



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSTE
TOPIKAL SODYUM SULFASETAMİDİN ETKİSİ:
AÇIK, RANDOMİZE, PARALEL GRUPLU ÇALIŞMA**

Dr. Ayşegül TURAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSTE
TOPIKAL SODYUM SULFASETAMİDİN ETKİSİ:
AÇIK, RANDOMİZE, PARALEL GRUPLU ÇALIŞMA**

Dr. Ayşegül TURAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ AKNE VULGARİSTE
TOPIKAL SODYUM SULFASETAMİDİN ETKİSİ:
AÇIK, RANDOMİZE, PARALEL GRUPLU ÇALIŞMA**

Dr. Ayşegül TURAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
BULGULAR.....	11
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	21
EKLER.....	28
KAYNAKLAR.....	34
TEŞEKKÜR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	41

ÖZET

Hafif ve orta dereceli akne vulgariste en çok kullanılan topikal antibiyotikler klindamisin ve eritromisindir. Topikal antibiyotiklerin benzoil peroksit ile kombinasyonu etkinliği artırır ve *Propionibacterium acnes*'e karşı gelişen antibiyotik direncini azaltır. Sodyum sulfasetamid sülfonamid grubu bir antibiyotiktir. Uzun yıllardır bilindiği halde akne tedavisinde fazla kullanılmayan bu ajan son zamanlarda tekrar gündeme gelmiştir. Çalışmamızda hafif ve orta derecedeki akne vulgariste topikal sulfasetamidin etkinliğini klindamisin ve eritromisin ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Randomize, açık-uçlu, paralel gruplu çalışmamızda 20 olguya sodyum sulfasetamid %10 losyon (birinci grup), 20 olguya klindamisin %1 losyon (ikinci grup) ve 20 olguya da eritromisin %2 krem (üçüncü grup) 12 hafta süre ile sabah-akşam olmak üzere günde iki kez uygulandı. Tedavi tüm hastalarda benzoil peroksit %5 losyon ile kombine edildi. Olgular başlangıçta, 4., 8. ve 12. haftalarda noninflamatuvar (açık ve kapalı komedon) ve inflamatuvar (papül ve püstül) lezyon sayıları açısından değerlendirildi ve yan etkiler kaydedildi.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve akne süresi yönünden anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışma sonunda her 3 tedavi yöntemi ile de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Noninflamatuvar lezyon sayısı ve total lezyon sayısındaki azalma açısından 4., 8. ve 12. haftalarda her 3 grup arasında anlamlı fark saptanmazken inflamatuvar lezyon sayısındaki azalma açısından 8. haftada klindamisin diğer tedavilere göre daha üstün bulundu ($p<0,05$). Yan etki görülme oranları açısından da her 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada topikal sodyum sulfasetamidin, hafif ve orta şiddette akne vulgarisin tedavisinde, benzoil peroksitle kombine kullanıldığında klindamisin ve eritromisin gibi etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç daha geniş olgu sayılı çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: akne, benzoil peroksit, eritromisin, klindamisin, sodyum sulfasetamid

SUMMARY

EFFICACY OF TOPICAL SODIUM SULFACETAMIDE IN MILD AND MODERATE ACNE VULGARIS: A RANDOMIZED, OPEN-LABELED PARALLEL-GROUPED STUDY

Clindamycin and erythromycin are the most widely used topical antibiotics in mild and moderate acne vulgaris. Combination of topical antibiotics with benzoyl peroxide increases efficacy and reduces antibiotic resistance to *Propionibacterium acnes*. Sodium sulfacetamide is a sulfonamide antibiotic. This agent, which is not widely used in acne treatment although it has been known for many years, acquired currency recently again. In this study, we aimed to assess the efficacy of the sodium sulfacetamide comparing with the other widely used topical antibiotics in mild and moderate acne vulgaris.

In our randomized, open-labeled, parallel grouped study, 20 cases were given sodium sulfacetamide 10% lotion (1st group), 20 cases were given clindamycin 1% solution (2nd group), and 20 cases were given erythromycin 2% gel (3rd group) twice daily for 12 weeks. Treatment was combined with benzoyl peroxide in all groups. Noninflammatory (open and closed comedones) and inflammatory (papules and pustules) lesion counts were assessed at 4., 8. and 12. weeks and adverse events were recorded.

There was no significant difference between groups for age, sex and acne duration ($p>0.05$). Statistically significant decrease was obtained with all 3 treatments at the end of the study ($p<0.05$). No significant difference was detected between 3 groups for noninflammatory and total lesion counts at 4. 8. and 12. weeks, but clindamycin was superior to other treatments at 8th week ($p<0.05$). There was no statistically difference for adverse effect rates between groups ($p>0.05$).

In this study, topical sodium sulfacetamide was found to be as effective and safe as erythromycin and clindamycin when combined with benzoyl peroxide in the treatment of mild and moderate acne vulgaris. These results should be supported by further and larger studies.

Key words: acne, benzoyl peroxide, clindamycin, erythromycin, sodium sulfacetamide

GİRİŞ

Akne vulgaris pilosebase birimin kronik, inflamatuvar bir hastalıdır. Deride sebase bezlerin yoğun olarak yerleştiği yüz ile gövde ve kolların üst kısımlarında görülür (1,2). Hastalığın şiddeti ve süresi kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir. Genellikle adolesan çağın bir hastalığı olan akne vulgaris 12–24 yaş arasındaki bireylerin %85'inde görülmektedir (3). Kadınların yaklaşık %12, erkeklerin %3'ünde 44 yaşına kadar devam edebilir (4).

Akne vulgarisin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte birbiriyle ilişkili çeşitli faktörlerin etkileşimine bağlı, multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Etiyopatogenezinde başlıca dört faktör yer alır. Bunlar sebum üretiminde artış, pilosebase kanalın hiperkeratinizasyonu, mikrobiyal floranın etkileri ve inflamasyon gelişimi şeklinde sıralanabilir (1,5–10).

Pilosebase birim akne lezyonlarının oluştuğu yapıdır. Bir kıl folikülü ve ona açılan sebase bezden oluşur. Bu yapı çok katlı yassı epitel ile döşeli infundibulum adı verilen bölge ile deri yüzeyine açılır. Epidermiste olduğu gibi, kıl folikülünü oluşturan korneositler de yenilenip sebum adı verilen sebase bez salgısı ile birlikte deri yüzeyinden dışarı atılır (5).

Akne vulgarisin gelişimi için aktif sebase bez şarttır. Sebase bezlerin faaliyetleri androjenler başta olmak üzere östrojen, hipofiz hormonları ve böbreküstü bezi hormonları ile düzenlenmektedir. Puberte çağına girildiğinde androjenetik hormonların uyarısı ile bu bezler büyür ve sebum üretiminde bir artış ortaya çıkar (1,11–13). Akneli kişilerde bu artış normal kişilere göre daha fazladır (1,14). Sebumun komedojenik olduğu ve inflamasyona neden olduğu bilinmekte olup sebum miktarı ile akne şiddeti arasında bir ilişki vardır (5,15–17).

Akneli kişilerde androjenlerin uyarımı ve pilosebase kanaldaki sebum lipidlerinin irritan etkisi nedeniyle foliküler korneosit üretimi ve korneositlerin yapışıklığı da artmıştır. Bunun sonucu olarak kanalda bir hiperkeratinizasyon meydana gelir ve çoğalan keratinositler ile birlikte yoğun keratinize materyal kıl folikülü açıklığını tıkayarak aknenin ilk lezyonu olan komedon oluşumuna neden olur (1,8,18). Komedon oluşumunu başlattığı düşünülen diğer

faktörler; akneli hastaların sebumundaki göreceli linoleik asit eksikliği nedeniyle deri bariyer fonksiyonunun bozularak hiperkeratinizasyona katkı sağlaması ve foliküllerde bulunan, hem hiperkeratinizasyona hem de inflamasyona yol açan akne patogenezindeki en önemli sitokin olan İnterlökin-1 alfa (IL-1 α) varlığıdır (5,15,19,20).

Foliküldeki yoğun sebum ve hiperkeratinizasyon, başta *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) olmak üzere *Staphylococcus epidermidis* ve *Pityrosporum ovale* gibi çeşitli intrafoliküler mikroorganizmaların kolonizasyonu için uygun bir ortam sağlar (1,5,9). Akne enfeksiyöz bir hastalık değildir ancak *P. acnes* inflamasyonu başlatan temel etken olması nedeniyle akne patogenezindeki en önemli mikroorganizmadır. *P. acnes* gram pozitif, anaerob özellikte bir basil olup hareketsizdir ve lipitte bol oranda bulunur. Şekerleri fermente ederek propionik asit ortaya çıkarır. Hareketsiz olduğu halde foliküler kanalın derinlerine kadar penetre olabilmesinin nedeni tam olarak bilinmese de folikülün fizyolojik mikroçevresi (O₂ basıncı ve pH gibi) ve mikroorganizmanın bu mikroçevreye adaptasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Folikül içinde çoğalan *P. acnes* salgıladığı lipazlarla sebumdaki trigliseritleri serbest yağ asitlerine parçalar. Bu yağ asitleri hiperkeratinizasyona yol açarak komedon oluşumunu tetikleyebilir (1,6,21,22).

İnflamasyon ise yine *P. acnes* başta olmak üzere mikroorganizmaların kendisi, salgıladıkları lipazlar, proteazlar, hyaluronidazlar ve açığa çıkardıkları serbest yağ asitleri yanında IL-1, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi çeşitli proinflamatuvar medyatörler ve kemotaktik faktörler aracılığıyla oluşturulur (1,5,9,10,23-25). Son zamanlarda Toll-like reseptör 2'nin de (TLR-2) akne patogenezinde rol aldığı üzerinde durulmaktadır. TLR-2 patern tanıyıcı bir reseptördür. *P. acnes* hücre duvarındaki peptidoglikanlara bağlandığı zaman monositlerden IL-8 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salınımını artıran bir transkripsiyon faktörünü aktive eder. Bunun da aknedeki inflamasyonda rolü olduğu bildirilmiştir (25,26). Sonuç olarak ortamda çoğalan inflamatuvar hücreler folikül duvarından içeri geçerek folikül duvarını rüptüre edecek lizozomal

enzimleri salgırlar ve klinik olarak inflamatuvar tablo ortaya çıkar (24). Aynı zamanda komedonların varlığı ve artan sebum miktarı da yırtılmaya katkıda bulunur ve folikül içeriği dermise dökülür. Böylece yabancı cisim reaksiyonu gelişerek inflamasyon daha da artar (21).

Akneli hastalar bu bakteriye karşı hem hücrenel hem de humoral bağışıklık geliştirmekte olup *P. acnes*'e karşı serum antikor seviyelerinin daha yüksek olduğu bireylerde akne gelişme riskinin ve şiddetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (27–29). Bu sonuç belki de akne vulgarisin neden bazı gençlerde daha şiddetli olduğunu açıklayabilir. Ancak *P. acnes* miktarı ile akne şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır (30).

