lezyonlarından pamuklu eküvyon çubuğu ile alındı. İşlem öncesinde hastaların yüzü steril serum fizyolojik ile silindi, eküvyon çubuğu serum fizyolojik ile ıslatıldı ve her hastadan iki sürüntü alındı. Anaerobik transport besiyeri (Oxoid, İngiltere) içerisinde tüm örnekler Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bağlıca kampüsündeki Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na en geç 4 saat içerisinde ulaştırıldı. Laboratuvara gelen örneklerden iki adet koyun kanlı Schaedler [Becton Dickinson (BD), ABD] agara ve 1 adet kanlı agara (BD, ABD) ekimler yapıldı. *Staphylococcus epidermidis* için kanlı agara ekilen kültürler 37 °C'de 24 saat süreyle etüvde inkübasyona alındı. *Propionibacterium acnes* için ise Schaedler besiyerinde 37 °C'de 48 saat kadar anaerobik kavanoz içerisinde inkübe edilerek bakteriyel üremenin varlığı incelendi ve aerop koşullarda inkübe edilen diğer plak ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

Üreyen *stafilokok* kolonilerinden koagulaz testi ve diğer rutin tiplendirme yöntemleri ile *S. epidermidis* olduğu belirlenenler çalışmaya dahil edildi. *Propionibacterium acnes* için ise rutin anaerobik testler ve Api20A kiti (BioMerieux, Fransa) ile tiplendirme yapıldı. Üreyen bakteriler duyarlılık testleri yapılana kadar Skimmilk besiyerine (Oxoid, İngiltre) alınarak *S. epidermidis* -20 °C'de, *P. acnes* ise -80 °C'de saklandı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonunda, her iki tedavi grubunda *P. acnes* ve *S. epidermidis* üremeleri karşılaştırıldı.

Tedavi sonunda (12. hafta), MİK değeri çalışması için, dondurulmuş besiyerleri dışarı çıkarılıp 15 dakika kadar bekletilerek, çözüldü. İçinden 10 µl alınan örnekler yeniden

pasajlandı ve taze suşlar elde edildi. Taze pasajlanan *P. acnes* suşlarından eküvyonlu çubukla örnek alınarak 2 ml Brucella Broth'a (BD, ABD), *S. epidermidis* suşları ise 2 ml Mueller-Hinton Broth'a (BD, ABD) alınarak bulanıklık ayarları spektrofotometre (BD, PhoenixSpec) yardımıyla McFarland 0,5 olacak şekilde ayarlandı.

Eritromisin ve nadifloksasin duyarlılıklarının incelenmesinde; *S. epidermidis* için katyon ayarlı Mueller-Hinton besiyerinde, standart agar dilüsyon yöntemi kullanılarak MİK değerleri elde edildi (104). Yine aynı antibiyotiklerin *P. acnes* için duyarlılıkları ise, vitamin K ve hemin ilaveli, lize edilmiş koyun kanlı Brusella agar besiyerinde, anaerobik bakteriler için oluşturulmuş CLSI'nın önerdiği agar dilüsyon yöntemi kullanılarak çalışıldı (105).

Eritromisin (AppliChem) ve Nadifloksasin (Adeka) saf toz halinde üretici firmalardan temin edildi. Nadifloksasinin dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde, eritromisinin ise etanol içerisinde hazırlanan stok solüsyonları -80 °C'de saklandı. Bakteriyel üremenin ve agar dilüsyon sonuçlarının değerlendirilmesinde standardize edilmiş olan referans suşları olan *P. acnes* ATCC 11827 ve *S. epidermidis* ATCC 12228 kullanıldı. Antibiyotiksiz Mueller-Hinton ya da Brucella agar içeren petrilere bakteri süspansiyonları ekildi ve üreme kontrol plakları olarak kullanıldı.

3.2.3. Antibiyotik Duyarlılık Testi

Eritromisin ve nadifloksasin için "MİK değerleri", *S. epidermidis* için 24 saat sonra ve *P. acnes* için 48 saat sonra agar dilüsyon plaklarındaki bakteriyel üremenin olmadığı en düşük antimikrobiyal konsantrasyon olarak belirlendi.

Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü standartlarına göre, eritromisinin *S. epidermidis* için MİK değeri $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ise *duyarlı*, $0.5 <$ ve $< 8 \mu\text{g/ml}$ ise *orta duyarlı*, $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ise *dirençli* olarak kabul edildi (104). Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü standartlarında, *P. acnes* için eritromisin MİK duyarlılık sınırları belirlenmemiştir (105). Antibiyotik duyarlılık testinde Avrupa Komitesi (EUCAST) rehberleri referans alındığında eritromisinin *P. acnes* için MİK değeri $< 0.5 \mu\text{g/ml}$ olması *duyarlı*, $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ olması ise *dirençli* olarak kabul edildi (106, 107). Yeni bir ilaç olan nadifloksasinin MİK duyarlılık sınırları hiçbir bakteri için henüz standardize edilmemiştir. Literatürde topikal %1'lik nadifloksasin ve %2'lik eritromisin tedavilerinin kutanöz mikrofloradaki direnç oranlarını araştıran Bojar ve arkadaşları'nın çalışmalarındaki nadifloksasinin *S. epidermidis* ve *P. acnes* için duyarlılık sınırları bizim çalışmamızda referans olarak alınarak; MİK değeri $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ olması dirençli olarak kabul edildi (108).

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 11,5 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ölçümle elde edilmiş verilerde normal dağılıma uymayan değişkenler *Mann-Whitney U testi* ile değerlendirilirken, nominal olan değişkenler *ki-kare testi* ile değerlendirildi.

Ölçümle elde edilmiş değişkenlerin grup içi (her grup için zamanlar arası fark) karşılaştırmasında *Friedman iki-yönlü varyans analizi* kullanıldı (109). Nominal değişkenlerin grup içi karşılaştırılmasında (her grup için zamanlar arası fark) ise *Mc-Nemar testi* uygulandı. Sonuçların anlamlılığı %95 güven aralığında incelenip, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya, hafif-orta şiddetli AV tanısı alan toplam 100 hasta alındı. Hastaların yaşları 16-30 arasında değişmekteydi ve 73'ü (%73) kadın, 27'si (%27) erkekti.

Grup I'deki hastaların ortalama yaşı 22.94 ± 4.43 , Grup II'deki hastaların ise 22.26 ± 4.54 idi. Grup I'deki hastaların 38'i (%76) kadın, 12'si erkek (%24) iken Grup II'de 35'i (%70) kadın, 15'i (%30) erkekti. Her iki grup arasında ortalama yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.424$ ve $p=0.499$) (Tablo 4.1).

Grup I'deki hastaların ortalama akne süresi 66.48 ± 42.76 ay, Grup II'de ise 66.02 ± 47.77 ay idi ($p=0.813$). Grup I'deki hastaların %18'inde (n=9) hafif şiddetli, %82'sinde (n=41) orta şiddetli AV, Grup II'de ise hastaların %16'sında (n=8) hafif şiddetli, %84'ünde (n=42) orta şiddetli AV mevcuttu ($p=0.790$). Grup I'deki hastaların ortalama GADÖ skoru 22.60 ± 3.93 iken Grup II'de 23.20 ± 4.57 idi ($p=0.445$). Her iki grup arasında akne süresi, akne şiddeti ve GADÖ skoru açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların demografik özellikleri

		Grup I (Nadifloksasin) n=50 (%)	Grup II (Eritromisin) n=50 (%)	<i>p</i>
Yaş (yıl, ort±SS)		22.94 ± 4.43	22.26 ± 4.54	0.424
Cinsiyet	Kadın	38 (%76)	35 (%70)	0.499
	Erkek	12 (%24)	15 (%30)	
Akne süresi (ay, ort±SS)		66.48 ± 42.76	66.02 ± 47.77	0.813
Akne şiddeti	Hafif	9 (%18)	8 (%16)	0.790
	Orta	41 (%82)	42 (%84)	
GADÖ skoru (ort±SS)		22.60 ± 3.93	23.20 ± 4.57	0.445

GADÖ: Global akne derecelendirme ölçeği
ort±SS: Ortalama± Standart sapma

Hastaların daha önce kullandıkları akne tedavileri incelendiğinde, Grup I'de en sık kullanılan topikal tedavi BPO ve sistemik tedavi doksisiklini. Grup II'de ise en sık kullanılan topikal tedavi klindamisin ve izotretinoin+eritromisin kombinasyonu iken, sistemik tedavi doksisiklini (Tablo 4.2).

Her iki gruptaki hastaların daha önce kullandıkları topikal ve sistemik tedavilere başlanma zamanları, kullanım süreleri ve başarı oranları karşılaştırılması Tablo 4.2.'de verilmiştir. Çalışma öncesinde topikal ve sistemik tedavileri kullanmaya başlama zamanları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Topikal BPO+eritromisin kombinasyonu ve topikal izotretinoin+eritromisin kombinasyonu kullanımının Grup I'de Grup II'ye oranla anlamlı oranda daha uzun süreli olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.01$ ve $p=0.031$).



Tablo 4.2. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların daha önce kullandıkları topikal ve sistemik akne tedavileri

TOPIKAL TEDAVİ	Grup I (Nadifloksasin) (n=50)					Grup II (Eritromisin) (n=50)				
	Hasta Sayısı (n)	Önceki Tedaviden Sonra Geçen Zaman (ay) [ort.±SS, ortanca (min.-maks.)]	Tedavi Süresi (hafta) [ort.±SS, ortanca (min.-maks.)]	Fayda		Hasta Sayısı (n)	Önceki Tedaviden Sonra Geçen Zaman (ay) [ort.±SS, ortanca (min.-maks.)]	Tedavi Süresi (hafta) [ort.±SS, ortanca (min.-maks.)]	Fayda	
				Var n (%)	Yok n (%)				Var n (%)	Yok n (%)
BPO	4	19.50±13.30, 18 (6-36)	5.50±4.43, 4 (2-12)	3 (%75)	1 (%25)	8	35.62±32.95, 30 (3-108)	6.62±3.42, 8 (1-12)	1 (%12.5)	7 (%87.5)
BPO + Eritromisin	21	53.33±42.23, 60 (5-120)	14.61±15.08, 8 (2-48)	6 (%28.6)	15 (%71.4)	12	45.00±40.00, 30 (12-120)	4.66±2.64, 4 (1-8)	3 (%25)	9 (%75)
Tetrasiklin	5	21.60±15.64, 12 (12-48)	5.60±2.19, 4 (4-8)	0	5 (%100)	5	19.20±10.73, 12 (12-36)	9.00±6.85, 8 (1-16)	0	5 (%100)
Eritromisin	13	31.84±21.82, 24 (12-84)	6.61±3.94, 4 (2-16)	5 (%38.5)	8 (%61.5)	3	32.00±24.97, 24 (12-60)	4.66±3.05, 4 (2-8)	1 (%33.3)	2 (%66.7)
Klindamisin	11	58.36±41.05, 48 (6-120)	20.45±41.30, 8 (2-144)	3 (%27.3)	8 (%72.7)	14	65.14±40.13, 48 (12-120)	6.35±4.98, 4 (1-20)	2 (%14.3)	12 (%85.7)
Adapalen	5	31.80±22.40, 24 (3-60)	14.80±18.84, 6 (4-48)	3 (%60)	2 (%40)	2	36.00±16.97, 36 (24-48)	6.00±2.82, 6 (4-8)	1 (%50)	1 (%50)
Tretinoin	3	18.00±10.39, 24 (6-24)	8.00±4.00, 8 (4-12)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	4	17.00±8.24, 18 (8-24)	6.75±4.11, 6 (3-12)	4 (%100)	0
İzotretinoin + Eritromisin	14	27.28±31.74, 12 (4-120)	6.71±2.43, 8 (4-12)	7 (%50)	7 (%50)	14	23.14±17.10, 24 (6-72)	4.78±2.77, 4 (1-12)	8 (%61.5)	5 (%38.5)
Azaleik asit	2	54.00±8.48, 54 (48-60)	6.00±2.82, 6 (4-8)	0	(2%100)	2	46.00±53.74, 46 (8-84)	10.00±8.48, 10 (4-16)	1 (%50)	1 (%50)
SİSTEMİK TEDAVİ										
Doksisiklin	8	45.00±23.78, 48 (12-72)	12.25±5.89, 12 (2-20)	4 (%50)	4 (%50)	8	25.50±28.99, 12 (12-96)	4.37±4.30, 2 (1-12)	2 (%25)	6 (%75)
Tetrasiklin	7	38.57±37.92, 36 (6-120)	7.85±8.00, 4 (2-24)	4 (%57.1)	3 (%42.9)	3	60.00±43.26, 72 (12-96)	5.33±2.20, 4 (4-8)	2 (%66.7)	1 (%33.3)
Azitromisin	0	-	-	-	-	1	24.00±0.0, 24 (24-24)	1.00±0.0, 1 (1-1)	0	1 (%100)
İzotretinoin	5	26.40±13.14, 24 (12-48)	17.60±6.69, 16 (8-24)	5 (%100)	0 (%0)	2	18.00±8.48, 18 (12-24)	20.00±0.0, 20 (20-20)	(%100)	0

4.1. Klinik İnceleme Sonuçları

4.1.1. Yüzdeki Açık Komedon, Kapalı Komedon ve TİOL Sayısı

Grup I'de ve Grup II'de 12 haftalık tedavi sonunda tedavi öncesine göre ortalama açık komedon, kapalı komedon ve TİOL sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.3). Tedavi sonunda, yüzdeki açık ve kapalı komedon sayısında Grup I'de sırasıyla %80 ve %77, Grup II'de ise sırasıyla %78 ve %83 oranlarında azalma olduğu görüldü. Yüzdeki TİOL sayılarındaki azalma Grup I'de %79, Grup II'de ise %80 idi. İki grup, ardışık haftalar süresince ve tedavi sonunda karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Grupların kendi içinde ardışık haftalar süresince karşılaştırılmasında (0-2 hf, 2-4 hf, 4-6 hf, 6-8 hf, 8-10 hf, 10-12 hf), Grup I ve Grup II'deki olgularda, sadece 0-2. haftalar arasında yüzdeki açık komedon, kapalı komedon ve TİOL sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı. Nadifloksasin ve eritromisin tedavilerinin inflamatuvar olmayan lezyonlar üzerinde en belirgin etkilerinin ilk 2 haftada ortaya çıktığı görüldü.