Akne lezyonları klinik olarak noninflamatuvar ya da inflamatuvar karakterde olabilen polimorfik lezyonlardır. Akne vulgariste ilk olarak ortaya çıkan ve ancak histolojik kesitlerde görülebilen lezyon, foliküler bir tıkala karakterize olan mikrokomedondur (5,6,24,31). Bu mikrokomedonlar folikülün zaman içinde yağ, bakteri ve hücre atıklarıyla dolması ile gözle görülebilen, foliküler açıklığı olmayan, beyaz renkli kapalı komedonlara veya keratin dolu foliküler açıklığı olan, melanin nedeniyle siyah renkli açık komedonlara dönüşür. Komedonlar aknenin noninflamatuvar lezyonlarıdır. Aknenin inflamatuvar lezyonları ise papül, püstül, nodül ve kistler olup genellikle bu komedonlardan köken alırlar ve *P. acnes*'in meydana getirdiği inflamasyon sonucu foliküllerin rüptüre olmasıyla ortaya çıkarlar. İlk olarak 1–5 mm çapında eritemli papüller ve bunların steril pü içeren formları olan püstüller oluşurken aknenin şiddeti arttıkça tabloya daha inflame, endure ve hassas olan nodüller ve daha derin, pü ve seröanjinoz sıvı içeren kistler eklenir(1,2,5,6). Farklı lezyonların oluşmasının nedeni *P. acnes*'e karşı duyarlılığın ve inflamasyonun şiddetinin değişken olmasıdır. Tüm bu lezyonlar tedavi edilmediği takdirde postinflamatuvar hiperpigmentasyona ve çeşitli tipte skarlara yol açabilirler.

Akne şiddetini belirlemede günümüze kadar çok çeşitli sınıflandırmalar kullanılmıştır (32,33). Bu derecelendirme sistemlerini esas olarak lezyon sayımı ve global değerlendirme (klinik ve/veya fotoğraflar ile) olmak üzere 2 ana gruba ayırmak mümkündür. Her yöntemin olumlu tarafları olduğu kadar

eksik veya yetersiz kaldığı noktalar da mevcuttur. Bu nedenle henüz herkes tarafından kabul edilmiş ortak bir derecelendirme yöntemi yoktur. Pratikte en çok tercih edilen yöntem ise akneyi hafif, orta ve şiddetli şeklinde sınıflandırmaktır. Hafif aknede kapalı veya açık komedonlar esas lezyonlardır. Az sayıda papül ve püstül görülebilirken nodül yoktur ve skar bırakma riski düşüktür. Orta dereceli aknede ise komedonlar daha yaygın olup papül ve püstül gibi inflamatuvar lezyonlar da daha belirgin olarak görülmektedir. Az sayıda nodül eşlik edebilir. Şiddetli aknede yaygın papül ve püstüllerle birlikte çok sayıda nodül mevcuttur (2). Pochi ve ark.nın (34) 1991’de yayınladıkları Akne Sınıflandırılması Konsensus Konferansı Bildirgesinde inflamatuvar lezyonlar için lezyon sayımına dayalı olarak bu derecelendirme önerilmiştir (Tablo–1). Lezyon sayımında lezyonlar önce kendi aralarında tiplerine göre sınıflandırıldıktan sonra tek tek saymak suretiyle belirlenir. Lucky ve ark. (35) özellikle tecrübeli kişiler tarafından uygulandığında aknenin klinik değerlendirmesinde lezyon sayımının güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Lezyon sayımında lezyonların net görülebilmesi için uygun ve yeterli ışık sağlanmalı, iyi bir inspeksiyondan sonra lezyonlar mutlaka palpe edilerek gerçek derinlikleri hissedilmelidir.

Tablo–1: İnflamatuvar akne lezyonları için şiddet derecelendirmesi

Şiddet	Papül/püstül	Nodül
Hafif	Az sayıda	Yok
Orta	Az sayıda/birçok	1 – 2 adet
Şiddetli	Çok sayıda ve/veya şiddetli	Çok sayıda

Akne esas olarak mortaliteye yol açmamakla birlikte özellikle hassas bir dönem olan adolesan çağıdaki gençlerde ciddi fiziksel ve psikolojik morbiditeye yol açabilmektedir (36,37). Akne hastalarının kendine güven duyguları daha az, sosyal ilişkileri kısıtlı, depresyon, anksiyete skorları ise daha yüksek bulunmuştur (36). Erken tedavi ise aknenin düzelmesini sağlamak yanında skar ve pigmentasyon gelişimini de engelleyerek hastaların yaşam kalitesini yükseltecektir.

Akne vulgaris tedavisinde patogeneizde rolü olduğuna inanılan faktörlere karşı çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Genel olarak tedavide 4 ana prensip vardır. Bunlar foliküler keratinizasyonu uygun yönde değiştirmek (komedolizis), sebace bezin aktivitesinde azalma sağlamak, başta *P. acnes* olmak üzere foliküler bakteriyel popülasyonu azaltmak, bakterilerin inhibe edilmesi ile ekstrasellüler inflamatuvar olayı düzeltmek ve antiinflamatuvar etki oluşturmaktır (6,15,38,39).

Hafif ve orta şiddetli aknede genel olarak ilk tercih edilen tedavi şekli topikal tedavilerdir. Günümüzde akne vulgaris tedavisinde en sık kullanılan topikal tedavi ajanları retinoidler, benzoil peroksit (BP), topikal antibiyotikler ve azelaik asittir.

Benzoil peroksit antibakteriyel ve komedolitik etkisi olan bir topikal tedavi ajanıdır ve hafif ve orta şiddetli aknenin tedavisinde en sık kullanılan birinci basamak tedavilerden biridir (40–42). Lipofilik bir molekül olan BP topikal uygulama ile epidermisten emilerek pilosebace kanal içine geçer. Burada serbest oksijen radikallerinin salınımı aracılığıyla bakteriyel hücre membranlarındaki proteinleri oksidize ederek bakterisidal etki gösterir (43). Yapılan çalışmalarda en az klindamisin ve eritromisin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (44–46). BP ile bugüne kadar *P. acnes* direnci gelişmemiştir (47). Hem noninflamatuvar hem de inflamatuvar lezyonlara etkili olan BP'nin sebum üretimini baskıladığı gösterilememiştir (48). BP genellikle kızarıklık, soyulma ve kuruluk gibi yan etkilere yol açabilir ve hastaların %1 – 2,5'inde kontakt alerji gelişebilir (31,49–51).

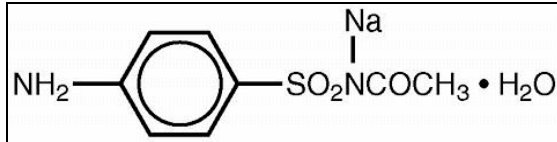
Günümüzde akne vulgaris tedavisinde en sık kullanılan topikal antibiyotikler ise eritromisin ve klindamisinidir (52–54). Bu antibiyotikler bakteriyostatik etkileri ile *P. acnes*'in folikül içindeki sayısını azaltır ve böylece *P. acnes* tarafından üretilen lipazlar ve IL–1 gibi bir takım proinflamatuvar medyatörleri baskılayarak dolaylı olarak inflamasyonu azaltırlar. Ayrıca bu antibiyotiklerin lökosit kemotaksisini baskılayarak doğrudan antiinflamatuvar etki gösterdikleri de bildirilmiştir (7,55–57). Bu özellikleri sayesinde antibiyotikler özellikle inflamatuvar aknede etkili olup noninflamatuvar lezyonlara etkinlikleri ise daha sınırlıdır. Topikal antibiyotik kullanımı ile

ortaya çıkan yan etkiler genellikle hafif şiddette ve seyrek olup en çok kuruluk, kaşıntı, kızarıklık ve soyulma gibi irritasyon belirtileri görülmektedir. Topikal klindamisin uygulaması ile sistemik emilime bağlı olarak psödomembranöz enterokolit geliştiği bildirilmiştir (58).

Bu antibiyotiklerin yıllar boyu yaygın bir şekilde kullanılması propionibakterilere karşı çapraz–direnç geliştiren suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Son zamanlarda Avrupa’da gerçekleştirilen bir çalışmada akne vulgarisli hastaların en az %50’sinde eritromisin ile klindamisine dirençli *P. acnes* suşlarının kolonize olduğu bildirilmiştir (53). Eritromisin ve klindamisin arasında çapraz direnç olabildiği de gösterilmiştir (59,60). Topikal antibiyotiklerle tedavi süresi uzadıkça direnç gelişimi de artmaktadır (38, 57,61). Bu nedenle topikal antibiyotik kullanım süresinin 3 ay ile sınırlandırılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda antibiyotiklerin BP ile kombine kullanımlarında direnç gelişen suşların azaldığı görülmüştür (62,63). Kombinasyon tedavisi BP ile topikal antibiyotiklerin bir taşıyıcı içinde birleştirildiği ürünlerin kullanılmasıyla veya her bir ürünün farklı zamanlarda uygulanmasıyla yapılabilir. Chalker ve ark.nın (64) yaptıkları bir araştırmada %3 eritromisin ve %5 BP içeren kombinasyon ürününün papül ve püstülleri azaltmada tek başına eritromisin ve tek başına BP’ye göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Yine *P. acnes* sayısındaki azalma, klindamisine dirençli *P. acnes* sayısındaki azalma ve total akne lezyonu sayısındaki azalma açısından yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavisi tek başına BP ve tek başına klindamisine üstün bulunmuştur (65–67). Topikal eritromisin ve klindamisin tek başına veya BP ile kombine kullanımlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda ise çoğunlukla birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır (68–71).

Sodyum sulfasetamid, akne vulgaris tedavisinde etkili olan bir diğer topikal ajandır. Sulfonamid grubu bakteriyostatik etkili bir antibakteriyeldir. İlk olarak 1938’de sentezlenen bu ürün N–sulfanililasetamid’in monohidrate sodyum tuzu olup yapısal formülü Şekil–1’de gösterilmiştir (72,73). PABA’nın yarışmalı antagonisti olarak hareket ederek bakteriyel DNA sentezini durdurur (74). *P. acnes* de dahil olmak üzere çeşitli gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı etki gösterir (73,74). Sodyum sulfasetamid

dünyada uzun yıllardır sülfür ile kombine olarak akne tedavisinde kullanılmakla birlikte literatürde bu ajanın kullanıldığı klinik çalışmalar sınırlıdır (75–78). Sodyum sulfasetamid/sülfür ile 1993 yılında 60 kadın hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada toplam akne lezyonu sayısında %78 azalma saptanmış ve hastaların tamamında klinik iyileşme cevabı alınmıştır (77). Yine 25 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada komedonlar ve inflamatuvar lezyonlar üzerine etkili bulunmuştur (78). Sülfürün hafif keratolitik etkisinden faydalanılmakta olup kombinasyonun sinerjistik etki sağladığı bildirilmektedir (72). Ancak sülfür içermeyen preparatlara göre daha iritan olduğu düşünülmektedir (79). Sodyum sulfasetamid alkol ve sülfür içermeyen hyaluronik asitli sıvağ içerisindeki formülüyle son yıllarda ülkemizde de kullanıma girmiştir. Hyaluronik asit derinin ekstrasellüler matriksi içinde bulunur ve yüksek nemlendirici etki gösterir; inflamasyon ve yara iyileşmesinde gerekli olan hücre hareketini kolaylaştırarak doku tamirini hızlandırır. Dermisin elastik özelliklerine ve epidermal farklılaşmaya da katkıda bulunur(80–83). Hyaluronik asit sıvağı içerisindeki sülfür içermeyen sodyum sulfasetamidin etkinliğinin diğer topikal antibiyotiklerle karşılaştırıldığı bir çalışma henüz bildirilmemiştir.



Şekil-1: Sodyum sulfasetamidin kimyasal yapısı N-[(4-aminofenil) sulfonil]-asetamid, monosodyum tuzu, monohidrat

Çalışmamızda hafif ve orta şiddetli akne vulgaris tedavisinde hyaluronik asit sıvağı içerisindeki sülfür içermeyen topikal sodyum sulfasetamidin etkinliğini, halen yaygın olarak kullanılmakta olan topikal eritromisin ve topikal klindamisin ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuzu Haziran 2005 ile Haziran 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Pochi ve ark. nın 1991'de yayınladıkları Akne Sınıflandırılması Konsensus Konferansı Bildirgesine göre (34) hafif veya orta şiddette akne vulgaris tanısı alan 61'i kadın 19'u erkek toplam 80 hasta oluşturmaktadır.

Hastalarımızın son 6 aydır oral retinoid, son 1 aydır oral, son 2 haftadır topikal herhangi bir akne tedavisi almamış olmasına, herhangi bir oral kontraseptif ve antibiyotik kullanımı olmamasına, gebe ya da emzirme döneminde olmamasına, anamnezinde kardiyak, renal ya da hepatik bir rahatsızlığı bulunmamasına, hirsütizm, adet düzensizliği gibi polikistik over sendromu semptomlarının bulunmamasına ve çalışmada kullanılacak topikal antibiyotiklere karşı önceden bilinen duyarlılığı bulunmamasına dikkat edildi.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul karar no:2005–12/23) ve çalışma kriterlerine uygun olarak tedaviye alınan hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, akne süresi, ailede akne öyküsü, daha önce akne için almış oldukları tedaviler, varsa ek rahatsızlıkları ve kullanmakta oldukları diğer ilaçlar kayıt edildi.

Her hastanın başlangıçtaki yüz fotoğrafları alındıktan sonra tedavi öncesi, her iki kulak ile saç başlangıç çizgisi ve çene arasında kalan yüz bölgesindeki akne lezyonları beyaz floresan ışık altında aynı araştırmacı tarafından tek tek sayıldı. Açık ve kapalı komedonlar noninflamatuvar lezyonlar olarak, papül ve püstüller inflamatuvar lezyonlar olarak kayıt edildi. Orta şiddetli aknede görülebilen bir iki nodül ise esas olarak sistemik tedavinin etkili olduğu şiddetli akne vulgariste görülen lezyonlar olduğundan bu çalışmadaki lezyon sayımı kapsamına alınmadı. Hastalar çalışmaya alınma sıralarına göre randomize edilerek 3 paralel gruba ayrıldı. Her bir grupta çalışmayı tamamlayan en az 20 hasta olması amaçlandı. Buna göre birinci gruba (31 hasta) topikal sodyum sulfasetamid %10 losyon (Sivex®

losyon, Orva, Türkiye), ikinci gruba (25 hasta) topikal klindamisin fosfat %1 losyon (Cleocin-T[®] losyon, Eczacıbaşı, Türkiye), üçüncü gruba (24 hasta) topikal eritromisin %2 jel (Aknilox[®] jel, Assos İlaç, Türkiye) ve tüm hastalara hem bakteri direncini azaltmak hem de etkinliği artırmak amacıyla (62–67) kombinasyon tedavisi olarak topikal BP %5 losyon (Aknefug[®] losyon, Orva, Türkiye) verildi. Topikal antibiyotikler ve BP hastalar tarafından, antibiyotik direnç gelişim riskini azaltmak amacıyla 12 hafta boyunca (38,57,61) her gün, günde iki kez sabah ve akşam, yüz suyla yıkanıp kurulandıktan sonra, göz çevresi hariç tüm yüze, ince bir tabaka oluşturacak şekilde 15 dakika arayla uygulandı. Hastalara tedavi süresi boyunca yüze nemlendirme amacıyla nötr epitelizan bir kremin (Bepanthen[®] krem) gün içinde istenilen sıklıkta sürülmesi, bunun dışında farklı bir krem uygulanmaması ve yüzlerini sadece nötr pH'lı bir sabun (Neutrogena[®] akneye yatkın deri için sabun) ile yıkamaları önerildi.

Hastalar tedavinin başlangıcında, 4. haftasında, 8. haftasında ve tedavi sonunda değerlendirildi. Kontrol muayenelerinde hastaların yüz bölgesindeki açık ve kapalı komedonları, papülleri ve püstülleri beyaz floresan ışık altında sayıldı. Her kontrolde hastalara kızarıklık, soyulma, kuruluk, yanma ve kaşıntı gibi lokal yan etkilerin veya herhangi bir sistemik yan etkinin gelişip gelişmediği, geliştirse yan etkinin şiddeti ile geçici mi kalıcı mı olduğu ve tedaviye olan yanıt hakkındaki değerlendirmeleri (Tablo–2) sorularak yanıtları kayıt edildi. Aynı zamanda kontrol muayenesini yapan hekimin de tedaviye yanıt hakkındaki kendi değerlendirmesi aynı skala üzerinde gösterildi (Tablo–2). Hastaların 12. haftadaki son kontrollerinde tekrar yüz fotoğrafları alındı. Çalışma süresi tamamlandıktan sonra topikal antibiyotik tedavisi sonlandırılarak hastaların mevcut klinik tablosuna göre tedavileri tekrar belirlendi.

Tedavinin istatistiksel sonuçları Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda "SPSS for Windows Version 13.0" istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için Kruskal–Wallis ve Mann–Whitney U testi; bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için

ise Pearson ki-kare ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Ortalamalar standart sapmalar ile birlikte verildi.

Tablo-2: Hastaların ve araştırıcının tedavi öncesine göre akne lezyonlarındaki iyileşmeyi değerlendirmesi

İyileşme ile ilgili hasta ve araştırıcı değerlendirmesi	İyileşmenin % değeri
Daha kötü	–
Değişiklik yok	% 0
Hafif derecede iyileşme	% 1–24
Orta derecede iyileşme	% 25–49
İyi derecede iyileşme	% 50–74
Çok iyi derecede iyileşme	≥ % 75

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 hastadan birinci gruptaki 10 hasta, ikinci gruptaki 5 hasta, üçüncü gruptaki 4 hasta verilen tedaviyi uygulamayıp kontrollere gelmedikleri için; birinci gruptaki bir hasta ise tedavinin birinci haftasında yüzünde şiddetli kızarıklık ve yanma hissi nedeniyle araştırmacı ile görüşerek tedaviyi kendi isteğiyle bıraktığı için çalışmadan çıkarıldılar. Sonuç olarak her gruptan çalışmayı tamamlayan 20 hasta olmak üzere toplam 60 hastanın sonuçları değerlendirmeye alındı (Ek tablo 1a–1c).

Hastaların demografik özellikleri Tablo–3’de özetlenmiştir.

Tablo–3: Hastaların tedavi gruplarına göre demografik özellikleri

	1.grup (n=20)	2.grup (n=20)	3.grup (n=20)	P
Cinsiyet, n(%)				
Erkek	4 (%20)	3 (%15)	5 (%25)	>0,05
Kadın	16 (%80)	17 (%85)	15 (%75)	
Yaş, ort±SS yıl (aralık)	19,65±3,24 (14–27)	19,60±3,36 (13–27)	19,00±3,17 (13–26)	>0,05
Akne süresi, ort±SS yıl	4,26±3,39	3,50±2,62	3,94±2,59	>0,05
Aile öyküsü (%)	12 (%60)	10 (%50)	9 (%45)	>0,05
Önceden tedavi kullanımı, n(%)	7 (%35)	7 (%35)	5 (%25)	>0,05

Birinci gruptaki 20 hastanın 16’sı kadın (%80), 4’ü erkek (%20); ikinci gruptaki 20 hastanın 17’si kadın (%85), 3’ü erkek (%15) ve üçüncü gruptaki 20 hastanın da 15’i kadın (%75), 5’i erkek (%25) idi. Birinci gruptaki hastaların yaşları 14 ile 27 arasında (ortalama±SS, 19,65±3,24), ikinci gruptaki hastaların yaşları 13 ile 27 arasında (ortalama±SS, 19,60±3,36), üçüncü gruptaki hastaların yaşları 13 ile 26 (ortalama±SS, 19,00±3,17) arasında değişiyordu. Akne süreleri ise birinci grupta 4,26±3,39 (ortalama±SS) (aralık, 0,2–10), ikinci grupta 3,50±2,62 (ortalama±SS) (aralık, 0,5–10) ve üçüncü grupta 3,94±2,59 (ortalama±SS) (aralık, 0,3–8) yıl idi.

Hastaların cinsiyetleri, yaşları ve akne süreleri açısından her 3 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Birinci derece aile fertlerinden en az birinde akne öyküsü birinci grupta %60, ikinci grupta %50 ve üçüncü grupta %45 oranlarında olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Daha önceden topikal veya sistemik olmak üzere başka bir akne tedavisi kullanma oranı ise birinci, ikinci ve üçüncü grupta sırasıyla %35, %35 ve %25 olarak bulundu. Hastaların hiçbirinde tedavi seçimini ve tedaviye yanıtı etkileyecek ek bir hastalık öyküsü yoktu.

Her bir hastanın tedavinin başlangıcında, 4., 8. ve 12. haftalarındaki lezyon sayıları ek tablo 2a–2c’de gösterilmiştir. Hastaların tedavinin başlangıcında, 4., 8. ve 12. haftalarındaki ortalama lezyon sayılarının gruplara göre karşılaştırılması da Tablo–4’te verilmiştir.