Tablo 4.3. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların yüzündeki açık komedon, kapalı komedon ve toplam inflamatuvar olmayan lezyon sayılarının tedavi boyunca gösterdiği değişiklikler

	Grup I (Nadifloksasin) (n=50) ort.±SS, ortanca (min.-maks.)	Grup II (Eritromisin) (n=50) ort.±SS, ortanca (min.-maks.)	<i>p</i>
AÇIK KOMEDON			
0. hf	41.08±35.74, 30.50 (0-179)	34.14±34.51, 24.50 (2-195)	0.104
2. hf	25.40±25.77, 17.50 (0-131)	20.44±17.94, 15.50 (0-77)	0.373
4. hf	17.06±18.38, 11.00 (0-104)	16.56±20.12, 12.50 (0-119)	0.567
6. hf	12.98±15.70, 7.50 (0-82)	14.12±17.05, 9.00 (0-92)	0.617
8. hf	10.72±14.09, 5.00 (0-74)	11.88±15.43, 7.00 (0-86)	0.512
10. hf	9.70±13.09, 5.00 (0-67)	9.66±13.27, 6.00 (0-75)	0.641
12. hf	8.20±12.20, 3.00 (0-53)	7.48±11.16, 4.00 (0-64)	0.554
<i>p</i>	0.000*	0.000*	
KAPALI KOMEDON			
0. hf	50.40±33.13, 43.50 (4-188)	47.38±28.08, 42.50 (6-117)	0.791
2. hf	34.42±32.71, 25.00 (2-214)	27.86±17.83, 22.00 (2-84)	0.490
4. hf	26.64±25.88, 19.00 (0-167)	19.80±13.34, 16.00 (1-64)	0.196
6. hf	21.42±23.28, 15.00 (0-151)	16.64±12.79, 12.50 (3-56)	0.452
8. hf	16.98±18.16, 13.00 (0-115)	12.34±9.58, 9.50 (1-49)	0.324
10. hf	13.46±16.24, 10.00 (1-107)	9.98±9.09, 7.00 (0-52)	0.339
12. hf	11.14±14.39, 6.00 (0-88)	8.04±8.02, 5.00 (0-39)	0.457
<i>p</i>	0.000*	0.000*	
TOPLAM İNFLAMATUAR OLMAYAN LEZYON			
0. hf	90.58±58.23, 76.50 (13-266)	81.40±49.82, 72.00 (11-246)	0.528
2. hf	59.88±50.60, 43.00 (6-278)	47.68±29.95, 43.00 (3-134)	0.416
4. hf	43.34±38.31, 30.50 (2-233)	36.32±27.72, 30.50 (4-140)	0.396
6. hf	35.14±34.89, 23.00 (0-205)	30.96±25.48, 23.00 (3-120)	0.809
8. hf	27.48±27.30, 20.00 (0-155)	24.18±19.56, 17.50 (2-100)	0.769
10. hf	22.86±24.88, 14.00 (1-140)	19.62±17.08, 15.50 (1-86)	0.868
12. hf	19.00±23.86, 11.50 (1-141)	15.58±14.82, 10.00 (0-74)	0.929
<i>p</i>	0.000*	0.000*	

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

ort.: ortalama

SS: Standart Sapma

min.-maks.: minimum-maksimum

4.1.2. Yüzdeki Papül, Püstül ve TİL Sayısı

Grup I ve Grup II'de 12 haftalık tedavi sonunda tedavi öncesine göre ortalama papül, püstül ve TİL sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.4). Tedavi sonunda yüzdeki papül ve püstül sayısında Grup I'de sırasıyla %59 ve %74, Grup II'de ise sırasıyla %57 ve %82 oranlarında azalma vardı. Yüzdeki TİL sayısındaki azalmanın Grup I'de %59, Grup II'de %66 olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 4.4). İki grup ardışık haftalar süresince ve tedavi sonunda karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Grupların kendi içinde ardışık haftalar süresince karşılaştırılmasında (0-2 hf, 2-4 hf, 4-6 hf, 6-8 hf, 8-10 hf, 10-12 hf) Grup I ve Grup II'de sadece 0-2. hafta arasında yüzdeki papül sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı.

Grup I'de yüzdeki püstül sayısında azalma ardışık haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup II'de ise yüzdeki püstül sayısında sadece 0-2. haftalar arasında anlamlı azalma görülürken ($p<0.05$), diğer ardışık haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Nadifloksasin tedavisinin püstüler lezyonlar üzerinde tedavinin 4. haftasında ve eritromisin tedavisine oranla daha geç etki ettiği görüldü.

Her iki grupta da yüzdeki TİL sayısının ardışık haftalar arasındaki değişiminde, 0-2. haftalar arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların yüzündeki papül, püstül ve toplam inflamatuvar lezyon sayılarının tedavi boyunca gösterdiği değişiklikler

	Grup I (Nadifloksasin) (n=50) ort.±SS, ortanca (min.-maks.)	Grup II (Eritromisin) (n=50) ort.±SS, ortanca (min.-maks.)	<i>p</i>
PAPÜL			
0. hf	4.44±2.82, 4.00 (0-14)	5.06±3.46, 4.50 (0-13)	0.401
2. hf	2.32±1.91, 2.00 (0-8)	3.10±2.73, 3.00 (0-12)	0.234
4. hf	1.88±1.66, 1.50 (0-8)	2.32±2.33, 2.00 (0-12)	0.494
6. hf	1.86±1.89, 1.00 (0-9)	2.02±2.18, 2.00 (0-12)	0.667
8. hf	2.36±2.55, 2.00 (0-13)	2.02±2.64, 1.00 (0-16)	0.314
10. hf	2.44±2.65, 2.00 (0-13)	2.12±2.32, 2.00 (0-14)	0.704
12. hf	2.18±2.63, 1.00 (0-12)	2.16±2.52, 1.00 (0-15)	0.672
<i>p</i>	0.000*	0.000*	
PÜSTÜL			
0. hf	2.40±2.69, 2.00 (0-15)	2.84±3.34, 2.00 (0-16)	0.590
2. hf	1.26±1.57, 1.00 (0-6)	1.58±2.03, 1.00 (0-7)	0.645
4. hf	1.12±1.36, 1.00 (0-5)	1.46±1.83, 1.00 (0-9)	0.400
6. hf	1.04±1.56, 1.00 (0-9)	1.26±1.48, 1.00 (0-7)	0.339
8. hf	0.82±1.24, 0.00 (0-7)	1.00±1.42, 0.00 (0-6)	0.740
10. hf	0.84±1.40, 0.00 (0-7)	0.76±1.13, 0.00 (0-4)	0.907
12. hf	0.62±1.33, 0.00 (0-7)	0.50±0.88, 0.00 (0-4)	0.902
<i>p</i>	0.000*	0.000*	
TOPLAM İNFLAMATUAR LEZYON			
0. hf	6.84±4.13, 6.00 (1-22)	7.92±5.23, 7.00 (0-23)	0.372
2. hf	3.56±2.99, 3.00 (0-12)	4.66±3.93, 4.00 (0-17)	0.213
4. hf	3.00±2.50, 2.00 (0-12)	3.78±3.32, 3.00 (0-15)	0.272
6. hf	2.90±2.82, 2.00 (0-13)	3.28±2.96, 3.00 (0-15)	0.420
8. hf	3.18±3.12, 3.00 (0-15)	3.02±3.15, 2.00 (0-16)	0.603
10. hf	3.26±3.59, 2.00 (0-17)	2.88±2.90, 2.00 (0-15)	0.785
12. hf	2.80±3.35, 1.00 (0-14)	2.66±2.81, 2.00 (0-16)	0.567
<i>p</i>	0.000*	0.000*	

**p*<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

ort.: ortalama

SS: Standart Sapma

min.-maks.: minimum-maksimum

4.1.3. GADÖ Skoru Sonuçları

Grup I ve Grup II'de 12 haftalık tedavi sonunda GADÖ kullanılarak yapılan akne skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.5). Her iki grupta da, 12. haftanın sonunda, GADÖ skorları sırasıyla %40 ve %37 oranında azaldı. İki grup arasında, 0, 2, 6 ve 12. haftalardaki GADÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 4.1).

Gruplar kendi içlerinde 0, 2, 6 ve 12. haftalarda karşılaştırıldığında ise, her iki grupta da 0-2. haftalar arasında GADÖ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Tablo 4.5. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların tedavi süresince global akne derecelendirme ölçeği skorları

GADÖ skoru	Grup I (Nadifloksasin) (n=50) ort.±SS, ortanca (min.-maks.)	Grup II (Eritromisin) (n=50) ort.±SS, ortanca (min.-maks.)	<i>p</i>
0. hf	22.60±3.93, 23.00 (15-30)	23.20±4.57, 23.50 (14-30)	0.445
2. hf	18.92±4.68, 19.00 (10-32)	19.72±5.64, 19.00 (6-31)	0.498
6. hf	16.86±5.27, 16.00 (5-29)	18.06±5.79, 17.50 (8-31)	0.369
12. hf	13.58±5.64, 13.00 (4-27)	14.68±5.12, 14.50 (3-30)	0.231
<i>p</i>	0.000*	0.000*	

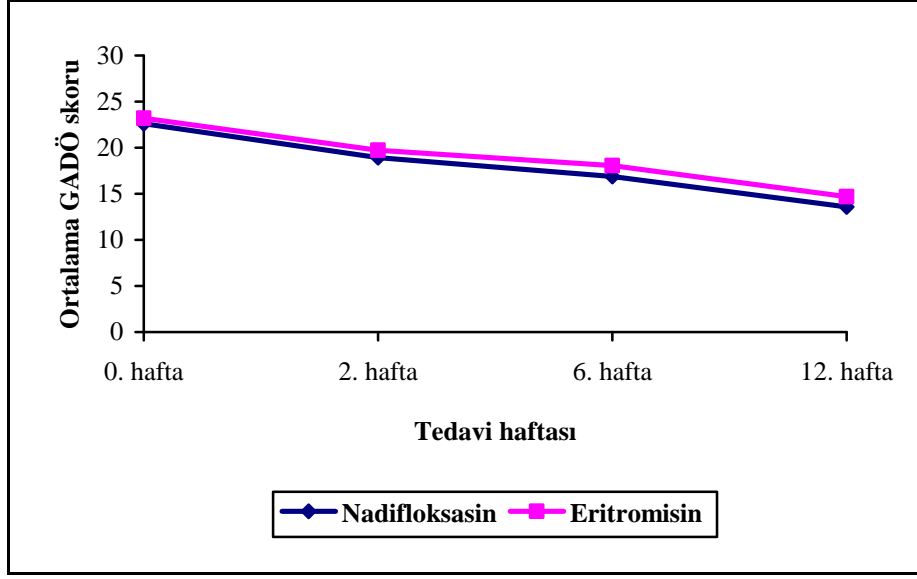
* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

GADÖ: Global Akne Derecelendirme Ölçeği

ort.: ortalama

SS: Standart Sapma

min-maks: minimum-maksimum



Şekil 4.1. Akne vulgaris tedavisi için topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalardaki global akne derecelendirme ölçeği skorlarının değişimi

GADÖ skorlamasına göre tedavi öncesinde Grup I'deki hastaların %18'inde (n=9) hafif şiddetli, %82'sinde (n=41) orta şiddetli, Grup II'de ise hastaların %16'sında (n=8) hafif şiddetli, %84'ünde (n=42) orta şiddetli AV mevcuttu. Tedavi sonunda GADÖ skorlamasına göre Grup I'deki hastaların %80'inde (n=40) hafif şiddetli, %20'sinde (n=10) orta şiddetli AV ve Grup II'deki hastaların da benzer şekilde %80'inde (n=40) hafif şiddetli, %20'sinde (n=10) orta şiddetli AV olduğu görüldü. Tedavi sonunda iki grup arasında akne şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.231$).