Tablo–4: Haftalara göre lezyon sayılarının karşılaştırılması, (ortalama±SS)

		1.grup	2.grup	3.grup	P
Noninflamatuvar lezyon sayısı	Başlangıç	99,70±42,39	78,85±34,99	75,95±35,84	>0,05
	4.hafta	65,35±39,11	37,00±17,87	39,90±23,21	>0,05
	8.hafta	51,40±29,28	32,85±19,22	33,35±18,61	>0,05
	12.hafta	36,30±24,36	21,80±18,58	24,95±16,51	>0,05
	P	<0,05	<0,05	<0,05	
İnflamatuvar lezyon sayısı	Başlangıç	7,65±4,81	6,80±5,79	7,55±6,15	>0,05
	4.hafta	3,95±2,81	3,15±3,06	4,55±4,28	>0,05
	8.hafta	4,60±4,09	2,00±1,97	5,25±5,89	<0,05
	12.hafta	2,50±3,42	1,25±1,25	2,70±2,61	>0,05
	P	<0,05	<0,05	<0,05	
Total lezyon sayısı	Başlangıç	107,35±44,49	85,65±37,78	83,50±36,36	>0,05
	4.hafta	69,30±39,58	40,15±19,34	44,45±23,94	>0,05
	8.hafta	56,00±30,27	34,85±20,14	38,60±20,70	>0,05
	12.hafta	38,85±25,57	23,05±18,80	27,65±17,99	>0,05
	P	<0,05	<0,05	<0,05	

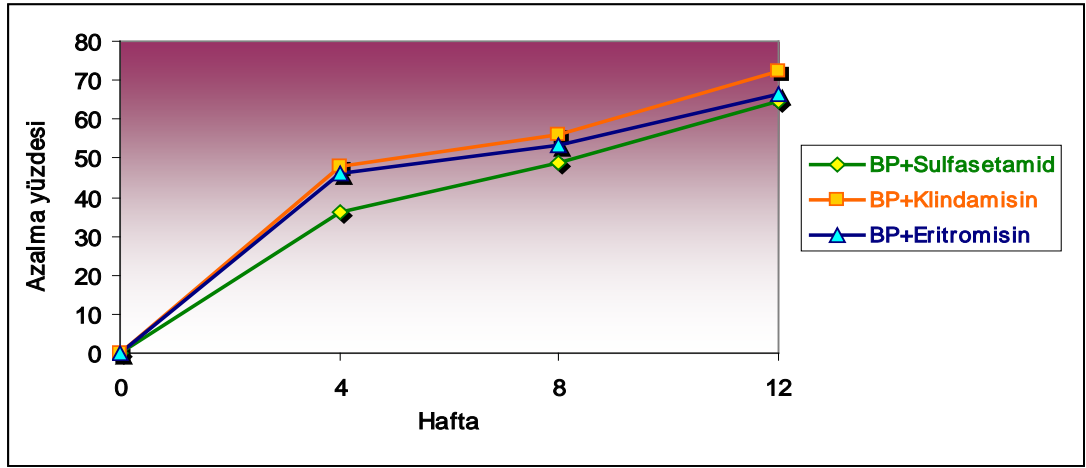
Birinci gruptaki hastaların başlangıçtaki noninflamatuvar lezyon sayısı $99,7\pm 42,39$ (aralık 34–157), inflamatuvar lezyon sayısı $7,65\pm 4,81$ (aralık 2–19) ve total lezyon sayısı $107,35\pm 44,49$ (aralık 40–170); ikinci gruptaki hastaların başlangıçtaki noninflamatuvar lezyon sayısı $78,85\pm 34,99$ (aralık 25–159), inflamatuvar lezyon sayısı $6,80\pm 5,79$ (aralık 1–21) ve total lezyon sayısı $85,65\pm 37,78$ (aralık 27–163); üçüncü gruptaki hastaların başlangıçtaki noninflamatuvar lezyon sayısı $75,95\pm 35,84$ (aralık 22–161), inflamatuvar lezyon sayısı $7,55\pm 6,15$ (aralık 2–24) ve total lezyon sayısı $83,50\pm 36,36$ (aralık 24–167) idi. Her 3 grup arasında başlangıç lezyon sayıları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tedavi süresince 4. hafta, 8. hafta ve 12. haftada kontrole çağırılan hastaların aynı araştırmacı tarafından yapılan lezyon sayımı değerlendirmeleri sonucu elde edilen verilere göre; tedavinin 4., 8. ve 12. haftalarında her 3 grupta da noninflamatuvar, inflamatuvar ve total lezyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).

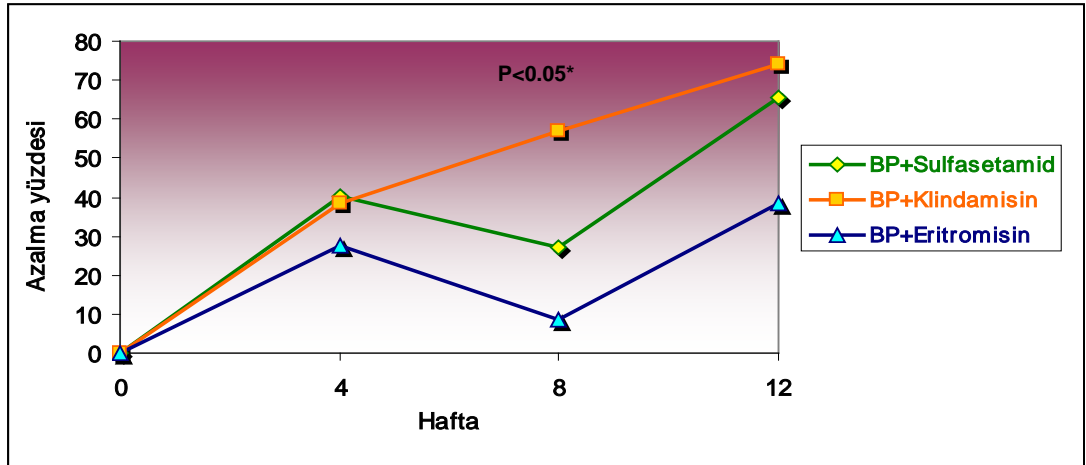
Noninflamatuvar lezyon sayısında başlangıca göre azalma oranı birinci grupta 4. haftada $\%35,94\pm 20,63$, 8. haftada $\%48,94\pm 21,14$ ve 12. haftada $\%64,45\pm 17,74$; ikinci grupta 4. haftada $\%48,01\pm 25,50$, 8. haftada $\%55,86\pm 22,59$ ve 12. haftada $\%72,38\pm 18,98$; üçüncü grupta 4. haftada $\%46,16\pm 23,10$, 8. haftada $\%53,39\pm 25,42$ ve 12. haftada $\%66,63\pm 18,97$ idi. İnflamatuvar lezyon sayısında başlangıca göre azalma oranı birinci grupta 4. haftada $\%40,31\pm 46,78$, 8. haftada $\%26,95\pm 70,78$ ve 12. haftada $\%65,61\pm 55,32$; ikinci grupta 4. haftada $\%38,49\pm 58,37$, 8. haftada $\%56,83\pm 66,28$ ve 12. haftada $\%74,21\pm 32,01$; üçüncü grupta 4. haftada $\%27,79\pm 62,82$, 8. haftada $\%8,79\pm 75,86$ ve 12. haftada $\%38,57\pm 77,39$ idi. Total lezyon sayısında başlangıca göre azalma oranı birinci grupta 4. haftada $\%36,11\pm 20,18$, 8. haftada $\%48,25\pm 20,67$ ve 12. haftada $\%64,99\pm 17,10$; ikinci grupta 4. haftada $\%47,95\pm 25,37$, 8. haftada $\%56,93\pm 22,28$ ve 12. haftada $\%72,91\pm 18,14$; üçüncü grupta 4. haftada $\%45,63\pm 21,72$, 8. haftada $\%51,52\pm 25,69$ ve 12. haftada $\%66,61\pm 18,63$ idi (Şekil 2–4).

Noninflamatuvar ve total lezyon sayısındaki başlangıca göre azalma oranları açısından 4. hafta, 8. hafta ve 12. haftada gruplar arasında anlamlı

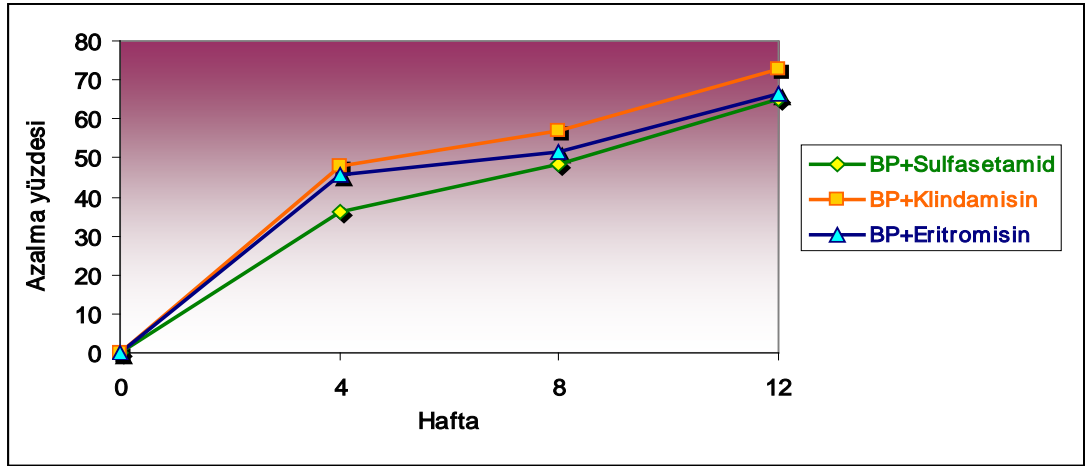
fark bulunmadı. İnflamatuvar lezyon sayıları açısından ise 4. hafta ve 12. haftada gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, 8. haftada ikinci gruptaki azalma oranı birinci ve üçüncü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p<0,05$). 8. haftada lezyon sayılarına bakıldığında birinci ve üçüncü gruptaki inflamatuvar lezyon sayısında 4. haftaya göre hafif bir artış olduğu görüldü ancak yine de başlangıçtakinden düşük seviyede idi ve sonraki kontrolde bu artış sebat etmedi (Şekil 2–4).



Şekil-2: Tedavinin 4., 8. ve 12. haftalarında noninflamatuvar lezyon sayısındaki ortalama azalma yüzdeleri



Şekil-3: Tedavinin 4., 8. ve 12. haftalarında inflamatuvar lezyon sayısındaki ortalama azalma yüzdeleri (*: BP+Klindamisin ile BP+Sulfasetamid grupları ve BP+Klindamisin ile BP+Eritromisin grupları arasında)

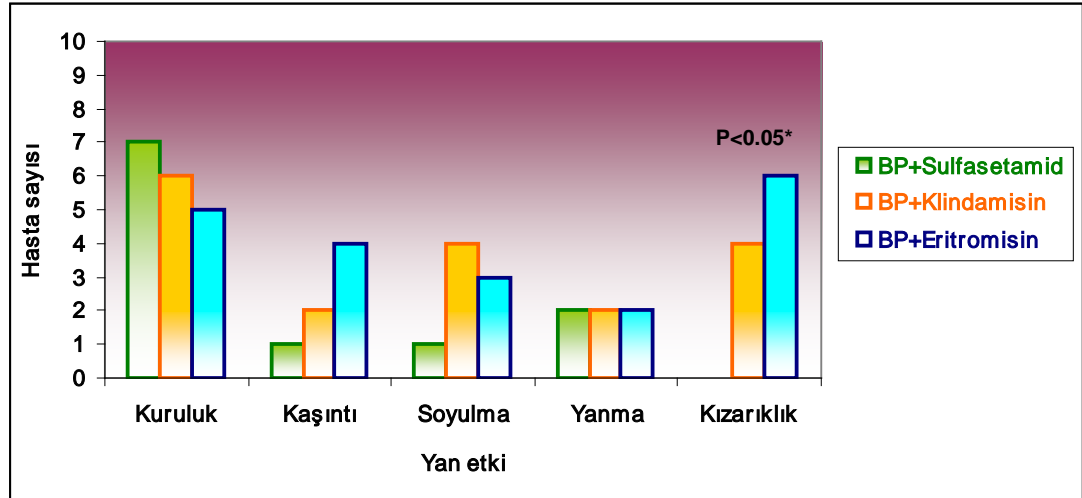


Şekil-4: Tedavinin 4., 8. ve 12. haftalarında total lezyon sayısındaki ortalama azalma yüzdeleri

Tedavi süresince hiçbir hastada sistemik bir yan etkiye rastlanmadı. Kuruluk, kaşıntı, soyulma, yanma ve kızarıklıktan en az birinin varlığı lokal yan etki olarak değerlendirildi (Tablo-5). Lokal yan etkiler birinci grupta %40, ikinci grupta %45, üçüncü grupta ise %50 olarak saptandı. Yan etki görülme sıklığı açısından 3 grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Birinci ve ikinci grupta en sık karşılaşılan yan etki kuruluk iken (sırasıyla %35 ve %30), üçüncü grupta en sık kızarıklık görüldü (%30). Birinci grupta çalışma boyunca kızarıklık yan etkisine rastlanmadı ve bu veri açısından üçüncü grup ile birinci grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Kuruluk, kaşıntı, soyulma ve yanma görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Şekil-5). Yan etkiler genel olarak tolere edilebilir düzeyde idi. Sadece ikinci grupta bir hastada şiddetli kuruluk ve soyulma olması nedeniyle tedaviye 3 gün ara verildi. Bu süre sonunda belirtilerin gerilemesi ile tedaviye tekrar başlandı ve sonrasında şiddetli bir yan etki gözlenmedi. Birinci grupta %30, ikinci grupta %40, üçüncü grupta da %40 hastada yan etkiler geçici olup diğerlerinde tedavi süresi boyunca devam etti.

Tablo-5: Tedavi gruplarına göre yan etkilerin özellikleri (n,%) (*: p<0,05)

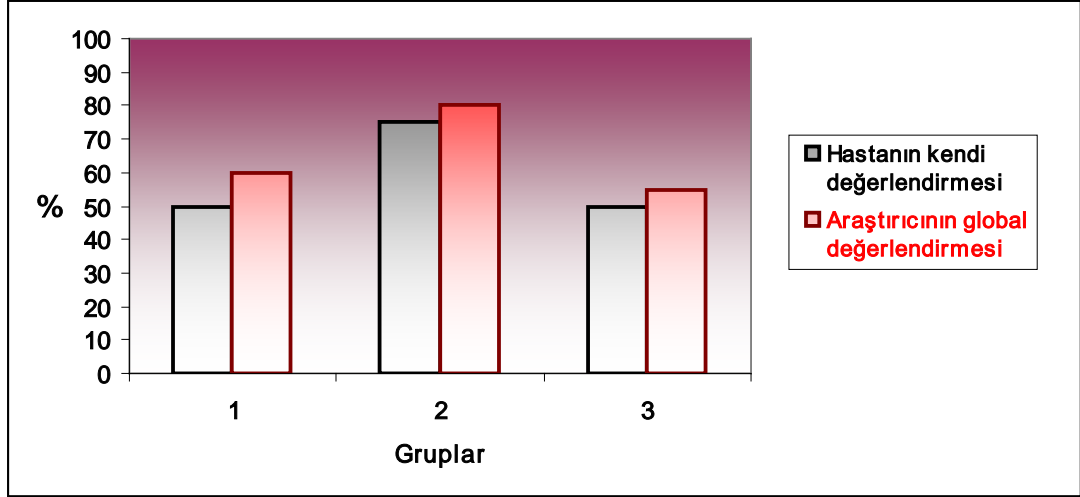
	1.grup	2.grup	3.grup
Yan etki varlığı	8 (%40)	9 (%45)	10 (%50)
Yan etki süresi			
Geçici	6 (%30)	8 (%40)	8 (%40)
Kalıcı	2 (%10)	1 (%5)	2 (%10)
Yan etki şiddeti			
Hafif	5 (%25)	4 (%20)	4 (%20)
Orta	3 (%15)	4 (%20)	6 (%30)
Şiddetli	–	1 (%5)	–
Yan etki cinsi			
Kuruluk	7 (%35)	6 (%30)	5 (%25)
Kaşıntı	1 (% 5)	2 (%10)	4 (%20)
Soyulma	1 (% 5)	4 (%20)	3 (%15)
Yanma	2 (%10)	2 (%10)	2 (%10)
Kızarıklık	–*	4 (%20)	6 (%30)*



Şekil-5: Tedavi gruplarına göre yan etki görülen hasta sayılarının karşılaştırılması (*: BP+Sulfasetamid ile BP+Eritromisin grupları arasında)

Her kontrolde hastaların tedaviye olan yanıtları ile ilgili kendi değerlendirmeleri soruldu. Buna göre 12. haftanın sonunda lezyonlarındaki iyileşmeyi iyi veya çok iyi olarak değerlendiren hasta oranı birinci grupta %50, ikinci grupta %75 ve üçüncü grupta ise %50 oranındaydı. Her 3 grup arasında bu açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Aynı skala üzerinden araştırmacı da her kontrolde hastanın tedaviye yanıtını global olarak

değerlendirdi. Araştırcının 12. haftada iyileşmeyi iyi veya çok iyi olarak değerlendirme oranı ise birinci grupta %60, ikinci grupta %80, üçüncü grupta ise %55 idi ve gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Her grup için hastanın kendi değerlendirmesi ve araştırcının global değerlendirmesi arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil-6).



Şekil-6: Tedavi sonunda akne lezyonlarında %50 ve üzeri iyileşme tanımlayan hasta ve araştırcı oranları

Her gruptan birer hastanın tedavi öncesi ve sonrası klinik fotoğrafları Resim 1, 2 ve 3'te sunulmaktadır.



Resim-1: BP + Sulfasetamid ile tedavi öncesi (a) ve 12 haftalık tedavi sonrası (b) klinik görünüm



Resim-2: BP + Klindamisin ile tedavi öncesi (a) ve 12 haftalık tedavi sonrası (b) klinik görünüm



Resim-3: BP + Eritromisin ile tedavi öncesi (a) ve 12 haftalık tedavi sonrası (b) klinik görünüm

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akne vulgaris Dermatoloji polikliniklerine müracaatların önemli bir nedeni olup, kronik seyri ve sikatris bırakabilmesi nedeniyle hastalar üzerinde olumsuz psikolojik etkilere yol açmaktadır. Akneyi doğru tedavi edebilmek için; öncelikle patogenezi iyi bilinmeli ve seçilecek ilaç veya ilaç kombinasyonları ile patogenezdeki mümkün olduğunca çok sayıda faktörü düzeltebilmek hedeflenmelidir.

Aknenin henüz skar gelişmeden erken aşamada tedavi edilmesi önde gelen prensiplerden biridir. Ayrıca tedavinin kişiye özel olması da önemlidir. Buna göre lezyonların ağırlıklı olan tipi, şiddeti, hastanın yaşı, daha önce kullandığı tedaviler ve deri tipi tedaviyi belirleyici faktörlerdir. Akne tedavisinde bir diğer prensip; öncelikle hastalığın topikal tedavi ile kontrol altına alınmasıdır. Bu amaçla hafif ve orta şiddetli akne vulgarisin tedavisinde sıklıkla retinoik asit ve türevleri, azelaik asit, BP ve topikal antibiyotikler tek başlarına veya kombine olarak kullanılmaktadır.

Topikal antibiyotiklerden en sık kullanılanları eritromisin ve klindamisin olup 30 yılı aşkın süredir akne tedavisinde yaygın olarak yer almaktadırlar (52–54). Bugüne kadar topikal antibiyotiklerin akne vulgaristeki etkinliği ile ilgili olarak plasebo ile, kendi aralarında veya BP ya da oral antibiyotiklerle karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sodyum sulfasetamid de sülfonamid grubundan bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Sülfonamidler PABA'nın yarışmalı antagonisti olarak davranarak bakteriyel DNA sentezini bozar (74). Sodyum sulfasetamidin %10'luk konsantrasyonu dünyada genellikle %5 sülfür ile kombine edilmiş süspansiyon, losyon ve krem şeklinde bulunmaktadır. Akne vulgariste etkili olan bir topikal antibiyotik olmasına karşın sulfasetamidin hem tedavi seçenekleri arasında, hem de akne vulgaris ile ilgili yapılan çalışmalarda fazlaca yer verilmemiş bir ajan olduğu görülmektedir. Bu ürünün son zamanlarda ülkemizde de kullanıma girmesi bize mevcut topikal antibiyotiklere göre etkinliğini araştırma fırsatı vermiştir. Sulfasetamid akne vulgaris dışında rozase, perioral dermatit, seboreik dermatit ve bazı yüzeysel mantar enfeksiyonlarında da kullanılmıştır

(84). Sülfonamidlere duyarlılığı olan kişilerde kontrendike olan bu ürün genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte diğer topikal antibiyotiklerde olduğu gibi kızarıklık, kaşıntı, yanma gibi lokal yan etkilere yol açabilir (56). Topikal kullanımı sonrası bir olguda eritema multiforme, oftalmik kullanımı ile ise Stevens Johnson sendromu olguları bildirilmekle birlikte bu yan etkiler oldukça nadirdir (85,86). Sodyum sulfasetamidin sülfür ile kombinasyonunun akne tedavisinde sinerjistik etkileri olduğu bulunmuştur (56,72). Sülfürün *P. acnes*'in çoğalmasını ve serbest yağ asidi üretimini inhibe ettiği de bildirilmiştir (56,87–89). İlk olarak 1956 yılında Baker (90) sodyum sulfasetamid sülfür kombinasyonunu dirençli aknelerde kullanmış ve %75–100 oranında düzelme elde etmiştir. 1959 yılında ise sulfasetamid %8,5, rezorsin %2 ve sülfür %5 içeren bir kombinasyon ürünle yapılan çalışmada 3 ila 5 hafta süreyle kullanım sonrasında 47 dirençli akne hastasının 40'ında iyi veya çok iyi yanıt elde edilmiştir (75). Bundan sonra aynı ürün ile sulfasetamid içermeyen rezorsin %2 ve sülfür %5 kombinasyonunun yüzün diğer yarısına uygulatıldığı karşılaştırmalı bir çalışma yapılmış ve sulfasetamidli kombinasyonun kullanıldığı yüz bölgesinde %94 oranında ve çok daha kısa sürede tam düzelme sağlanırken yüzün diğer yarısında %69 oranında tam düzelme sağlanmış ve bu süre daha uzun bulunmuştur (75). Püstüler akneli 459 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise diğer tedavilere dirençli olan bu olgularda yan etkiye rastlanmadan iyi yanıt elde edilmiştir (76). Tarımcı ve ark.nın (78) 1997'de yaptıkları daha güncel bir çalışmada ise hafif ve orta şiddetli aknesi olan 25 hastaya 3 ay boyunca topikal sodyum sulfasetamid %10 sülfür %5 kombinasyonu uygulanmış ve komedonlarda %67,9, inflamatuvar lezyonlarda %80,4 ve total lezyon sayısında da %73 oranında azalma elde edilmiş olup ürün iyi tolere edilmiştir. Hafif ve orta şiddetli aknesi olan 60 kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada da 12 haftalık tedavi sonunda inflamatuvar lezyon sayısında %82,9 ve total lezyon sayısında %78 oranında azalma elde edilmiştir. En sık görülen yan etkinin ise 39 hastada gelişen hafif – orta kuruluk ve geçici bir kaşıntıdan ibaret olduğu bildirilmiştir (77).