4.2. Hastaların Tedavinin Etkinliğini Değerlendirme Sonuçları

Tedavi sonunda Grup I'deki hastaların tedavi etkinliğini değerlendirme sonuçları Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı oranda daha iyidi ($p=0.031$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastaların tedavi etkinliğini değerlendirme sonuçları

Hastaların tedavi değerlendirmesi (12. hafta)	Grup I (Nadifloksasin) (n=50) n (%)	Grup II (Eritromisin) (n=50) n (%)
Kötüleşme var	0 (%0)	0 (%0)
Değişim yok	0 (%0)	2 (%4)
İyi düzelme	16 (%32)	26 (%52)
Çok iyi düzelme	34 (%68)	22 (%44)
<i>p</i> değeri	0.031*	

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.3. Klinisyenin Tedavinin Etkinliğini Değerlendirme Sonuçları

Klinisyenin tedavi etkinliğini değerlendirmesi açısından 2 grup arasında fark yoktu ($p=0.895$) (Tablo 4.7). Bu durum, GADÖ skoru ve klinik lezyon sayılarının sonuçları ile uyumluydu.

Tablo 4.7. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalarda klinisyenin tedavi etkinliğini değerlendirme sonuçları

Klinisyenin tedavi etkinliğini değerlendirmesi (12. hafta)	Grup I (Nadifloksasin) (n=50) n (%)	Grup II (Eritromisin) (n=50) n (%)
Kötüleşme var	2 (%4)	2 (%4)
Değişim yok	1 (%2)	2 (%4)
İyi düzelme	20 (%40)	22 (%44)
Çok iyi düzelme	27 (%54)	24 (%48)
<i>p</i> değeri	0.895	

Tedavi sonunda, her 2 gruptan birer kadın hastanın topikal tedaviden yeteri kadar fayda görmedikleri saptandı. Bu nedenle, tedavileri sonlandırıldı ve oral tetrasiklin tedavisine (2x100 mg/gün) geçildi.

Tedavinin sonundaki değerlendirmede nodülökistik lezyonları çıkan ya da skar bırakma eğilimli lezyonları görülen hastaların tedavileri kesildi. Grup I'de 4 hastanın (3

kadın, 1 erkek) ve Grup II'de 6 hastanın (4 kadın, 2 erkek) tedavileri sonlandırıldı ve bu hastalara 1 mg/kg/gün dozda oral izotretinoin başlandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Grup I ve Grup II'de topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin tedavilerinden fayda görmediği için sistemik tedaviye geçilen hastaların dağılımı

12. haftada başlanan tedavi	Grup I (Nadifloksasin) (n=50)		Grup II (Eritromisin) (n=50)	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Oral tetrasiklin (200 mg/gün)	0	1	0	1
Oral izotretinoin (1 mg/kg/gün)	1	3	2	4

On ikinci haftanın sonunda Grup I'deki 45 hasta, Grup II'deki 43 hastanın tedavilerine aynen devam edildi.

4.4. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, Grup I'de 46 hasta'da (%92), Grup II'de 48 hasta'da (%96) yan etki görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grup I'de ve Grup II'de görülen yan etkiler ve sıklıkları sırasıyla kuruluk (%62, %80), deskuamasyon (%84, %82), yanma hissi (%48, %62), eritem (%52, %54), sıcaklık hissi (%36, %22), kaşıntı (%30, %40) ve irritan kontakt dermatit (%20, %36) idi. Her 2 grup arasında yan etkilerin sıklığında sadece kuruluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.046$). Grup I ve Grup II'deki hiçbir hastada tedavinin bırakılmasını gerektirecek kadar şiddetli bir yan etki görülmedi (Tablo 4.9). Grup II'de görülen sıcaklık hissi dışında her 2 grupta da tüm yan etkilerin görülme sıklığı tedavi süresince giderek azalma gösterdi.

Her iki grup arasında en sık görülen yan etkiler olan kuruluk ve deskuamasyon sıklığı, Grup II'de sadece tedavi sonunda Grup I'e oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı (sırasıyla, $p=0.019$ ve $p=0.000$).

Eritem ve yanma hissi görülme sıklığında tedavi başında ve sonunda 2 grup arasında fark yoktu.

Sıcaklık hissi, Grup I'de sadece 2. haftada Grup II'e göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sıklı ($p=0.005$). Grup I'de sıcaklık hissi tedavi boyunca azalırken Grup II'de azalma görülmedi.

İrritan kontakt dermatit ve kaşıntı görülme sıklığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İrritan kontakt dermatit gelişen hastalardan Grup I'deki 3, Grup II'deki 6 hastanın tedavisine 2 gün ara verilmek zorunda kalındı. Tedavilere tekrar başlayınca her hangi bir problem yaşanmadı.

Tablo 4.9. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalarda tedavi boyunca görülen yan etkiler

YAN ETKİ	Tedavi haftası	Grup I (Nadifloksasin) (n=50)		Grup II (Eritromisin) (n=50)		p
		Var n (%)	Yok n (%)	Var n (%)	Yok n (%)	
Eritem	2	16 (%32)	34 (%68)	17 (%34)	33 (%66)	0.832
	6	7 (%14)	43 (%86)	16 (%32)	34 (%68)	0.032**
	12	3 (%6)	47 (%94)	3 (%6)	47 (%94)	1.000
Kuruluk	2	28 (%56)	22 (%44)	30 (%60)	20 (%40)	0.685
	6	16 (%32)	34 (%68)	32 (%64)	18 (%36)	0.001**
	12	7 (%14)	43 (86)	26 (%52)	24 (%48)	0.000***
Deskuamasyon	2	33 (%66)	17 (%34)	31 (%62)	19 (%38)	0.677
	6	21 (%42)	29 (%58)	29 (%58)	21 (%42)	0.110
	12	7 (%14)	43 (%86)	17 (%34)	33 (%66)	0.019***
Yanma hissi	2	19 (%38)	31 (%62)	17 (%34)	33 (%66)	0.677
	6	6 (%12)	44 (%88)	16 (%32)	34 (%68)	0.016**
	12	4 (%8)	46 (%92)	8 (%16)	42 (%84)	0.218
Kaşıntı	2	8 (%16)	42 (%84)	8 (%16)	42 (%84)	1.000
	6	6 (%12)	44 (%88)	9 (%18)	41 (%82)	0.401
	12	4 (%8)	46 (%92)	4 (%8)	46 (%92)	1.000
Sıcaklık hissi	2	15 (%30)	35 (%70)	4 (%8)	46 (%92)	0.005*
	6	5 (%10)	45 (%90)	6 (%12)	44 (%88)	0.749
	12	1 (%2)	49 (%98)	4 (%8)	46 (%92)	0.362
İrritan kontakt dermatit	2	8 (%16)	42 (%84)	10 (%20)	40 (%80)	0.603
	6	3 (%6)	47(%94)	5 (%10)	45 (%90)	0.715
	12	0 (%0)	50 (%100)	4 (%8)	46 (%92)	0.117
Ürtiker	2	0 (%)	50 (%100)	0 (%0)	50 (%100)	-
	6	0 (%)	50 (%100)	0 (%0)	50 (%100)	-
	12	0 (%)	50 (%100)	0 (%0)	50 (%100)	-
Hipopigmentasyon	2	0 (%)	50 (%100)	0 (%)	50 (%100)	-
	6	0 (%)	50 (%100)	0 (%)	50 (%100)	-
	12	0 (%)	50 (%100)	0 (%)	50 (%100)	-
Hiperpigmentasyon	2	0 (%)	50 (%100)	0 (%)	50 (%100)	-
	6	0 (%)	50 (%100)	1 (%2)	49 (%98)	1.000
	12	2 (%4)	48 (%96)	0 (%0)	50 (%100)	0.495

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (2.hafta)

**p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (6. hafta)

***p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı (12. hafta)

4.5. Mikrobiyolojik İnceleme ve MİK Çalışması Sonuçları

Hastalardan tedavi öncesinde alınan sürüntü örneklerinden yapılan kültürlerde Grup I'de 45 (%90), Grup II'de 49 (%98) hastada *P. acnes* üredi. *Staphylococcus epidermidis* üremesi Grup I ve Grup II'de 48'er (%96) hastada saptandı. Her iki grup arasında tedavi öncesinde *P. acnes* ve *S. epidermidis* üremesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.204$ ve $p=1.000$) (Tablo 4.10).

Tedavi sonunda Grup I'de 50 (%100) hastada, Grup II'de 49 (%98) hastada *P. acnes* ürerken, *S. epidermidis* Grup I'de 35 (%70) hastada, Grup II'de 43 (%86) hastada üredi. Her iki grup arasında tedavi sonunda *P. acnes* ve *S. epidermidis* üreme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=1.000$ ve $p=0.053$) (Tablo 4.10).

Grup I ve Grup II'de *P. acnes* üremesinde 0. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.063$ ve $p=1.000$). Grup I'de *S. epidermidis* üremesinde, tedavi sonunda, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu ($p=0.002$). Ancak, Grup II'de *S. epidermidis* üremesinde tedavi öncesi ve sonrası arasında fark yoktu ($p=0.180$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Akne vulgaris tedavisinde topikal nadifloksasin veya topikal eritromisin kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında *P. acnes* ve *S. epidermidis* üreme oranları

Mikrobiyolojik kültür	Grup I (Nadifloksasin) (n=50)	Grup II (Eritromisin) (n=50)	p
	Üreme var	Üreme var	
<i>P. acnes</i>			
Tedavi öncesi	45 (%90)	49 (%98)	0.204
Tedavi sonrası	50 (%100)	49 (%98)	1.000
p	0.063	1.000	
<i>S. epidermidis</i>			
Tedavi öncesi	48 (%96)	48(%96)	1.000
Tedavi sonrası	35 (%70)	43 (%86)	0.053
p	0.002	0.180	

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

S. epidermidis: *Staphylokokus epidermidis*

Grup I ve Grup II'deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında *P. acnes* ve *S. epidermidis* için eritromisin ve nadifloksasinin MİK değerlerinin aralığı (minimum-maksimum), MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Grup I ve Grup II'de eritromisin ve nadifloksasinin *P. acnes* ve *S. epidermidis* için 0. ve 3. aydaki MİK aralıkları (min.-maks.), MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

		Grup I (Nadifloksasin)			
		(n=50)			
		Tedavi öncesi MİK değerleri (0. ay)		Tedavi sonrası MİK değerleri (3. ay)	
		<i>P. acnes</i> (µg/ml)	<i>S. epidermidis</i> (µg/ml)	<i>P. acnes</i> (µg/ml)	<i>S. epidermidis</i> (µg/ml)
Eritromisin MİK	MİK (min.-maks.)	0.03-64.00	0.06-64.00	0.03-64.00	0.03-64.00
	MİK ₅₀	0.06	64.00	0.25	64.00
	MİK ₉₀	64.00	64.00	64.00	64.00
Nadifloksasin MİK	MİK (min.-maks.)	0.03-4.00	0.03-16.00	0.03-64.00	0.03-64.00
	MİK ₅₀	0.06	0.03	0.25	64.00
	MİK ₉₀	1.40	0.03	64.00	64.00
		Grup II (Eritromisin)			
		(n=50)			
Eritromisin MİK	MİK (min.-maks.)	0.03-125.00	0.06-64.00	0.03-64.00	0.50-64.00
	MİK ₅₀	0.06	16.00	0.25	64.00
	MİK ₉₀	64.00	64.00	64.00	64.00
Nadifloksasin MİK	MİK (min.-maks.)	0.03-4.00	0.03-16.00	0.03-64.00	0.03-64.00
	MİK ₅₀	0.06	0.03	0.25	0.125
	MİK ₉₀	4.00	0.03	4.00	64.00

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

min.: minimum

maks.: maksimum

Eritromisin *P. acnes* İçin Ortalama MİK Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, eritromisin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri, Grup I'de 45, Grup II'de 49 hastada saptandı. İki grup arasında eritromisin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.356$) (Tablo 4.12).

Tedavi sonunda, eritromisinin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri, Grup I'de 50, Grup II'de 49 hastada saptandı. İki grup arasında eritromisinin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri açısından tedavi sonunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.683$).

Grup I ve Grup II'de eritromisinin *P. acnes* için ortalama MİK değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.127$ ve $p=0.650$).