Bizim çalışmamızda şimdiye kadarki çalışmalardan farklı olarak ilk defa sodyum sulfasetamidin sülfür içermeyen %10'luk losyon formu hyaluronik asitli sıvağ içerisinde kullanılmış ve BP ile kombine edilmiştir. Bu şekilde kullanım ile biz de hem noninflamatuvar hem de inflamatuvar lezyonlarda 12 hafta sonunda anlamlı derecede azalma elde ettik. Noninflamatuvar ve total lezyon sayısında elde ettiğimiz azalmanın Tarımcı ve ark. (78) ile Breneman ve ark.nın (77) sonuçları ile benzer olduğu görüldü, ancak inflamatuvar lezyonlardaki azalma biraz daha düşük orandaydı. Bu durum onların tedaviye sülfürü kombine etmeleri ile ilgili olabilir ve BP ile sülfürün kombinasyon tedavisindeki etkinlikleri ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalara ışık tutabilir. Biz tedaviye BP ekleyerek papül ve püstüllerde olduğu kadar komedonlarda da etkili azalmayı sağlamış olduk. İlaçlar iyi tolere edildi ve hiçbir hastada sistemik bir yan etki görmedik. Çalışmamızda sodyum sulfasetamid ile en sık ortaya çıkan yan etki %35 oranında görülen kuruluk olup literatür verileriyle benzerlik göstermektedir. Kızarıklık yan etkisine ise sulfasetamid grubundaki hiçbir hastada rastlamadık. Bu da yine ajanın iyi tolere edildiğini ve lokal yan etki profilinin sık kullanılan diğer topikal antibiyotiklerle benzer olduğunu düşündürmüştür. Sıvağ olarak kullanılan hyaluronik asit dermisin ekstrasellüler matriksinde bulunan bir proteoglikandır. Onarıcı etkisinin ve suya bağlanma affinitesinin yüksek olması nedeniyle nemlendirici etkilere sahiptir (80–83). Çalışmamızda sodyum sulfasetamid hyaluronik asitli sıvağ içerisinde kullanılmakla birlikte hastaların %35'inde kuruluk görülmüştür. Bu yan etkilerin ortaya çıkmasının hastaların kombinasyon tedavisi olarak kuruluk ve soyulma gibi irritasyon bulgularına belirgin şekilde neden olan BP kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde sodyum sulfasetamidin BP ile kombine edilerek kullanıldığı ve/veya diğer topikal antibiyotiklerle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak diğer sık kullanılan topikal antibiyotikler olan eritromisin ve klindamisin ile ilgili değişik protokollerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur.

Klindamisin, linkomisinin semisentetik türevi olan bir linkozamiddir (74). Bakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanarak bakteriyel protein

sentezini inhibe eder. Akne vulgariste klindamisinin topikal %1'lik konsantrasyonu, hidroklorid veya fosfat tuzları olarak genellikle su, propilen glikol, izopropil alkol gibi ortamlarda, jel, solüsyon ya da losyon şeklinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda klindamisin hem hidroklorid hem fosfat tuzu içindeki formları plaseboya göre etkili bulunmuştur (91). Jel ve solüsyon formlarının da birbirlerine karşı üstünlükleri bulunamamıştır (92). Klindamisin etkinliğinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada inflamatuvar lezyonlar yanında komedon sayısında da anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir (93). Çalışmamızda klindamisin hidroklorid formülasyonunu %1lik solüsyon şeklinde kullandık ve biz de 12 hafta sonunda hem komedon hem de inflamatuvar akne lezyonu sayısında anlamlı azalma elde ettik.

Eritromisin makrolid grubundan bir antibakteriyel olup bakteriyel ribozomların 50S alt birimine bağlanır ve bakteriyel protein sentezi için gerekli olan translokasyon reaksiyonunun etkili bir şekilde gerçekleşmesini engeller (56). Akne vulgaris tedavisinde topikal eritromisin %1 ile %4 arasında değişen konsantrasyonlarda jel, solüsyon veya pomad formülasyonları şeklinde kullanılmaktadır. Eady ve ark. (94) 1990 yılında akne vulgariste topikal antibiyotiklerle yapılan araştırmaları derledikleri bir makalede topikal eritromisin tüm konsantrasyonlarda çinko ile kombine veya tek başına kullanıldığında inflamatuvar akne etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Topikal eritromisin noninflamatuvar lezyonlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar ise daha az sayıda olup tedavi süresince ancak bazı kontrol değerlendirmelerinde etkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu etkinin kullanılan farklı konsantrasyonlardan veya taşıyıcılardan kaynaklanabileceği, bu nedenle noninflame lezyonlarda etkin olduğu sonucuna varılmaması gerektiği öne sürülmüştür (46,64,95). Bizim çalışmamızda da eritromisin %2 konsantrasyonda kullanılmış ve inflamatuvar akne etkili bulunmuştur. Noninflamatuvar lezyonlarda da etkili bulunmasını BP ile kombine edilmesine bağladık.

Eritromisin ve klindamisin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmaların çoğunda birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır (69–71). Çalışmamız her iki

ajanın BP ile kombine edilmesi nedeniyle bu çalışmalarla farklılık göstermekle birlikte biz de eritromisin ve klindamisin hem noninflamatuvar hem inflamatuvar lezyonlarda etkili olduğunu; aralarında etkinlik ve güvenilirlik açısından anlamlı fark olmadığını saptadık. Ayrıca noninflamatuvar lezyon sayısındaki azalma literatür verilerine göre daha yüksek bulundu (eritromisin ve klindamisin gruplarında sırasıyla %66 ve %72). Bu durum tedaviye noninflamatuvar lezyonlarda etkinliği daha belirgin olan BP'nin eklenmesi ile açıklanabilir. Yan etki oranı da bizim çalışmamızdaki hastalarda daha yüksek oranda görülmüş olup bu durum da yine tedaviye lokal yan etki profili daha yüksek olan BP'nin eklenmesi ile ilgili olabilir.

Eritromisin ve klindamisin gibi topikal antibiyotiklerin akne vulgaris tedavisinde uzun yıllardır bu kadar yaygın kullanımları antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç gelişmesi sorununu da beraberinde getirmiştir. Eritromisin *P. acnes*'in dirençli olduğu en sık kullanılan antibiyotiktir ve tedavi süresi uzadıkça *P. acnes* direnci de artmaktadır (38,57,61,96). Direnci önlemek için antibiyotiklerin kullanım süresinin en fazla 3 ay ile sınırlandırılması ve BP ile kombinasyonu önerilmektedir (38,62,63,97). Antibakteriyel ve komedolitik özellikleri olan BP'nin akne üzerinde kullanımı esasen *P. acnes* üzerine bakterisidal etkisinden kaynaklanmaktadır (40,42,43). Serbest oksijen radikallerinin salınımına yol açarak bakteriyel proteinlerin yıkımını sağlar. Bugüne kadar BP'ye dirençli *P. acnes* suşu bildirilmemiştir. Literatürde BP'nin topikal antibiyotiklerle karşılaştırıldığı çalışmalarda topikal antibiyotiklerin inflamatuvar lezyonlar açısından BP'ye üstünlükleri bulunamamıştır. Noninflamatuvar lezyonlarda ise BP, eritromisin ve klindamisine göre daha etkili bulunmuştur (45,46).

Benzoil peroksitin topikal antibiyotiklerle kombine kullanıldığında inflamatuvar akne üzerine sinerjistik ve additif etkileri olduğu da saptanmış, kombinasyon tedavisi tek başına topikal antibiyotiklere ve BP'ye üstün bulunmuştur (64–67,98,99). Bu üstünlük hem inflamatuvar hem de noninflamatuvar lezyonlar için söz konusudur. Bizim de kombinasyon tedavisi ile noninflamatuvar ve inflamatuvar lezyon sayısında elde ettiğimiz anlamlı

azalma bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kombinasyon tedavisi ile yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak ön planda görülen yan etki deri kuruluğudur.

Literatürde BP+klindamisininin etkinliğinin BP+eritromisin ile karşılaştırıldığı tek çalışma bulunmaktadır (68). Akne şiddeti orta ve orta–şiddetli arası olan 492 hastanın alındığı çalışmada; 10 haftalık tedavi sonunda BP+klindamisin ve BP+eritromisin kombinasyonu inflamatuvar lezyonlar üzerine benzer oranda etkili bulunmuştur. Noninflamatuvar lezyonlar üzerine ise BP+klindamisin grubunda sayısal olarak azalma daha fazla olsa da istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bizim alışmamızda da BP+klindamisin kombinasyonunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da eritromisin grubuna göre daha yüksekti. Yan etki profili, hasta memnuniyetleri ve doktor değerlendirmeleri açısından da elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda sodyum sulfasetamid kullandığımız hastalar ile eritromisin ve klindamisin kullanan gruplar arasında 12 haftanın sonunda etkinlik açısından anlamlı fark saptamadık. Sadece BP+klindamisin grubunda sulfasetamid ve eritromisin grubuna göre 8. haftada inflamatuvar lezyon sayısında başlangıca göre anlamlı azalma görüldü; ancak kontrollerde sebat etmedi. Hastaların memnuniyeti ve doktor değerlendirmeleri açısından bakıldığında klindamisin grubunda sayısal olarak daha yüksek veriler elde edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu nedenle sulfasetamidin hem hastalar hem de hekimler tarafından en az diğer antibiyotikler kadar etkili bulunduğunu söyleyebiliriz. Ajanın yan etki profili, eritromisin ve klindamisin ile benzer olup herhangi bir sistemik yan etki görülmedi. Lokal yan etkiler de tolere edilebilecek düzeyde idi.

Akne vulgaris patogenezinde halen birçok bilinmeyen barındıran bir tablo olup kronik seyirli olması ve tedavi edilmediği takdirde değişen derecelerde skar bırakma potansiyeli olmasından dolayı, doğru ve kişiye özel tedavi belirlemek büyük önem arz etmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan topikal antibiyotiklere karşı oluşan direncin giderek artması yeni topikal antibiyotiklerin kullanımını gündeme getirmiştir. Çalışmamızda topikal bir

antibakteriyel ajan olan sodyum sulfasetamidin etkinliğini ve güvenilirliğini diğer sık kullanılan topikal antibakteriyel ajanlar olan eritromisin ve klindamisin ile benzoil peroksidi kombine ederek karşılaştırdık. Sonuç olarak bu ürünün de eritromisin ve klindamisin kadar hem noninflamatuvar hem de inflamatuvar lezyonlar üzerine etkili ve güvenli olduğunu saptadık. Daha önce diğer topikal antibiyotik tedavilerini kullanmış hastalarda yeni bir seçenek olarak kullanılabilirliğini düşündüğümüz sodyum sulfasetamidle ilgili yapılan çalışmaların oldukça yetersiz olduğunu ve şimdiye kadar diğer topikal antibiyotiklerle karşılaştırıldığı bir çalışma olmadığını gördük. Olgu sayısının daha geniş tutulduğu karşılaştırmalı çalışmalarla hem etkinlik hem de güvenirliği ile ilgili yeni değerlendirmelere ihtiyaç olduğu kanısındayız.

EKLER

EK-1

Ek tablo-1a: BP + SS grubundaki hastaların yaş-cinsiyet dağılımı; akne süresi; aile öyküsü ve önceki tedavileri

Hasta no	Hasta adı	Yaş	Cins	Akne süresi (yıl)	Aile öyküsü	Önceden aldığı tedaviler
1	RB	18	E	6	Var	Yok
2	ÖM	14	K	4	Var	BP/ER, KL, AZ
3	EÜ	19	K	1	Var	Yok
4	TT	20	K	5	Var	ER
5	EY	18	K	5	Var	KL
6	YA	22	K	10	Var	BP, KL
7	SS	23	K	0,2 (2,5 ay)	Var	Yok
8	CA	14	E	2	Var	Yok
9	ÇK	20	K	2	Yok	Yok
10	AD	18	E	4	Var	Yok
11	HA	16	K	5	Yok	Yok
12	ÜT	27	K	10	Yok	RET/ER, Oral TET, Oral RET
13	KK	21	K	0,5 (6 ay)	Yok	Yok
14	ÇS	23	K	10	Var	Yok
15	GT	21	K	7	Var	Yok
16	DS	18	K	1	Yok	KL, BP/ER
17	EÖ	20	K	8	Yok	ADA, BP/ER, AZ, KL, RET/ER, Oral RET
18	TD	24	K	4	Yok	Yok
19	BE	17	E	0,2 (2,5 ay)	Var	Yok
20	MY	20	K	0,3 (4 ay)	Yok	Yok

E: Erkek; K: Kadın; ADA: Adapalen; AZ: Azelaik asit; BP: Benzoil peroksit; BP/ER: Benzoil peroksit ve eritromisin kombinasyonu; ER: Eritromisin; KL: Klindamisin; RET: Retinoik asit; RET/ER: Retinoik asit ve eritromisin kombinasyonu; SS: Sodyum sulfasetamid; TET: Tetrasiklin

EK-1

Ek tablo-1b: BP + KL grubundaki hastaların yaş-cinsiyet dağılımı; akne süresi; aile öyküsü ve önceki tedavileri

Hasta no	Hasta adı	Yaş	Cins	Akne süresi (yıl)	Aile öyküsü	Önceden aldığı tedaviler
1	EÇ	19	K	7	Var	ADA, BP/ER, KL, Oral TET
2	AE	24	K	0,5 (6 ay)	Yok	AZ
3	AM	22	K	4	Var	BP
4	AH	18	E	2	Yok	Yok
5	GT	20	K	1	Var	ER, BP
6	AA	16	K	3	Var	Yok
7	SO	16	E	2	Var	Yok
8	BM	21	K	5	Yok	Yok
9	ES	16	K	3	Var	Yok
10	DE	20	K	4	Yok	Yok
11	TK	16	E	1	Yok	Yok
12	MÇ	20	K	10	Yok	Yok
13	KÇ	13	K	1	Yok	AZ, TET
14	EE	20	K	2	Yok	Yok
15	RR	20	K	7	Var	Oral RET
16	MV	20	K	3	Yok	Yok
17	BD	27	K	0,5 (6 ay)	Var	Yok
18	GU	25	K	2	Var	Yok
19	SB	21	K	5	Var	Yok
20	EK	18	K	7	Yok	RET

E: Erkek; K: Kadın; ADA: Adapalen; AZ: Azelaik asit; BP: Benzoil peroksit; BP/ER: Benzoil peroksit ve eritromisin kombinasyonu; ER: Eritromisin; KL: Klindamisin; RET: Retinoik asit; RET/ER: Retinoik asit ve eritromisin kombinasyonu; SS: Sodyum sulfasetamid; TET: Tetrasiklin

EK-1

Ek tablo-1c: BP + ER grubundaki hastaların yaş-cinsiyet dağılımı; akne süresi; aile öyküsü ve önceki tedavileri

Hasta no	Hasta adı	Yaş	Cins	Akne süresi (yıl)	Aile öyküsü	Önceden aldığı tedaviler
1	YE	22	K	8	Var	BP, TET
2	SA	26	K	6	Yok	Yok
3	MÖ	24	K	1	Yok	Yok
4	SY	20	K	8	Yok	BP
5	NS	19	K	0,5 (6 ay)	Yok	RET, Oral TET
6	BT	19	E	6	Var	Yok
7	GS	17	K	5	Var	BP/ER, KL
8	BK	22	K	7	Var	BP, Oral TET, KL
9	MA	17	E	1	Var	Yok
10	GY	15	E	3	Yok	Yok
11	HÇ	23	K	3	Yok	Yok
12	AP	19	K	3	Var	Yok
13	MG	18	K	8	Yok	Yok
14	NÇ	20	K	5	Var	Yok
15	DE	17	E	2	Yok	Yok
16	MK	17	K	3	Var	Yok
17	EH	16	E	0,3 (4 ay)	Yok	Yok
18	FG	19	K	5	Var	Yok
19	MT	17	K	2	Yok	Yok
20	GT	13	K	2	Yok	Yok

E: Erkek; K: Kadın; ADA: Adapalen; AZ: Azelaik asit; BP: Benzoil peroksit; BP/ER: Benzoil peroksit ve eritromisin kombinasyonu; ER: Eritromisin; KL: Klindamisin; RET: Retinoik asit; RET/ER: Retinoik asit ve eritromisin kombinasyonu; SS: Sodyum sulfasetamid; TET: Tetrasiklin

Ek tablo 2a: BP + SS grubundaki hastaların başlangıçtaki, 4. 8. ve 12. haftalardaki noninflamatuvar, inflamatuvar ve total lezyon sayıları

Hasta no	Hasta adı	Noninflamatuvar lezyon sayısı				İnflamatuvar lezyon sayısı				Total lezyon sayısı			
		Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft	Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft	Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft
1	RB	109	52	50	42	19	10	16	11	128	62	66	53
2	ÖM	145	112	68	48	3	1	2	2	148	113	70	50
3	EÜ	120	50	47	34	10	0	0	1	130	50	47	35
4	TT	138	171	98	60	9	7	6	2	147	178	104	62
5	EY	134	94	58	41	8	7	13	1	142	101	71	43
6	YA	95	51	37	31	2	4	6	5	97	55	43	36
7	SS	151	55	45	42	19	6	8	12	170	61	53	54
8	CA	151	90	112	45	10	5	7	3	161	95	119	48
9	ÇK	137	89	58	30	7	4	2	0	144	93	60	30
10	AD	131	84	63	41	9	5	6	4	140	89	69	45
11	HA	157	122	102	117	10	3	3	4	167	125	105	121
12	ÜT	79	45	24	18	5	1	2	0	84	46	26	18
13	KK	35	17	8	1	5	7	0	0	40	24	8	1
14	ÇS	67	32	22	17	4	0	4	1	71	32	26	18
15	GT	34	17	16	17	10	5	4	2	44	22	20	19
16	DS	51	36	23	12	7	7	3	0	58	43	26	12
17	EÖ	85	49	53	40	2	1	3	0	87	50	56	40
18	TD	72	73	74	45	3	2	0	0	75	75	74	45
19	BE	54	41	51	37	3	2	4	1	57	43	55	38
20	MY	49	27	19	8	8	2	3	1	57	29	22	9

BP: Benzoil peroksit; SS: sodyum sulfasetamid

EK-2

Ek tablo 2b: BP + KL grubundaki hastaların başlangıçtaki, 4. 8. ve 12. haftalardaki noninflamatuvar, inflamatuvar ve total lezyon sayıları

Hasta no	Hasta adı	Noninflamatuvar lezyon sayısı				İnflamatuvar lezyon sayısı				Total lezyon sayısı			
		Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft	Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft	Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft
1	EÇ	83	35	48	27	11	4	1	1	94	39	49	28
2	AE	104	49	35	26	3	3	2	1	107	52	37	27
3	AM	127	13	9	4	10	0	1	1	137	13	10	5
4	AH	93	40	25	20	17	7	6	3	110	47	31	23
5	GT	92	40	33	19	21	13	6	3	113	53	39	22
6	AA	111	50	30	21	6	4	4	4	117	54	34	25
7	SO	83	35	55	33	11	1	2	3	94	36	57	36
8	BM	48	17	20	7	4	5	1	2	52	22	21	9
9	ES	72	43	35	23	9	3	2	0	81	46	37	23
10	DE	43	17	7	9	1	0	0	0	44	17	7	9
11	TK	121	70	64	35	15	6	1	0	136	76	65	35
12	MÇ	159	24	41	36	4	1	2	1	163	25	43	37
13	KÇ	98	77	85	86	2	4	6	2	100	81	91	88
14	EE	57	39	23	15	4	1	2	0	61	40	25	15
15	RR	71	20	23	0	2	0	0	2	73	20	23	2
16	MV	45	35	30	22	2	2	1	0	47	37	31	22
17	BD	33	33	29	12	1	2	1	0	34	35	30	12
18	GU	25	7	4	1	2	1	0	1	27	8	4	2
19	SB	68	50	32	28	8	4	2	1	76	54	34	29
20	EK	44	46	29	12	3	2	0	0	47	48	29	12

BP: Benzoil peroksit; KL: Klindamisin

EK-2

Ek tablo 2c: BP + ER grubundaki hastaların başlangıçtaki, 4. 8. ve 12. haftalardaki noninflamatuvar, inflamatuvar ve total lezyon sayıları