Eritromisinin *S. epidermidis* İçin Ortalama MİK Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, eritromisinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerleri, Grup I'de 49, Grup II'de 47 hastada saptandı. Grup I ve Grup II arasında eritromisinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.656$).

Tedavi sonunda, eritromisinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerleri, Grup I'de 34, Grup II'de 43 hastada saptandı. Grup II'de tedavi sonunda eritromisinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerlerinde Grup I'e oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olduğu görüldü ($p=0.012$) (Tablo 4.12).

Grup I'de eritromisinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.099$). Ancak Grup II'de eritromisinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerlerinde tedavi sonunda, tedavi öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olduğu görüldü ($p=0.000$) (Tablo 4.12).

Nadifloksasinin *P. acnes* İçin Ortalama MİK Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, nadifloksasinin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri Grup I'de 45, Grup II'de 49 hastada saptandı. Grup I ve Grup II arasında nadifloksasinin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.656$).

Tedavi sonunda, nadifloksasinin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri tedavi sonrasında Grup I ve Grup II'de 49 hastada saptandı. Grup I ve Grup II arasında tedavi sonrasında nadifloksasinin *P. acnes* için ortalama MİK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.542$).

Grup I ve Grup II'de nadifloksasinin *P. acnes* için ortalama MİK değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.007$) (Tablo 4.12).

Nadifloksasinin *S. epidermidis* İçin Ortalama MİK Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, nadifloksasinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerleri, Grup I'de 49, Grup II'de 47 hastada saptandı. Grup I ve Grup II arasında nadifloksasinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.463$).

Tedavi sonunda, nadifloksasinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerleri Grup I'de 34, Grup II'de 43 hastada saptandı. Grup I'de tedavi sonunda nadifloksasinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerlerinde Grup II'e oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olduğu görüldü ($p=0.000$) (Tablo 4.12).

Grup I ve Grup II'de nadifloksasinin *S. epidermidis* için ortalama MİK değerlerinde tedavi sonrasında öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda artış olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0.000$ ve $p=0.000$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Grup I ve Grup II'de eritromisin ve nadifloksasinin *P. acnes* ve *S. epidermidis* için 0. ve 3. aydaki ortalama MİK değerlerinin karşılaştırması.

		Grup I (Nadifloksasin) (n=50)		Grup II (Eritromisin) (n=50)		<i>p</i> (<i>P. acnes</i>)	<i>p</i> (<i>S. epidermidis</i>)
		<i>P. acnes</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. acnes</i>	<i>S. epidermidis</i>		
0.ay	Nadifloksasin MİK _{ort.} (µg/ml) ±SS	0.38±1.03	0.40±2.29	0.54±1.23	0.71±3.26	0.656	0.463
	Eritromisin MİK _{ort.} (µg/ml) ±SS	10.23±23.35	34.43±30.93	14.90±29.50	33.11±29.88	0.356	0.656
3.ay	Nadifloksasin MİK _{ort.} (µg/ml) ±SS	8.96±21.02	41.53±26.77	2.12±9.13	15.02±24.65	0.542	0.000*
	Eritromisin MİK _{ort.} (µg/ml) ±SS	18.85±28.80	44.39±27.81	15.56±26.80	57.64±18.19	0.683	0.012*
<i>p</i> (Nadifloksasin)		0.001*	0.000*	0.007*	0.000*		
<i>p</i> (Eritromisin)		0.127	0.099	0.650	0.000*		

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

S. epidermidis: *Staphylokokkus epidermidis*

MİK_{ort.} (µg/ml) ±SS: Ortalama minimum inhibitör konsantrasyon± Standart sapma

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

4.5.1. Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları

Eritromisine Dirençli *P. acnes* Kolonizasyonunun Gruplar Arasında Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, Grup I'de 32 hastada (%71.1) eritromisine duyarlı, 13 hastada (%28.9) eritromisine dirençli *P. acnes* saptandı. Grup II'de ise 29 hastada (%59.2) eritromisine duyarlı, 19 hastada (%38.8) eritromisine dirençli *P. acnes* saptandı. Tedavi öncesinde her iki grup arasında *P. acnes* suşlarının eritromisin duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.287$) (Tablo 4.13).

Tedavi sonunda, Grup I'de 26 hastada (%52) eritromisine duyarlı, 24 hastada (%48) eritromisine dirençli *P. acnes* görüldü. Grup II'de ise 28 (%57.1) eritromisine duyarlı, 21 hastada (%42.9) eritromisine dirençli *P. acnes* saptandı. Tedavi sonunda her iki grup arasında *P. acnes* suşlarının eritromisine duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.688$) (Tablo 4.13).

Tedavi öncesine oranla tedavi sonundaki eritromisine dirençli *P. acnes* kolonizasyonunda Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.743$ ve $p=0.346$) (Tablo 4.13).

Eritromisine Dirençli *S. epidermidis* Kolonizasyonunun Gruplar Arasında Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, Grup I'de 15 hastada (%30.6) eritromisine duyarlı, 6 hastada (%12.2) eritromisine orta duyarlı, 28 hastada (%57.1) eritromisine dirençli *S. epidermidis* saptandı. Grup II'de ise 11 hastada (%23.4) eritromisine duyarlı, 7 hastada (%14.9) eritromisine orta duyarlı, 29 hastada (%61.7) eritromisine dirençli *S. epidermidis* saptandı. Tedavi öncesinde her iki grup arasında *S. epidermidis* suşlarının eritromisine duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.715$) (Tablo 4.13).

Tedavi sonunda, Grup I'de 5 hastada (%14.7) eritromisine duyarlı, 3 hastada (%8.8) eritromisine orta duyarlı, 26 hastada (%76.5) eritromisine dirençli *S. epidermidis* saptandı. Grup II'de ise 1 hastada (%1) eritromisine duyarlı, 2 hastada (%4.7) eritromisine orta duyarlı, 40 hastada (%93.0) eritromisine dirençli *S. epidermidis* saptandı. Tedavi sonunda her iki grup arasında *S. epidermidis* suşlarının eritromisine duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.080$) (Tablo 4.13).

Tedavi öncesine oranla tedavi sonundaki eritromisine dirençli *S. epidermidis* kolonizasyonunda Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.094$ ve $p=0.300$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Grup I ve Grup II’de eritromisin için *P. acnes* ve *S. epidermidis* için tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki duyarlılığının EUCAST ve CLSI Rehberlerine göre karşılaştırması (104, 106)

Eritromisin											
GRUPLAR		<i>P. acnes</i>				GRUPLAR	<i>S. epidermidis</i>				
		Dirençli (n, %)	Orta Duyarlı (n, %)	Duyarlı (n, %)	<i>p</i>		Dirençli (n, %)	Orta Duyarlı (n, %)	Duyarlı (n, %)	<i>p</i>	
Grup I	Tedavi öncesi (n=45)	13 (%28.9)	0 (%0)	32 (%71.1)	0.743	Tedavi öncesi (n=49)	28 (%57.1)	6 (%12.2)	15 (%30.6)	0.094	
	Tedavi sonrası (n=50)	24 (%48)	0 (%0)	26 (%52)		Tedavi sonrası (n=34)	26 (%76.5)	3 (%8.8)	5 (%14.7)		
Grup II	Tedavi öncesi (n=49)	19 (%38.8)	0 (%0)	29 (%59.2)	0.346	Tedavi öncesi (n=47)	29 (%61.7)	7 (%14.9)	11 (%23.4)	0.300	
	Tedavi sonrası (n=49)	21 (%42.9)	0 (%0)	28 (%57.1)		Tedavi sonrası (n=43)	40 (%93)	2 (%4.7)	1 (%1)		
<i>p</i> (tedavi öncesi)		0.287				<i>p</i> (tedavi öncesi)		0.715			
<i>p</i> (tedavi sonrası)		0.688				<i>p</i> (tedavi sonrası)		0.080			

P. acnes: *Propionibacterium acnes* *S. epidermidis*: *Staphylokokkus epidermidis*

EUCAST: Antibiyotik duyarlılık testinde Avrupa Komitesi (106)
Eritromisin için MİK değeri < 0.5 µg/ml: duyarlı
Eritromisin için MİK değeri ≥ 0.5 µg/ml: dirençli

CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsü (104)
Eritromisin için MİK ≤ 0.5 µg/ml: duyarlı
Eritromisin için MİK değeri 0.5 < ve < 8 µg/ml: orta duyarlı
Eritromisin için MİK değeri ≥ 8 µg/ml: dirençli

Nadifloksasine Dirençli *P. acnes* Kolonizasyonunun Taşıyıcılığının Gruplar Arasında Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, Grup I’de 40 hastada (%88.9) nadifloksasine duyarlı, 5 hastada (%11.1) nadifloksasine dirençli *P. acnes* görüldü. Grup II’de 41 hastada (%83.7) nadifloksasine duyarlı, 8 hastada (%16.3) nadifloksasine dirençli *P. acnes* saptandı. Tedavi öncesinde her iki grup arasında *P. acnes* suşlarının nadifloksasin duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.557$) (Tablo 4.14).

Tedavi sonunda, Grup I’de 30 hastada (%61.2) nadifloksasine duyarlı, 19 hastada (%38.8) nadifloksasine dirençli *P. acnes* görüldü. Grup II’de 35 hastada (%71.4) nadifloksasine duyarlı, 14 hastada (%28.6) nadifloksasine dirençli *P. acnes* saptandı. Tedavi sonunda her iki grup arasında *P. acnes* suşlarının nadifloksasine duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.393$) (Tablo 4.14).

Tedavi öncesine oranla tedavi sonundaki nadifloksasine dirençli *P. acnes* kolonizasyonunda Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $p=1.00$ ve $p=0.171$) (Tablo 4.14).

Nadifloksasine Dirençli *S. epidermidis* Kolonizasyonunun Gruplar Arasında Karşılaştırması

Tedavi öncesinde, Grup I'de 47 hastada (%95.9) nadifloksasine duyarlı, 2 hastada (%4.1) nadifloksasine dirençli *S. epidermidis* görüldü. Grup II'de 45 hastada (%95.7) nadifloksasine duyarlı, 2 hastada (%4.3) nadifloksasine dirençli *S. epidermidis* saptandı. Tedavi öncesinde her iki grup arasında *S. epidermidis* suşlarının nadifloksasin duyarlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1.000$) (Tablo 4.14).

Tedavi sonunda, Grup I'de 3 hastada (%8.8) nadifloksasine duyarlı, 31 hastada (%91.2) nadifloksasine dirençli *S. epidermidis* görüldü. Grup II'de ise 25 hastada (%58.1) nadifloksasine duyarlı, 18 hastada (%41.9) nadifloksasine dirençli *S. epidermidis* saptandı. Tedavi sonunda Grup I'deki nadifloksasine dirençli *S. epidermidis* suşların Grup II'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü ($p=0.000$) (Tablo 4.14).

Tedavi öncesine oranla tedavi sonundaki nadifloksasin dirençli *S. epidermidis* kolonizasyonunda Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=1.000$ ve $p=0.154$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Grup I ve Grup II'de nadifloksasinin *P. acnes* ve *S. epidermidis* için tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki duyarlılığının karşılaştırması (108)

GRUPLAR		Nadifloksasin						
		<i>P. acnes</i>			GRUPLAR	<i>S. epidermidis</i>		
		Dirençli (n, %)	Duyarlı (n, %)	<i>p</i>		Dirençli (n, %)	Duyarlı (n, %)	<i>p</i>
Grup I	Tedavi öncesi (n=45)	5 (%11.1)	40 (%88.9)	1.000	Tedavi öncesi (n=49)	2 (%4.1)	47 (%95.9)	1.000
	Tedavi sonrası (n=49)	19 (%38.8)	30 (%61.2)		Tedavi sonrası (n=34)	31 (%91.2)	3 (%8.8.)	
Grup II	Tedavi öncesi (n=49)	8 (%16.3)	41 (%83.7)	0.171	Tedavi öncesi (n=47)	2 (%4.3)	45 (%95.7)	0.154
	Tedavi sonrası (n=49)	14 (%28.6)	35 (%71.4)		Tedavi sonrası (n=43)	18 (%41.9)	25 (%58.1)	
<i>p</i> (tedavi öncesi)		0.557			<i>p</i> (tedavi öncesi)		1.000	
<i>p</i> (tedavi sonrası)		0.393			<i>p</i> (tedavi sonrası)		0.000*	

P. acnes: *Propionibacterium acnes*

S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

Nadifloksasinin *P. acnes* için MİK değeri < 0.5 µg/ml: duyarlı

Nadifloksasinin *P. acnes* için MİK değeri ≥ 0.5 µg/ml: dirençli

Nadifloksasinin *S. epidermidis* için MİK değeri < 0.5 µg/ml: duyarlı

Nadifloksasinin *S. epidermidis* için MİK değeri ≥ 0.5 µg/ml: dirençli (108)

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris tanısı alan hastalarda tedavi seçiminde; hastanın yaşı, cinsiyeti, lezyon türü, hastalığın şiddeti ve süresi, eşlik eden hastalıklar, daha önce uygulanmış tedavilere alınan cevap, skar ve pigmentasyon varlığı göz önüne alınmalıdır (36). Günümüzde AV tedavisinde standart protokoller olmamakla beraber, ağırlıklı olarak görülen lezyonun türüne ve yaygınlığına göre bireyselleştirilmiş tedaviler önerilmektedir (36, 37). Hafif-orta şiddetli AV tedavisinde ilk tercih, topikal antibiyotik ve/veya BPO'nun topikal retinoid ile kombine kullanıldığı rejimlerdir. Topikal antibiyotik ve retinoid kombinasyonu; duktal hiperkornifikasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon dahil olmak üzere AV'in etyopatogenezinde rol alan 3 ana faktör üzerine etki eder (41). Bu kombinasyonda topikal antibiyotikler antiinflamatuvar ve topikal retinoidler komedolitik etki yapar. Topikal retinoidler aynı zamanda topikal antibiyotiklerin pilosebace üniteye penetrasyonunu arttırarak sinerjistik etki de gösterir (41-44).

Son 20 yıldır, AV tedavisinde topikal antibiyotiklerin çok yaygın kullanımının bir sonucu olarak antibiyotiklere dirençli *P. acnes* suşlarının prevalansında tüm dünyada belirgin bir artış ve ilaçlar arasında çapraz direnç gelişimi görülmektedir (110). Tedavi edilemeyen hastaların yaklaşık %25'inde dirençli *P. acnes* suşları saptanmıştır (74). En sık direnç bildirilen topikal antibiyotikler eritromisin ve klindamisindir. Ayrıca, tetrasiklin ile doksisisiklin, eritromisin ile klindamisin arasında da çapraz direnç gelişimi saptanmıştır (111). Antibiyotiklere karşı bakteri direnci, ülkeler arasında ve yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir. Öte yandan, ülkemizde olduğu gibi düzgün antibiyotik kullanım politikalarının olmadığı durumlarda, bakteriyel direnç daha da kolay ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, AV tedavisinde kullanılan topikal antibiyotiklerin etkinliğini, yan etki profilini ve özellikle antibiyotik direncini saptamak çok önemlidir. Antibiyotiklere dirençli *P. acnes* suşlarının, gelecekte AV tedavisinde topikal antibiyotiklerin etkinliğini ciddi oranda sınırlayabileceği düşünülmektedir. Bundan dolayı, AV tedavisinde klinik etkinliği kanıtlanmış, *P. acnes* üzerine etkili olan, dirençli *P. acnes* suşlarının ortaya çıkması için düşük potansiyeli olan, MİK değerlerinde artışa neden olmayan ve iyi bir güvenlik profiline sahip yeni antibiyotik arayışları halen devam etmektedir. Topikal nadifloksasin (Nadixa)® ilk kez 1993 yılında hafif-orta şiddetteki AV tedavisinde kullanılmak üzere Japonya'da piyasaya sürülmüştür. Literatürde, AV tedavisinde topikal nadifloksasinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliği ve direnç oranlarını araştıran az sayıda çalışma

bulunmaktadır. Bizim çalışmamız, topikal %1'lik nadifloksasin ve topikal %4'lük eritromisin tedavilerini karşılaştıran ilk klinik çalışmadır. Ayrıca, bu araştırma daha önceki monoterapi çalışmalarından farklı olarak topikal antibiyotikler ile tretinoin kombinasyonunun etkinliğini karşılaştıran randomize olarak yapılmış bir çalışmadır. Burada, tek başına topikal antibiyotikleri karşılaştırmak yerine topikal antibiyotiklerin retinoidlerle kombine edilerek karşılaştırılmasındaki en önemli neden, topikal antibiyotik monoterapisinin hastalardaki inflamatuvar olmayan akne lezyonlarına etki etmemesi sonucunda görülen tedavi başarısızlığını önlemektir. Bu sayede, hasta uyumunu arttırmak ve memnuniyetsizlik nedeniyle hastaların tedaviyi bırakmalarını engellemek amaçlanmıştır. Ayrıca, direnç gelişimi nedeniyle, hafif-orta şiddetli AV'de topikal antibiyotiklerin tek başına kullanılması hiçbir zaman önerilmemektedir.

Literatürde topikal %1'lik nadifloksasinin plasebo kontrollü yapılmış, az sayıda çalışması bulunmaktadır. Kurokawa ve arkadaşları, hafif-orta şiddetli AV'de nadifloksasin %1'lik krem ve baz kremin klinik etkinliklerini karşılaştıran çift kör bir çalışma yapmışlardır (112). Bu çalışmada her 2 tedavi de günde iki kez olmak üzere 4 hafta boyunca uygulanmış ve klinik yanıt klinisyenin değerlendirmesine göre belirlenmiştir. Tedavi sonrasında her hastanın klinik yanıtı; “belirgin iyileşmiş”, “orta dereceli iyileşmiş”, “hafif iyileşmiş”, “hiçbir değişiklik yok” ve “kötüleşmiş” olmak üzere 5 puanlı bir ölçekle incelenmiştir. Nadifloksasin grubundaki %80 belirgin ya da orta dereceli iyileşmeye karşılık, baz kremde %33 oranında iyileşme izlenmiştir. Yüzde 1'lik nadifloksasin krem, baz kreme oranla anlamlı oranda daha etkili bulunmuştur. Tedavi sonunda nadifloksasinin *P. acnes* ve *S. epidermidis*'e karşı MİK değerleri sırasıyla 0.10-0.20 µg/ml ve 0.024-0.10 µg/ml arasında saptanmıştır ve tedavi öncesine göre anlamlı artış görülmemiştir. Bu nedenle nadifloksasinin antibakteriyel etkinliğinin baz kreme göre anlamlı oranda daha üstün olduğu ve direnç gelişiminde artışa yol açmadığı sonucuna varılmıştır.

Akne çalışma grubu, topikal nadifloksasinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliğini araştıran, 359 AV'li hastada, plasebo kontrollü, çok merkezli, Faz III bir çalışma yapmıştır (113). Dört hafta boyunca topikal %1'lik nadifloksasin ve plasebo günde 2 kez olmak üzere kullanılmıştır. Tedavi sonunda klinisyen tarafından %1'lik nadifloksasin krem hastaların %70.3'ünde, plasebo ise %35'inde “etkili” ya da “çok etkili” olarak değerlendirilmiştir. Topikal nadifloksasinin kullanımına bağlı yan etki sıklığı %3.5 olarak bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler; kaşıntı (%2.3), lokal iritasyon (%1.6) ve sıcaklık hissi (%0.6) olmuştur. Bu çalışmada yapılan mikrobiyolojik incelemede *P. acnes* ve *S.*

epidermidis için nadifloksasinin MİK değerlerinde her 2 grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Topikal eritromisin konsantrasyonu arttıkça klinik etkinliği de artmaktadır. Hafif-orta şiddetli AV'de %2'lik ve %4'lük topikal eritromisinin karşılaştırmalı klinik bir çalışmasında %4'lük eritromisinin %2'liğe oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (114). Habbema ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada, hafif-orta şiddetli AV'de %4'lük eritromisin ve topikal çinko kombinasyonunun yüzdeki TİL sayısında %85, %2'lik eritromisinin ise %46 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (114).

Yüzde 0.025 tretinoin ve %4 eritromisinin sabit kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliğini araştıran bir çalışmada, 1324 AV'li hastada, 14 hafta boyunca her 2 haftada bir lezyon sayımı yapılmıştır (115). Tedavi sonunda komedonal lezyonlar hastaların %41'inde kısmen azalırken, %47'sinde tamamen iyileşmiştir. Aynı çalışmada, kısmen ve tamamen iyileşme papüler lezyonlarda sırasıyla %32.6 ve %58.2, püstüler lezyonlarda %18.3 ve %74.3 oranlarında rapor edilmiştir. Eritem, kaşıntı, yanma hissi, kuruluk ve deskuamasyon ise 203 hastada (%15.3) bildirilmiştir. Bu çalışma, daha önceki eritromisin ve tretinoin sabit doz kombinasyonlarının yüksek etkinliği ve tolerabilitesini desteklemiştir (115). Bu sonuçlar çalışmamızdaki tedavi sonunda eritromisin grubunda yüzdeki ortalama papül ve püstül sayılarındaki sırasıyla %57 ve %82 oranlarındaki azalma ile uyumludur.

Literatürde, %1'lik nadifloksasin ve %2'lik eritromisinin etkinliğini karşılaştıran 3 tane çalışma vardır. İlki, Bojar ve arkadaşlarının, 1995 yılında hafif-orta şiddetli 86 AV'li hastada yapmış oldukları çift kör çalışmadır (108). On iki haftalık tedavi sonunda her iki tedavinin de TİL ve TİOL sayısı üzerine etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Tedavi sonunda her iki tedavinin kutanöz mikroflorada direnç gelişimine olan etkilerini belirlemek üzere, ortalama toplam ve dirençli *P. acnes* ve *S. epidermidis* üreme oranları da karşılaştırılmıştır. Nadifloksasin ve eritromisin grubunda 12. haftanın sonunda toplam *P. acnes* sayısında anlamlı oranda azalma görülmüştür. Nadifloksasin tedavisi öncesinde hiçbir hastada nadifloksasine dirençli *P. acnes* görülmediği halde, eritromisine dirençli *P. acnes* 7 hastada (%16.2) tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında ise nadifloksasine dirençli *P. acnes* üremesi görülmediği halde, 12 hastada (%27.9) eritromisine dirençli *P. acnes* üremesi olduğu bildirilmiştir.

Plewig ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çok uluslu ve çift kör çalışmada 474 hafif-orta şiddetli AV'li hasta çalışmaya alınmıştır (116). Üç ay süresince, 2 haftada bir lezyon sayımı, 0 ve 3. aylarda %1'lik nadifloksasinin ve %2'lik eritromisinin *P. acnes* ve *KNS* (*Koagülaz negatif staphylococcus*) için MİK değerleri ve direnç oranları

karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan akne lezyonları üzerinde her iki tedavinin klinik olarak benzer etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır. Her iki tedavi grubunda da 2. haftadan itibaren 12 hafta boyunca 2 haftada bir yapılan kontrollerde tüm akne lezyon tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma bildirilmiştir. Tedavi sonunda, TİL sayısında nadifloksasin ve eritromisin gruplarında, sırasıyla %66.7 ve %64.7 oranında azalma olmuştur. İki tedavi arasında anlamlı fark görülmemiştir. Tedavi sonunda hastaların genel tedavi etkinliğini değerlendirmesi %1'lik nadifloksasin ve %2'lik eritromisin için sırasıyla %75.4 ve %76.8 oranında “çok iyi” veya “iyi” olarak bulunmuştur. Ancak tedavi tolerabilitesinin değerlendirmesinde nadifloksasinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Tedavi sonundaki teröpatik etkinliğin klinisyen tarafından değerlendirmesinde “mükemmel” ve “çok iyi” yanıtları %1'lik nadifloksasin grubunda sırasıyla %12.1 ve %20 iken, %2'lik eritromisin grubunda ise sırasıyla %6.9 ve %14.3 olarak bildirilmiştir. Sonuçlar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, nadifloksasin bir miktar daha avantajlı bulunmuştur. Nadifloksasin grubunda %26.5, eritromisin grubunda ise %33.7 oranında yan etki gelişmiştir. En sık görülen yan etkiler eritem ve kuruluk olmuştur. Topikal %2'lik eritromisin ve %1 nadifloksasin monoterapisi kullanan hastalarda kuruluk ve deskuamasyon yan etkilerinin sıklığını sırasıyla %11.7, %9 ve %4.2, %3 olmak üzere çalışmamıza oranla oldukça düşük oranlarda bulmuşlardır. Bu yan etkilerin sıklığı çalışmamızda görülene benzer şekilde tolerans gelişimine bağlı olarak tedavi sonuna doğru azalmıştır. *Staphylococcus epidermidis* üremesinde çalışmamızdaki gibi sadece nadifloksasin grubunda, *P. acnes* üremesinde ise her iki grupta da azalma olduğu görülmüştür. Ancak, çalışmamıza benzer şekilde hem tedavi öncesinde hem de sonrasında *P. acnes* üreme oranlarında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavi öncesinde her iki grup arasında *S. epidermidis* üreme oranlarında anlamlı fark olmadığı halde, tedavi sonunda %2'lik eritromisin grubunda anlamlı artış olduğu da bildirilmiştir. Tedavi sonunda eritromisin grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla eritromisine dirençli *P. acnes* ve *S. epidermidis* suşu izole edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada *stafilakoklara* karşı son yıllarda yaygınlaşan eritromisin direnci nedeniyle eritromisinin nadifloksasine oranla mikrobiyolojik açıdan dezavantajlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Schöfer ve arkadaşları 2009 yılında 555 hafif-orta şiddetli AV'li hastada yaptıkları geriye dönük bir çalışmada nadifloksasin monoterapisi ile nadifloksasine ek olarak topikal ya da sistemik başka bir ilacın kullanılmasının etkinlik, tolerabilite ve hayat kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmıştır (117). Hastaların %68.5'i nadifloksasin monoterapisi,

%27'si nadifloksasinin yanında eritromisin, BPO, tretinoin ya da izotretinoin gibi bir topikal tedavi, %10.3'ü ise doksisisiklin ya da minosiklin olmak üzere sistemik tedavi kullanmıştır. Nadifloksasin hastaların %80'inde günde iki kez, %20'sinde ise günde bir kez olmak üzere ortalama 50 gün (7-137) boyunca uygulanmıştır. Ortalama 50.8 gün kadar sonra komedon, püstül ve nodül sayısında anlamlı oranda azalma görülmüştür. Nadifloksasin ile tedavi sonunda 20'den fazla komedon olan hasta sayısının %53.9'dan %22.7'ye gerilediği, 10'dan fazla püstül olan hasta sayısının %60'dan %9.4'e düştüğü, 10'dan az sayıda ve 1 cm'den küçük nodül sayısının %54.8'den %24.5'e düştüğü görülmüştür. Nadifloksasin ile monoterapi %82.1, nadifloksasin ve topikal başka bir tedavi kombinasyonu %77.5, nadifloksasin ve sistemik tedavi kombinasyonu ise %82.4 oranında "çok iyi" ya da "iyi" olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak topikal nadifloksasin ile monoterapinin hafif-orta şiddetli AV'de etkin ve güvenilir olduğu, kombine tedavinin monoterapiye oranla etkinliği arttırmadığı ve ek bir topikal tedavi kullanımının nadifloksasinin toleransında azalmaya yol açmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda 12 haftalık tedavi sonunda her 2 gruptaki tedavi rejimlerinin AV lezyonlarını benzer şekilde anlamlı oranda azalttığı görüldü. Klinik iyileşmenin saptanması için 2 farklı yöntem kullanıldı. Global akne derecelendirme ölçeği skorlaması, lezyon tipi ve lokalizasyonu değerlendirmede yeterli olduğu halde, lezyon sayısını ve yaygınlığını değerlendirmedeki eksikliklerinden ötürü akne şiddetini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Akne vulgariste tedavi seçiminde önemli bir etken olan lezyon yaygınlığının değerlendirmesi amacıyla çalışmamızda lezyon sayısının da mutlaka yapılması gerektiği düşünüldü. Tedavi sonunda nadifloksasin ve eritromisin tedavilerinin klinik etkinliklerinin her iki yöntemle de (lezyon sayımı ve GADÖ skoru) benzer olduğu görüldü. Plewig ve Bojar'ın çalışmalarındaki her iki tedavinin lezyon sayımı ile klinik etkinliklerinin benzer olduğunu gösteren sonuçlar da çalışmamızla uyumludur (108, 116). Ayrıca çalışmamızda her iki grupta da yapılan tüm kontrollerde başlangıça oranla tüm akne lezyon tiplerinde anlamlı oranda düzelme olması bu iki çalışmayla benzerdi. Çalışmamızda, %1'lik nadifloksasin ve %4'lük eritromisin tedavi gruplarında, inflamatuvar lezyonlar üzerindeki klinik etkinlik Plewig'in çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde ilk 2 hafta içerisinde en yüksek düzeyde olmuştur. Bu sonuç topikal nadifloksasin ve topikal eritromisinin tedavinin erken dönemlerinde en etkili olduğunu göstermektedir.

Hastaların tedaviyi değerlendirmesinde; nadifloksasin kullananlar eritromisin kullanan hastalara göre tedavi etkinliğinin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum klinik etkinlik benzer olmasına rağmen, nadifloksasin grubunda kuruluk ve deskuamasyon

gibi bazı yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tedaviye uyumun daha yüksek olmasından da kaynaklanmış olabilir. Plewig ve arkadaşlarının çalışmasında da hastalara göre tedavi etkinliği benzer iken yan etki tolerabilitesi nadifloksasin grubunda daha iyidir (116). Çalışmamızda klinisyenin tedavinin etkinliğini değerlendirme sonuçları iki tedavinin benzer klinik etkinliğini gösteren lezyon sayımı ve GADÖ skorlarından elde edilen sonuçlarla da uyumluydu. Plewig ve arkadaşlarının çalışmasında klinisyenin tedavi etkinliğini değerlendirmesinde iki grup arasında fark görülmeysi çalışmamız ile benzer idi. Bu sonuçlar klinisyenin değerlendirmesinin hastaların subjektif değerlendirmesine göre klinik etkinliği ön planda tuttuğunu da göstermektedir.

Çalışmamızda her iki kombinasyon tedavisi de hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Hiç birinde tedaviyi tamamen kesmeyi gerektirecek derecede şiddetli yan etki ortaya çıkmamıştır. Görülen bütün yan etkiler literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde zamanla azalma eğilimi göstermiştir. Her iki grupta da en sık görülen yan etkiler kuruluk ve deskuamasyon olmuştur. Diğer çalışmalara oranla bizim çalışmamızda görülen kuruluk ve deskuamasyon gibi yan etkilerin sıklığının daha fazla olmasında, çalışmamızın topikal tretinoin ile yapılan bir kombinasyon çalışması olmasının bir katkısı olabilir. Ayrıca, çalışmamızda neredeyse tüm hastalarda en az bir yan etki görülmüş olması, diğer çalışmalardan farklı olarak her kontrolde yan etkilerin ayrıntılı sorgulanmış olması ve her muayenede dikkatli bir şekilde araştırılmış olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda, tedavi sonunda nadifloksasin kullanan hasta grubunda kuruluk ve deskuamasyon yan etkilerinin diğer çalışmalara benzer şekilde anlamlı oranda eritromisine göre daha az oranda görülmesi, nadifloksasinin eritromisin tedavisine üstünlüğü olarak belirlendi. Ancak, kullanılan eritromisin konsantrasyonunun daha önceki çalışmalarda kullanılan (%2'lik) daha yüksek (%4'lük) olması nedeniyle yan etkilerin farklılık gösterebileceği de unutulmamalıdır. Ayrıca kuruluk ve deskuamasyon gelişiminde, haftada 2 gece kullanılan topikal tretinoinin de önemli katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü bilindiği gibi topikal tretinoin tedavisinin en sık görülen yan etkileri kuruluk, deskuamasyon ve irritasyona ikincil gelişen eritemdir (41).

Tedavinin 2. haftasında nadifloksasin kullanan hastalarda sıcaklık hissi %30 iken, eritromisin kullananlarda %8 oranında görülmüştür. Tedavinin takip eden diğer haftalarında iki tedavi arasında fark görülmemiş olması, sıcaklık hissini nadifloksasin kullananlarda ortaya çıkan ve tedavinin erken dönemlerinde görülen geçici bir yan etki olabileceğini düşündürmektedir. Plewig ve arkadaşlarının çalışmasında ise sıcaklık hissi

istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, %1'lik nadifloksasin grubunda %4.3 oranında olmak üzere %2'lik eritromisine oranla daha yüksek oranda görülmüştür (116).

Yaptığımız mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda, tedavi öncesi ve tedavi sonunda *P. acnes* üreme oranlarında her iki tedavi grubunda da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum *P. acnes* için her iki ilacın antibakteriyel etkinliğinin benzer olduğunu göstermektedir. Ueno ve arkadaşları %0.5'lik nadifloksasin krem, %1'lik nadifloksasin krem ve plasebo ile yaptıkları karşılaştırmalı, çift kör bir çalışmada, yüzün sağ ve sol taraflarına uygulanan tedavilerin bakteriyolojik etkinliklerini incelemiştir (118). Tedavi sonrasında *P. acnes* üreme oranlarında görülen azalma plaseboya oranla her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Ancak her iki konsantrasyon arasında *P. acnes* üreme oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Plewig ve arkadaşlarının çalışmasında *P. acnes* üremesinin her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmış olması toplumlar arası bakteriyel direnç farklılıklarından kaynaklanabilir (116). Ayrıca, bu çalışmada toplam canlı bakteri koloni sayısını gösteren kantitatif metodlar da kullanılmıştır. Ancak, çalışmamızda bu bakteriyel kantitatif üreme metodları, ekipman eksikliği nedeniyle kullanılmadığı için, *P. acnes* üreme oranlarında kantitatif bir azalmanın varlığından da bahsedilememektedir. Tedavi sonunda *P. acnes* üreme miktarlarının karşılaştırılmamış oluşu çalışmamızın en önemli kısıtlayıcılığını oluşturmaktadır. Çalışmamızda bakteriyel kantitatif üreme metodları kullanılabilmiş olsaydı, tedavi sonunda *P. acnes* üremesi olan hastalardaki üreme miktarlarında anlamlı bir azalma saptanabilirdi. Akne vulgaris tedavisinde antibiyotik kullanımının *P. acnes* sayısında azalma ile beraber klinik iyileşmeye neden olduğu bilinmektedir. Ancak AV'in etyopatogenezinin multifaktöryel oluşu nedeniyle, AV kliniğindeki düzelme her zaman *P. acnes* üreme oranlarındaki azalmayla orantılı olmayabilmektedir. Bu nedenle klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar her zaman uyumlu olmamaktadır. Bojar ve arkadaşlarının bir derlemesinde, son iki dekattır antibiyotik tedavisinin kaçınılmaz bir sonucu olarak antibiyotik dirençli *P. acnes* suşlarının ortaya çıkışı sonrasında, AV etyopatogenezinde *P. acnes*'in temel rolü olmayabileceği ve derideki *P. acnes* sayısı ile akne şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı hipotezi öne sürülmüştür (24). Ancak Leyden ve arkadaşları da AV'li hastalarda AV'i olmayanlara oranla kantitatif olarak daha yüksek oranda *P. acnes* kolonizasyonunun varlığını bildirmişlerdir (119). Bu nedenle, *P. acnes* üremesinin varlığından çok kantitatif olarak üreme miktarının AV kliniğindeki iyileşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu sonuçlar, her ne kadar AV'nin patogenezinde *P. acnes*'in rolü kesinleşmiş olsa da, *P. acnes*'in sanıldığı kadar AV patogenezinde etkin bir rol

oynamayabileceğini de düşündürmektedir. Öte yandan, çalışmamızda yapılan mikrobiyolojik kültür incelemeleri 3. ay yerine 6. ay sonunda yapılmış olsaydı, *P. acnes* üreme oranlarında anlamlı ve daha fazla oranda bir azalma görülmüş olabilirdi.

Çalışmamızda, Bojar ve Plewig'in çalışmalarına benzer şekilde nadifloksasin kullanan hastalardaki *S. epidermidis* üreme oranları, tedavi sonunda belirgin azalırken, eritromisin grubunda fark görülmemiştir (108,116). Bu durum nadifloksasinin eritromisine oranla bir flora bakterisi olan *S. epidermidis* üzerindeki antibakteriyel etkinliğinin daha iyi olduğunu göstermektedir.

Kurokawa ve arkadaşları'nın 10 farklı antimikrobiyal ajanın antibakteriyel duyarlılığını inceledikleri çalışmada nadifloksasinin *P. acnes* için MİK değerleri 0.1-0.78 µg/ml olarak bulunmuştur (120). Bu çalışmaya göre, bizim çalışmamızdaki ortalama MİK değerleri, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri çok yüksek kalmaktadır. Bu durum toplumsal farklılıklar ya da çalışmalar arasında geçen süreden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda tedavi öncesinde topikal nadifloksasin kullanan hasta olmadığı halde, daha önce sistemik kinolon grubu antibiyotik kullanmış olan hastaların var olma olasılığını da göz önüne almak gerekmektedir. Türkiye'de başta idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere birçok enfeksiyonun tedavisinde yoğun kinolon kullanımı sonucunda kinolon direnci gelişimi çok sık görülmektedir (121). Kinolonlar arasında çarpaz direnç de bilinen bir sorundur. Çalışmamızda nadifloksasinin MİK değerlerinin diğer çalışmalara göre yüksek çıkması, bu durumdan da kaynaklanıyor olabilir.

Çeşitli Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada nadifloksasinin *P. acnes*, *S. epidermidis*, *MRSA*, *metisilin duyarlı S. aureus (MSSA)* üzerindeki in-vitro antibakteriyel etkinliği siprofloksasin, eritromisin ve klindamisin ile karşılaştırılmıştır (122). Bu çalışmada nadifloksasinine karşı direnç gelişme oranlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Topikal nadifloksasini AV tedavisinde son birkaç yıldır kullanmakta olan Almanya ile henüz kullanmayan İspanya'da direnç oranlarının benzer olduğu ve eritromisine oranla antibakteriyel etkinliğin daha iyi olduğu görülmüştür. Şili'de yapılan bir çalışmada ise, inflamatuvar akne lezyonlarından izole edilen 53 tane *P. acnes* suşunun tümü penisilin, minosiklin ve nadifloksasine duyarlı bulunmuştur (123). Ampisilin, eritromisin, roksitromisin, klindamisin, tetrasiklin, minosiklin ve nadifloksasinin akne lezyonlarından izole edilen *S. epidermidis* ve *P. acnes*'e olan antimikrobiyal duyarlılıklarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada *S. epidermidis* daha fazla oranda olmakla beraber her iki suşun birlikte akne lezyonlarının yarısından izole edildiği bildirilmiştir (124). *Propionibacterium acnes* için ampisilin, eritromisin, roksitromisin,

klindamisin, tetrasiklin, minosiklin ve nadifloksasinin ortalama MİK değerlerinin 3.13 µg/ml'nin altında çıkmıştır. *Propionibacterium acnes* suşlarında direncin az olmasına rağmen, *S. epidermidis* suşlarının %30'unun eritromisine dirençli olduğu bildirilmiştir. Ueno ve arkadaşlarının çalışmasında ise *P. acnes* suşlarının tümü 0.39 µg/ml nadifloksasin ile inhibe olduğu ve nadifloksasine dirençli *P. acnes* suşu görülmediği bildirilmiştir (118). Akne vulgarisin tedavisinde kullanılan ve sıklıkla *P. acnes* direnci gelişen eritromisin ve klindamisin gibi antibiyotiklerin aksine, literatürde nadifloksasine karşı direnç gelişiminin görülmediğini bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (122, 125, 126).

2001 yılında yapılan bir çalışmada, AV'de bakteri direncindeki artış oranları incelenmiştir (127). Hafif-orta şiddetli AV'i olan hastalarda *S. epidermidis*'e karşı bakteri direnci %95, *P. acnes* suşları için %52 oranında bildirilmiştir. Dirençli suşlar ağırlıklı olarak inflamatuvar tipde lezyonları olan hastalarda görülmüştür. Daha önceden eritromisin kullanım öyküsü olmayan hastalarda %42 oranında, eritromisin kullananlarda ise % 62 oranında dirençli *P. acnes* suşu tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Antibiyotik tedavisinin AV'de direnç gelişimi üzerine olan etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada ise eritromisine dirençli *P. acnes* oranının önceden oral eritromisin tedavisi alan hastalarda %51, kontrol grubunda ise %3 oranında olduğu bildirilmiştir (128). Oral eritromisin tedavisine yanıt veren hastalardaki eritromisine dirençli *P. acnes* oranının (%24), tedaviye yanıtız hastalardakine (%70) göre anlamlı oranda daha az olduğu ve oral eritromisinin dirençli *P. acnes* suşlarında artışa yol açtığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların daha önce kullandıkları topikal eritromisin tedavileri, başlama zamanları ve kullanım sürelerinin benzer oluşu çalışmamızın mikrobiyolojik açıdan güvenilirliğini arttırmaktadır. Her iki grupta da daha önce en sık kullanılan topikal antibiyotiklerin eritromisin, eritromisin kombinasyonları ve klindamisin olması, eritromisine karşı önceden bakteriyel direnç kazanılmış olabileceğini de akla getirmektedir. Ayrıca her iki grupta da önceden nadifloksasin kullanan hiçbir hastanın olmaması, nadifloksasine kazanılmış direnç ihtimalini zayıflatmaktadır. Ancak hastalardan daha önceki sistemik kinolon kullanımı konusunda yeterli bilgi edinilememiş olması dolayısıyla, nadifloksasine karşı önceden direnç gelişimi konusunda net bir sonuca varılamamaktadır.

Klinik pratikte hafif-orta şiddetli AV tedavisinde göreceli olarak daha klasik bir ilaç olan topikal eritromisini kullanan hasta sayısının, topikal nadifloksasin kullanan hasta sayısından daha fazla olduğu da unutulmamalıdır. Bu durumun daha uzun süreli topikal

eritromisin tedavisinin spontan bakteriyel direnç gelişimi üzerine olan olası etkileri de göz önüne alınmalıdır. Eritromisine karşı sık görülen *P. acnes* direnci çapraz direnç gelişimi ile klindamisine de aktarılabildiği halde, topikal nadifloksasine karşı direnç gelişimi bugüne kadar bildirilmemiştir (129). Bu durum nadifloksasinin hafif-orta şiddetli AV tedavisindeki önemli avantajlarından birisidir. Çalışmamızda da tedavi öncesine oranla tedavi sonunda *P. acnes*'e ve *S. epidermidis*'e karşı nadifloksasin direnç oranlarında anlamlı fark görülmeysi bu sonuçlarla uyumludur. Ancak, çalışma sonunda nadifloksasin kullanan grupta eritromisin kullanan gruba oranla *S. epidermidis*'e karşı nadifloksasin direncinin daha yüksek oranda görülmüş olması, Türkiye'de yaygın kinolon kullanımı sonucunda son yıllarda *stafilokok* türlerine karşı toplumsal bir nadifloksasin direncinin geliştiğini de düşündürmektedir.

Sonuç olarak %1'lik nadifloksasin kremin klinik ve mikrobiyolojik açıdan *P. acnes* ile *S. epidermidis*'e olan etkinliğinin %4'lük eritromisin jel ile benzer olduğu görülmüştür. Tüm mikrobiyolojik veriler ışığında, nadifloksasinin eritromisine göre flora bakterilerinden biri olan *S. epidermidis*'e olan antibakteriyel etkinliğinin daha iyi olduğu düşünülebilir. Nadifloksasin, *S. epidermidis* kolonizasyonunu azaltmakta, ancak daha dirençli suşların gelişimine de neden olabilmektedir. Bu çalışma sonucunda, nadifloksasin hafif-orta şiddetli AV tedavisinde alternatif olarak kullanılabilirse de, mikrobiyolojik açıdan eritromisine üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Ancak, AV tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan antibiyotiklerle yapılan daha uzun süreli tedavilerde spontan bakteriyel direnç gelişme olasılığının göreceli olarak daha yüksek olmasının tedavi seçiminde göz önüne alınması gerekmektedir.

Hafif-orta şiddetli AV'li hastalarda topikal antibiyotik tedavisi seçiminde %1'lik nadifloksasin kremin %4'lük eritromisin jel ile benzer klinik ve mikrobiyolojik etkinliklere ve daha az oranda yan etkiye sahip olması nedeniyle özellikle diğer topikal tedavileri tolere edemeyen hastalarda etkin ve güvenilir bir alternatif olarak kullanımının uygun olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışmada hafif-orta şiddetli AV tedavisinde topikal %1'lik nadifloksasin ile %4'lük eritromisinin etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Her iki tedavinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliklerinin benzer olduğu görüldü. Tedavi sonunda her iki grupta da TİL, TİOL sayılarında ve GADÖ skorlarında benzer oranlarda azalma oldu. Tedavi sonunda hastaların tedavinin etkinliğini subjektif olarak değerlendirmesinde, nadifloksasin tedavisi eritromisin tedavisine oranla daha iyi bulundu. Öte yandan, klinisyenin değerlendirme sonuçlarında her iki grup arasında fark yoktu. Her iki grup arasında görülen toplam yan etki sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak, en sık görülen yan etkiler olan kuruluk ve deskuamasyon eritromisin kullanan hastalarda daha sıklıkla görüldü. Hiçbir hastada ilacın bırakılmasını gerektirecek kadar şiddetli bir yan etki görülmedi.

İki tedavinin *P. acnes*'e karşı in-vitro antibakteriyel etkinliğinin benzer olduğu saptandı. Ancak, nadifloksasinin eritromisine göre *S. epidermidis*'e olan antibakteriyel etkinliğinin kısmen daha iyi olmasına rağmen, dirençli suşların gelişimine de neden olabildiği görüldü.

Sonuç olarak, yüzünde hafif veya orta şiddetli AV'i olan hastaların tedavisinde topikal %1'lik nadifloksasin, topikal %4'lük eritromisine benzer şekilde klinik ve mikrobiyolojik etki göstermektedir. Nadifloksasinin AV tedavisinde etkili ve güvenilir bir topikal antibiyotik seçeneği olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. *Dermatology* (Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds). First edition. Spain, Mosby, Elsevier Limited. Vol 1, 531-545, 2003.
2. James WD. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med* 352: 1463-1472, 2005.
3. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 39: 354-357, 2000.
4. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol* 85: 119-126, 1971.
5. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 206: 7-10, 2003.
6. Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologists. *BMJ* 298: 1217-1219, 1989.
7. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1: 1109-1110, 1979.
8. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, Fimmel S, Gouvousis P, Herwig R, Lehrach H, Zouboulis CC, Karakiulakis G. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol* 125: 673-684, 2005.
9. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 35: 207-211, 2004.
10. Cunliffe WJ. Histology. Acne (Cunliffe WJ, ed) First edition. London, Martin Dunitz Limited. 93-114, 1989.
11. Webster GF. The pathophysiology of acne. *Cutis* 76: 4-7, 2005.
12. Oberemok SS, Shalita AR. Acne vulgaris, I: pathogenesis and diagnosis. *Cutis* 70: 101-105, 2002.
13. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 21: 363-392, 2000.
14. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol* 133: 467-475, 1992.
15. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 22: 360-366, 2004.
16. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 14: 221-225, 1986.
17. Smolinski KN, Yan AC. Acne update: 2004. *Curr Opin Pediatr* 16: 385-391, 2004.
18. Strauss JS. Sebaceous gland, acne and related disorders--an epilogue. *Dermatology* 196: 182-184, 1998.
19. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 142: 1084-1091, 2000.
20. Kealey T. Hypovitaminosis A of follicular duct as cause of acne vulgaris. *Lancet* 2: 449, 1988.
21. Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol* 110: 410-415, 1998.
22. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 98: 895-901, 1992.
23. Thiboutot DM, Strauss JS. Disease of sebaceous glands. *Dermatology in General Medicine* (Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds) 5th edition. Newyork, Mc graw-Hill Inc. 672-687. 2003.

24. Bojar RA, Holland KT. Acne and *Propionibacterium acnes*. Clin Dermatol 22: 375-379, 2004.
25. Weeks JG, McCatty L, Black T, Fulton JE Jr. The inability of a bacterial lipase inhibitor to control acne vulgaris. J Invest Dermatol 69: 236-243, 1977.
26. Webster GF, Kligman AM. A method for the assay of inflammatory mediators in follicular casts. J Invest Dermatol 73: 266-268, 1979.
27. James WD, Berger TG, Elston DM. Acne. Andrews' Diseases of the Skin, Clinical Dermatology (James WD, Berger TG, Elston DM, eds). 10th ed, Canada, Elsevier Inc. Vol 1, Chapter 13, 231-250, 2006.
28. Kang SK, Jee MS, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. A case of infantile acne due to pityrosporum. Pediatr Dermatol 20: 68-70, 2003.
29. Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy. Am J Clin Dermatol 7: 281-290, 2006.
30. Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WJ, Holland KT, Karvonen J, Reunala T. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatology 189: 344-349, 1994.
31. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol 35: 255-260, 2008.
32. Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, Williams J, Ratterman J, Waldstreicher J. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. J Am Acad Dermatol 35: 559-565, 1996.
33. Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 75: 323-326, 2009.
34. Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. Arch Dermatol 115: 571-575, 1979.
35. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol 36: 416-418, 1997.
36. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 49: 200-210, 2003.
37. 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; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol 60: 1-50, 2009.
38. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. J Am Acad Dermatol 32: 31-41, 1995.
39. Lever L, Marks R. Current views on the aetiology, pathogenesis and treatment of acne vulgaris. Drugs 39: 681-692, 1990.
40. Sporn MB, Roberts AB, Roche NS, Kagechika H, Shudo K. Mechanism of action of retinoids. J Am Acad Dermatol 15: 756-764, 1986.
41. Leyden JJ. Retinoids and acne. J Am Acad Dermatol 19: 164-168, 1988.
42. Weiss JS, Shavin JS. Topical retinoid and antibiotic combination therapy for acne management. J Drugs Dermatol 3: 146-154, 2004.
43. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management. Pediatrics 118: 1188-1199, 2006.
44. Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. S Afr Med J 95: 883-892, 2005.
45. Sykes NL Jr, Webster GF. Acne. A review of optimum treatment. Drugs 48: 59-70, 1994.

46. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 5-12, 2001.
47. Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* 16: 500-506, 2007.
48. Brand B, Gilbert R, Baker MD, Poncet M, Greenspan A, Georgeian K, Soloff AM. Cumulative irritancy comparison of adapalene gel 0.1% versus other retinoid products when applied in combination with topical antimicrobial agents. *J Am Acad Dermatol* 49: 227-232, 2003.
49. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne--an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 6: 1023-1031, 2008.
50. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol* 22: 408-411, 2004.
51. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1 % vs. isotretinoin gel 0.05 % in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 147: 523-527, 2002.
52. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05 %, benzoyl peroxide gel 5 % and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol* 17: 165-168, 1992.
53. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Van Voorhees AS, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R; American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 56: 651-663, 2007.
54. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* 132: 204-208, 1995.
55. Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Paediatr Drugs* 5: 301-313, 2003.
56. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 196: 130-134, 1998.
57. Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 5: 79-84, 2004.
58. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, Simpson NB, Walters CE, Carnegie E, Lewis JB, Dada J, Haynes M, Williams K, Williams HC. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 364: 2188-2195, 2004.
59. Ishikawa H, Tabusa F, Miyamoto H, Kano M, Ueda H, Tamaoka H, Nakagawa K. Studies on antibacterial agents. I. Synthesis of substituted 6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizine-2-carboxylic acids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 37: 2103-2108, 1989.
60. OPC-7251 Acne study group. Evaluation of a new synthetic antimicrobial agent, 1% OPC-7251 cream, in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, group comparative study with cream base. *Nishinohon J Dermatol* 52: 802-813, 1990.
61. Kawabata S, Ohguro K, Mukai F, Ohmori K, Miyamoto H, Tamaoka H. Bacteriological evaluation of OPC-7251 for a new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent. 1: In vitro antibacterial activity. *Chemotherapy* 17: 1160-1178, 1989.

62. Kawabata S, Masada H, Wakebe H, Ohmori K, Tamaoka H. Bacteriological evaluation of OPC-7251, a new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent. 2: Therapeutic effect of OPC-7251 cream on experimental infection model in mice. *Chemotherapy* 37: 1179-1183, 1989.
63. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 32: 9-15, 2001.
64. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niva Y. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol* 86: 449-453, 1986.
65. Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Asada Y, Niva Y. Suppressive effects of linoleic acid on neutrophil oxygen metabolism and phagocytosis. *J Invest Dermatol* 95: 271-274, 1990.
66. Akamatsu H, Sasaki H, Kurokawa I, Nishijima S, Asada Y, Niwa Y. Effect of nadifloxacin on neutrophil functions. *J Int Med Res* 23: 19-26, 1995.
67. Inui S, Nakao T, Itami S. Modulation of androgen receptor transcriptional activity by anti-acne reagents. *J Dermatol Sci* 36: 97-101, 2004.
68. Murata K, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. Nadifloxacin downmodulates antigen-presenting functions of epidermal Langerhans cells and keratinocytes. *J Dermatol Sci* 42: 91-99, 2006.
69. Kuwahara K, Kitazawa T, Kitagaki H, Tsukamoto T, Kikuchi M. Nadifloxacin an antiacne quinolone antimicrobial inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 38: 47-55, 2005.
70. Webster G Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris *J Am Acad Dermatol* 43: 47-50, 2000.
71. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H; European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol* 14: 391-399, 2004.
72. Webster GF, McGinley KJ, Leyden JJ. Inhibition of lipase production in *Propionibacterium acnes* by sub-minimal-inhibitory concentrations of tetracycline and erythromycin. *Br J Dermatol* 104: 453-457, 1981.
73. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 49: 1-37, 2003.
74. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 121: 51-57, 1989.
75. Amin K, Riddle CC, Aires DJ, Schweiger ES. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* 6: 873-880, 2007.
76. Weinberg J. The anti-inflammatory effects of tetracyclines. *Cutis* 75: 6-11, 2005.
77. Acar MA, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. *Dermatoloji* (Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, eds). Üçüncü baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. Cilt 1, 1189-1205, 2008.
78. Tan HH. Antibacterial therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 4: 307-314, 2003.
79. Layton AM, Cunliffe WJ. Phototoxic eruptions due to doxycycline: a dose related phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 18: 425-427, 1993.
80. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol* 122: 233-244, 1990.

81. Gammon WR, Meyer C, Lantis S, Shenefelt P, Reizner G, Cripps DJ. Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 14: 183-186, 1986.
82. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. *Drugs* 44: 750-799, 1992.
83. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 36: 239-240, 1997.
84. Thiboutot D. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. *J Eur Acad Dermatol* 15: 57-61, 2001.
85. Koulianos GT. Treatment of acne with oral contraceptives: criteria for pill selection. *Cutis* 66: 281-286, 2000.
86. Hanstead B, Reymann F. Cyproterone acetate in the treatment of acne vulgaris in adult females. *Dermatologica* 164: 117-126, 1982.
87. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in female acne treatment. *Dermatology* 196: 148-152, 1998.
88. Tan JK. New developments in hormonal therapy for acne. *Skin Therapy Lett* 12: 1-3, 2007.
89. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, Wise P. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 111: 209-214, 1984.
90. Nader S, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Acne and hyperandrogenism: impact of lowering androgen levels with glucocorticoid treatment. *J Am Acad Dermatol* 11: 256-259, 1984.
91. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for the optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 27: 2-7, 1992.
92. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne: a study of relapses. *Dermatologica* 180: 240-243, 1990.
93. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol* 157: 1240-1248, 2007.
94. Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 63-67, 2001.
95. Jones DH, Greenwood R, Cunliffe WJ. Dose-response relationship of sebum suppression by 13-cis-retinoic acid in severe acne. *Br J Dermatol* 109: 366-367, 1983.
96. Karlsson T, Vahlquist A, Kedishvili N, Törmä H. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun* 303: 273-278, 2003.
97. Clark SM, Cunliffe WJ. Acne flare and isotretinoin. Incidence and treatment. *Br J Dermatol* 133: 26, 1995.
98. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 45: 150-157, 2001.
99. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT. Retinoic acid embryopathy. *N Eng J Med* 313: 837-841, 1985.
100. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression and isotretinoin: is there a causal link. *J Am Acad Dermatol* 45: 168-175, 2001.
101. Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol* 45: 158-167, 2001.

102. Kanelleas AI, Thornton S, Berth-Jones J. Suggestions for effective contraception in isotretinoin therapy. *Br J Clin Pharmacol* 67: 137-138, 2009.
103. Isenberg HD. Agar Dilution MIC Test for Anaerobic Bacteria. *Clinical Microbiology Procedures Handbook Editor in Chief* (Isenberg HD, ed). Second edition. New York, Long Island Jewish Medical Center, North Shore Long Island Jewish Health System. Volume 2, Chapter 5.9,1-8, 2004.
104. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, fifteenth informational supplement. Approved standard CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, Pa. 100-115, 2005.
105. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standards. Clinical Laboratory Standards Institute. 6th ed. Wayne, PA. M11-A6, 2004.
106. Oprica C, Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 11: 204-213, 2005.
107. Kahlmeter G, Brown DF, Goldstein FW. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 12: 501-503, 2006.
108. Bojar RA, Hittel N, Cunliffe WJ, Holland KT. Direct analysis of resistance in the cutaneous microflora during treatment of acne vulgaris with topical 1%nadifloxacin and 2%erythromycin. *Drugs* 49: 164-167, 1995.
109. Sidney Siegel, N. John Castellan Jr. Non parametric statistics for the behavioral sciences. New York, MC. Graw-Hill Inc. Chapter 7.2, 180, 1988.
110. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. *Propionibacterium acnes* resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 206: 54-56, 2003.
111. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *JEADV* 15: 51-55, 2001.
112. Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, Asada Y, Kawabata S. Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: a double-blind group comparison study versus cream base. *J Am Acad Dermatol* 25: 674-681, 1991.
113. OPC-7251 Acne study group. Evaluation of a new synthetic antimicrobial agent, 1%OPC-7251 cream, in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, group comparative study with cream base. *Nishinohon J Dermatol* 52: 802-813, 1990.
114. Habbema L, Koopmans B, Menke HE, Doornweerd S, De Boulle K. A 4%erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2%erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study. *Br J Dermatol* 121: 497-502, 1989.
115. Korting HC, Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice. *Drugs Exp Clin Res* 15: 447-451, 1989.
116. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1%cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2%cream. *Eur J Dermatol* 16: 48-55, 2006.
117. Schöfer H, Göllner A, Kusche W, Schwantes U. Effectiveness and Tolerance of Topical Nadifloxacin in the Therapy of Acne Vulgaris (grade I-II): Results of a Non-interventional Trial in 555 Patients. *The Journal of Applied Research* 9: 44-51, 2009.
118. Ueno K, Kato N, Watanabe K, Shunji M, Shikano Y, Goto Y. Bacteriological evaluation of OPC-7251 cream in acne. *Chemotherapy* 38: 1048-1059, 1990.
119. Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B. *Propionibacterium acnes* colonization in acne and nonacne. *Dermatology* 196: 55-58, 1998.

120. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 9: 25-28, 1999.
121. Ertuğrul MB. Urosepsis. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 3: 29-32, 2007.
122. Alba V, Urban E, Angeles Dominguez M, Nagy E, Nord CE, Palacín C, Vila J. In vitro activity of nadifloxacin against several Gram-positive bacteria and analysis of the possible evolution of resistance after 2 years of use in Germany. *Int J Antimicrob Agents* 33: 272-275, 2009.
123. Gübelin W, Martínez MA, Molina MT, Zapata S, Valenzuela ME. Antimicrobial susceptibility of strains of *Propionibacterium acnes* isolated from inflammatory acne. *Rev Latinoam Microbiol* 48: 14-16, 2006.
124. Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne lesions. *J Dermatol* 27: 318-323, 2000.
125. Nenoff P, Hausteil UF, Hittel N. Activity of nadifloxacin (OPC-7251) and seven other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria isolated from bacterial skin infections. *Chemotherapy* 50: 196-201, 2004.
126. Nishijima S, Kurokawa I, Nakaya H. Susceptibility change to antibiotics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin infections between July 1994 and November 2000. *J Infect Chemother* 8: 187-9, 2002.
127. Dreno B, Reynaud A, Moyse D, Habert H, Richet H. Erythromycin-resistance of cutaneous bacterial flora in acne. *Eur J Dermatol* 11: 549-553, 2001.
128. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 121: 51-57, 1989.
129. Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 196: 119-125, 1998.

8. EK

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:	Yaşı:
Geliş Tarihi:	Cinsiyeti:
Dosya No:	GADÖ skoru:
Telefon No:	Akne vulgaris süresi:
Adres:	

Daha önceki akne tedavileri:

Topikal	BPO	BPO+ Eritromisin	Tetrasiklin	Eritromisin	Klindamisin
Başlangıç					
Süre					
Fayda					

Topikal	Adapalen	Tretinoin	İzotretinoin + Eritromisin	Azaleik asit	Salisilik asit
Başlangıç					
Süre					
Fayda					

Daha önceki akne tedavileri:

Sistemik	Doksisiklin	Tetrasiklin	Azitromisin	İzotretinoin	Diğer
Başlangıç					
Süre					
Fayda					

(Fayda görme yüzdesi: tam % 100, kısmen % 50-99, az % 10-49, hiç ≤ % 10)

Lezyon Sayımı

Yüz Lokalizasyonları 1) Alın 2) Sağ yanak 3) Sol yanak 4) Burun 5) Çene 6) Göğüs ve üst sırt

VİZİT	Açık komedon			Kapalı komedon			Toplam non-inf. lezyon			Papül			Püstül			Toplam İnf. lezyon			GADÖ Skoru	Foto
0. hafta																				
2. hafta																				
4. hafta																				
6. hafta																				
8. hafta																				
10. hafta																				
12. hafta																				

Yan Etki Skorlaması

0: Yok 1: Var

Vizit	2. hafta	6. hafta	12. hafta
Eritem			
Deskuamasyon			
Kuruluk			
Yanma			
Kaşınıtı			
Sıcaklık hissi			
Ürtiker			
Hipopigmentasyon			
Hiperpigmentasyon			
İrritan kontakt dermatit			

Hastaların Tedaviyi Değerlendirmesi

“Tedaviye başlandığından beri hastalığınızdaki değişimi nasıl değerlendiriyorsunuz?”

VİZİT	Kötüleşme	Değişim yok (≤ %25 düzelme)	İyi (%25-75 düzelme)	Çok iyi (%76-100 düzelme)
12. hafta				

- 1- Kötüleşme
- 2- Değişim yok (≤ %25 düzelme)
- 3- İyi (%25-75 düzelme)
- 4- Çok iyi (%76-100 düzelme)

Klinisyenin Tedaviyi Değerlendirmesi

VİZİT	Kötüleşme	Değişim yok (≤ %25 düzelme)	İyi (%25-75 düzelme)	Çok iyi (%76-100 düzelme)
12. hafta				

- 1- Kötüleşme
- 2- Değişim yok (≤ %25 düzelme)
- 3- İyi (%25-75 düzelme)
- 4- Çok iyi (%76-100 düzelme)