Hasta no	Hasta adı	Noninflamatuvar lezyon sayısı				İnflamatuvar lezyon sayısı				Total lezyon sayısı			
		Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft	Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft	Bşl.	4.hft	8.hft	12.hft
1	YE	114	44	41	56	12	11	7	5	126	55	48	61
2	SA	75	26	25	12	16	3	3	2	91	29	28	14
3	MÖ	99	106	65	43	5	3	5	5	104	109	70	48
4	SY	131	63	51	32	11	4	4	1	142	67	55	33
5	NS	48	25	28	26	18	3	1	0	66	28	29	26
6	BT	27	9	11	6	5	2	3	1	32	11	14	7
7	GS	65	19	12	11	7	6	3	2	72	25	15	13
8	BK	114	50	52	34	3	8	8	7	117	58	60	41
9	MA	43	16	13	6	24	6	10	0	67	22	23	6
10	GY	161	72	45	43	6	5	6	5	167	77	51	48
11	HÇ	48	32	25	10	4	2	2	0	52	34	27	10
12	AP	91	41	39	20	13	19	28	9	104	60	67	29
13	MG	82	48	29	15	3	4	5	1	85	52	34	16
14	NÇ	78	58	75	63	4	4	5	4	82	62	80	67
15	DE	78	29	26	16	4	2	5	2	82	31	31	18
16	MK	88	44	29	30	2	0	3	6	90	44	32	36
17	EH	41	45	52	31	2	1	4	1	43	46	56	32
18	FG	69	40	25	20	7	4	2	1	76	44	27	21
19	MT	22	17	12	6	2	0	0	1	24	17	12	7
20	GT	45	14	12	19	3	4	1	1	48	18	13	20

BP: Benzoil peroksit; ER: Eritromisin

EK-2

KAYNAKLAR

1. Savaşkan H, Acar MA, Memişoğlu HR. Yağ bezi hastalıkları. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler). 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 483–94.
2. Yan AC. Current concepts in acne management. *Adolesc Med Clin* 2006;17:613–37.
3. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:34–7.
4. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:577–80.
5. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. 531–44.
6. Cunliffe WJ. *Acne*. London: Martin Dunitz; 1989.
7. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs* 2003;63:1579–96.
8. Knaggs HE, Holland DB, Morris C, Wood EJ, Cunliffe WJ. Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. *J Invest Dermatol* 1994;102:89–92.
9. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:15–25.
10. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995;63:3158–65.
11. Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1979;73:108–11.
12. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994;130:308–14.
13. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* 1988;118:393–6.
14. Powell EW, Beveridge GW. Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1970;82:243–9.
15. Thiboutot D, Strauss J. Diseases of sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2003.672–87.
16. Harris HH, Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:200–3.
17. Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? *Br J Dermatol* 2005;153:919–24.
18. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol* 2005;124:1008–13.
19. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:221–5.

20. Guy R, Kealey T. The effects of inflammatory cytokines on the isolated human sebaceous infundibulum. *J Invest Dermatol* 1998;110:410–5.
21. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:207–11.
22. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996;106:176–82.
23. Webster GF, Leyden JJ. Characterization of serum-independent polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors produced by *Propionibacterium acnes*. *Inflammation* 1980;4:261–9.
24. Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S36–8.
25. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124:931–8.
26. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169:1535–41.
27. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:247–53.
28. Holland KT, Holland DB, Cunliffe WJ, Cutcliffe AG. Detection of *Propionibacterium acnes* polypeptides which have stimulated an immune response in acne patients but not in normal individuals. *Exp Dermatol* 1993;2:12–6.
29. Ashbee HR, Muir SR, Cunliffe WJ, Ingham E. IgG subclasses specific to *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1997;136:730–3.
30. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1975;65:382–4.
31. White GM. Acne therapy. *Adv Dermatol* 1999;14:29–59.
32. Witkowski JA, Parish LC. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 2004;22:394–7.
33. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:231–40.
34. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:495–500.
35. Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:559–65.
36. Lasek RJ, Chren M. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. *Arch Dermatol* 1998;134:454–8.
37. Koblenzer CS. The emotional impact of chronic and disabling skin disease: a psychoanalytic perspective. *Dermatol Clin* 2005;23:619–27.

38. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S1–37.
39. Zouboulis CC, Piquero–Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206:37–53.
40. Kligman AM, Leyden JJ, Stewart R. New uses for benzoyl peroxide: a broad–spectrum antimicrobial agent. *Int J Dermatol* 1977;16:413–7.
41. Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:S8–12.
42. Cunliffe WJ, Stainton C, Forster RA. Topical benzoyl peroxide increases the sebum excretion rate in patients with acne. *Br J Dermatol* 1983;109:577–9.
43. Nacht S, Gans EH, McGinley KJ, Kligman AM. Comparative activity of benzoyl peroxide and hexachlorophene. In vivo studies against propionibacterium acnes in humans. *Arch Dermatol* 1983;119:577–9.
44. Tucker SB, Tausend R, Cochran R, Flannigan SA. Comparison of topical clindamycin phosphate, benzoyl peroxide, and a combination of the two for the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1984;110: 487–92.
45. Swinyer LJ, Baker MD, Swinyer TA, Mills OH Jr. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988;119:615–22.
46. Burke B, Eady EA, Cunliffe WJ. Benzoyl peroxide versus topical erythromycin in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983;108:199–204.
47. Plewig G, Ligman AM. Acne and rosacea. 3rd edition. New York: Springer–Verlag; 2000.
48. Burkhart CG, Butcher C, Burkhart CN, Lehmann P. Effects of benzoyl peroxide on lipogenesis in sebaceous glands using an animal model. *J Cutan Med Surg* 2000;4:138–41.
49. Chu T, Munn S, Basarab T. Acne. Current issues in dermatology. Oxford: Maxim Medical; 1996.
50. Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997;336:1156–62.
51. Morelli R, Lanzarini M, Vincenzi C, Reggiani M. Contact dermatitis due to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 1989;20:238–9.
52. Gollnick HP, Krautheim A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003;206:29–36.
53. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, et al. Antibiotic–resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467–78.
54. Johnson BA, Nunley JR. Topical therapy for acne vulgaris: how do you choose the best drug for each patient? *Postgrad Med* 2000;107:69–70,73–6,79–80.
55. Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE. The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1978;70:51–5.
56. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:473–92.
57. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004;64:2389–97.

58. Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122:583–4.
59. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989;121:51–7.
60. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001;144:339–46.
61. Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris. Comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:79–84.
62. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of erythromycin and benzoyl peroxide alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994;131:331–6.
63. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, et al. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol* 1996;134:107–13.
64. Chalker DK, Shalita A, Smith JG Jr, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:933–6.
65. Leyden J, Kaidbey K, Levy SF. The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of *Propionibacterium acnes*. An in vivo comparative study. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:263–6.
66. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, et al. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:33–9.
67. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:590–5.
68. Leyden JJ, Hickman JG, Jarratt MT, Stewart DM, Levy SF. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J Cutan Med Surg* 2001;5:37–42.
69. Shahlita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984;120:351–5.
70. Leyden JJ, Shalita AR, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:822–7.
71. Thomas DR, Raimer S, Smith EB. Comparison of topical erythromycin 1.5 percent solution versus topical clindamycin phosphate 1.0 percent solution in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1982;29:624–5, 628–32.

72. Olansky S. Old drug—in a new system—revisited. *Cutis* 1977;19:852–4.
73. Duemling WW. Sodium sulfacetamide in topical therapy. *AMA Arch Derm Syphilol* 1954;69:75–82.
74. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone, 2000: 394–7.
75. Neidorff AH. A new concept in the treatment of acne vulgaris. *Ohio State Med J* 1957;53:293–4.
76. Olansky S. Re-evaluation of sulfacetamide as a topical agent in the treatment of pustular acne. *Cutis* 1967;3:611–4.
77. Breneman DL, Ariano MC. Successful treatment of acne vulgaris in women with a new topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *Int J Dermatol* 1993;32:365–7.
78. Tarimci N, Sener S, Kilinc T. Topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *J Clin Pharm Ther* 1997;22:301.
79. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000;9:179–87.
80. Laugier JP, Shuster S, Rosdy M, et al. Topical hyaluronidase decreases hyaluronic acid and CD44 in human skin and in reconstituted human epidermis: evidence that hyaluronidase can permeate the stratum corneum. *Br J Dermatol* 2000;142:226–33.
81. Weigel PH, Frost SJ, McGary CT, LeBoeuf RD. The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing. *Int J Tissue React* 1988;10:355–65.
82. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:207–13.
83. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:308–18.
84. Abramovits W, Kennedy AJ. Sulfur/sodium sulfacetamide preparations. *Skinmed* 2004;3:95–101.
85. Genvert GI, Cohen EJ, Donnenfeld ED, Blecher MH. Erythema multiforme after use of topical sulfacetamide. *Am J Ophthalmol* 1985;99:465–8.
86. Rubin Z. Ophthalmic sulfonamide-induced Stevens–Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1977;113:235–6.
87. Hjorth N. Traditional topical treatment of acne. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;89:53–5.
88. Mills OH Jr, Kligman AM. Is sulfur helpful or harmful in acne vulgaris? *Br J Dermatol* 1972;86:620–7.
89. Strauss JS, Goldman PH, Nacht S, Gans EH. A reexamination of the potential comedogenicity of sulfur. *Arch Dermatol* 1978;114:1340–2.
90. Baker K. Synergistic acne therapy. *Southwest Med* 1956;37:287.
91. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris: a cooperative clinical study. *Arch Dermatol* 1981;117:482–5.

92. Ellis CN, Gammon WR, Stone DZ, Heezen–Wehner JL. A comparison of Cleocin T Solution, Cleocin T Gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988;42:245–7.
93. Christian GL, Krueger GG. Clindamycin vs placebo as adjunctive therapy in moderately severe acne. *Arch Dermatol* 1975;111:997–1000.
94. Eady EA, Joanes DN, Cunliffe WJ. Topical antibiotics for the treatment of acne vulgaris: a critical evaluation of the literature on their clinical benefit and comparative efficacy. *J Dermatol Treat* 1990;1:215–26.
95. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998;196:130–4.
96. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, et al. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:41–5.
97. Leyden J, Levy S. The development of antibiotic resistance in Propionibacterium acnes. *Cutis* 2001;67:S21–4.
98. Shalita AR, Chalker DK, Ellis CN, Parish LC, Smith JG Jr. A multicenter, double–blind, controlled study of the combination of erythromycin/benzoyl peroxide, erythromycin alone, and benzoyl peroxide alone in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1992;49(6A):1–4.
99. Tschien EH, Katz HI, Jones TM, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;67:165–9.

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan, devamlı yakın desteğini gördüğüm sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU'na, bilgisinden ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Şükran TUNALI'ya, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen rahmetli hocam sayın Prof. Dr. Necdet TOKGÖZ'e, çalışmalarımda ve eğitimimde büyük katkıları bulunan sayın Doç. Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kenan AYDOĞAN ve Sayın Uzm. Dr. Serap KÖRAN KARADOĞAN'A, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Ender ÇARKUNGÖZ'e, tezimde kullandığım ilaçların temininde yardımcı olan Orva, Eczacıbaşı ve Assos ilaç firmalarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiştirip bugünlere getiren sevgili aileme ve bana her zaman destek olan değerli eşim Dr. Hakan TURAN'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

01.04.1980'de Erzurum'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Erzurum Atatürk İlkokulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimimi Erzurum Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2003 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aynı yıl yapılan tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Kasım 2003'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim.