

Aile Hekimliğinde Akne Vulgaris Tedavisine Yaklaşım

APPROACH TO TREATMENT OF ACNE VULGARIS IN FAMILY MEDICINE

Selçuk Mıstık¹, Ayten Ferahbaş²

Özet

Akne vulgaris, aile hekimleri ve dermatologların sıkça karşılaştıkları bir deri hastalığıdır; Tedavi edilmediğinde emosyonel ve fiziksel bozukluklara neden olarak sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intihara yol açabilmektedir. Hafif ve orta şiddette akne tedavisinin aile hekimi tarafından yapılması, tedaviye dirençli ve şiddetli akne olgularının dermatologa sevk edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar sözcükler Akne vulgaris, tedavi, aile hekimliği

Summary

Acne vulgaris is a common skin disease, which is frequently seen by both family physicians and dermatologists. When acne is untreated, it can cause social isolation, difficulty in finding jobs, depression and suicide as a result of emotional and physical scar formation. Mild to moderate acne should be treated by family physicians appropriately. Patients should be referred to dermatologists when there is no response to the treatment or in the presence of severe acne.

Key words: Acne vulgaris, treatment, family medicine

Akne vulgaris çok sık görülen, göreceli olarak tüm bireyleri hayatlarında en az bir kez etkileyen bir deri hastalığıdır. İstatistiklere göre 12-25 yaş arasındaki kişilerin %85'i, 25-34 yaş arası erişkinlerin yaklaşık %8'i ve 35-44 yaş arasındaki erişkinlerin de %3'ünde değişik derecelerde akne görülmektedir. Akne vulgaris çoğunlukla ergenlikte oluşur ve bir kaç yıl içinde düzelir. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür. Özellikle erkek adolesanlar hastalıktan şiddetli derecede etkilenebilir, tedavi edilmediğinde nedbe oluşabilir. Kadınlarda akne sıklıkla erişkinlikte de devam edebilmektedir. Hem aile hekimleri, hem de dermatologlar çok sayıda akneli hasta ile karşılaşmaktadır.¹⁻⁶

Akne vulgaris hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen bireylerin sosyal ilişkilerini önemli derecede etkiler: Aknenin, sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intiharla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.⁷⁻¹⁰ Bu nedenle, akne tedavisi zamanında ve uygun yöntemlerle yapılmalıdır.

Etiyopatogenez

Akne yüz, göğüs ve sırtta yerleşmiş kıl yağ bezi ünitesinin bir hastalığıdır.¹ Hastalık komedon, papül, püstül, nodül ve kist oluşumuna neden olur. Aknenin etiolojisinde genetik etkenler, sebum üretimi, hormonlar, bakteriler ve sebace foliküllerin özellikleri rol oynar. İmmunolojik etkenler de muhtemelen ikincil derecede etkilidir. Hijyen ve diyetin etiyojideki rolü konusunda kesin kanıt bulunmamaktadır.¹¹⁻¹⁴

Aknenin patogenezinde dört etken rol oynamaktadır. Bunlar:

1. Artmış sebum üretimi
2. Foliküler hiperkornifikasyon
3. Duktusların Propionibacterium acnes (P. acnes) ile kolonizasyonu
4. İnflamasyon oluşumu.^{14,15}

Artmış sebum üretimi: Sebum lipidden zengin bir salgıdır ve P. acnes için uygun çoğalma ortamı oluşturur. Sebum üretimi akneli bireylerde diğerlerine göre daha fazladır. Ak-

¹⁾ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr.

²⁾ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr.

nenin şiddeti de sebum üretimi ile genellikle doğru orantılıdır. Sebace bezlerin hücre yüzeyinde androjen reseptörleri bulunur. Sebum yapımını artıran testosteron metaboliti 5 α -dihidrotestosteron (DHT) akne oluşumunu kolaylaştırır. Testosteronu DHT'ye dönüştüren 5 α -redüktazdır. Akneli olgularda testosteronun DHT'ye dönüşmesi aknesi olmayan kişilerden 30 kat daha fazladır.^{12,14,16}

Sebace kanalların hiperkornifikasyonu: Akneli hastalarda duktuslarda artan korneosit üretimi ve yapışkanlığı sonucu retansiyon hiperkeratozu gelişir; açık ve kapalı komedonlar oluşur.^{14,17}

Duktusların P. acnes ile kolonizasyonu: P. acnes normal deri florasında bulunan gram (+) bir çömaktır. Aknesi olanlarda olmayanlara göre miktarı daha fazladır.¹⁴⁻¹⁸ Ayrıca akneli hastalarda P. acnes'e karşı artmış duyarlılık görülür.¹²

İnflamasyon oluşumu: P. acnes çoğalmasının doğrudan ya da dolaylı bir sonucudur. Bakterinin salgıladığı lipaz, sebum trigliseridlerini gliserol ve serbest yağ asitlerine dönüştürür. Bu maddeler inflamasyon ve komedon oluşturur.^{14,19}

Klinik Bulgular ve Sınıflandırma

Akne, genel olarak vücudun en büyük ve en fazla miktarda sebace bezlerinin bulunduğu yüz ve daha az sıklıkta boyun, göğüs, sırt ve kolların üst kısımlarında yerleşir. Akne vulgaris lezyonları inflamatuvar ve non-inflamatuvar olarak iki grupta incelenebilir:

Non-inflamatuvar lezyonlar açık ve kapalı komedonlardır. Kapalı komedonlar beyazımsı görünümleri nedeniyle beyaz komedon olarak da adlandırılır. Açık komedonlar, folikül ağzında melaninin oksidasyonu ile rengi kahverengiden siyaha kadar değişen tıkaçlar oluşturur ve siyah komedon adını da alır. Papül, püstül, kist ve nodül inflamatuvar lezyonlardır. Bu lezyonların yanısıra nedbe ve hiperpigmentasyon görülebilir.^{1,14} İnflamatuvar, ve non-inflamatuvar lezyonlar bir arada bulunabilir.

Akne tedavisinde kullanılacak ajanların seçiminde birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır: Lezyonların şiddeti, hastalığın süresi, geçmişte ve halen uygulanan tedavilere cevap, nedbe oluşumu ve postinflamatuvar pigmentasyona yatkınlık. Tedavi, hastadaki lezyonların tipi ve şiddetine göre ayarlanmalıdır.²⁰

Akne şiddetini belirleyen 25 değişik yöntem tanımlanmıştır; çoğu sınıflandırma 'hafif, orta şiddette ya da şiddetli' şeklindedir. Bunun dışında 1-4, 0-10 gibi skorlar da kullanılmıştır. Lehmann ve ark. akne şiddeti sınıflamasının standardizasyonu için Tablo 1'deki kriterleri oluşturmuş, yine de hastanın durumuna göre yaklaşımda bulunulmasını önermişlerdir.²¹

Tablo 1
Akne şiddetinin sınıflandırılması

Şiddet	Kriter
Hafif akne	<20 komedon ya da <15 inflamatuvar lezyon ya da toplam lezyon sayısı <30.
Orta şiddette akne	20-100 komedon, ya da 15-50 inflamatuvar lezyon ya da toplam lezyon sayısı 30-125 arasında.
Şiddetli akne	>5 kist ya da toplam komedon sayısı >100 ya da toplam inflamatuvar lezyon sayısı >50 ya da toplam lezyon sayısı >125.

Akne, tedavi amacıyla komedonlu, inflamatuvar ve nodüloistik olmak üzere başlıca üç gruba ayrılabilir. Komedonlu akne açık ya da kapalı komedonlar bulunmakla birlikte inflamasyon çok azdır veya hiç yoktur. İnflamatuvar akne eritemli papül ve püstüllerle karakterizedir, ancak beraberinde komedonlar da bulunabilir. Nodüloistik akne derin nodüller ve kistler yanında komedonlar ve inflamatuvar lezyonlar da bulunur.

Tedavi

Akne vulgarisin tedavisinde topikal, sistemik ajanların kullanımı, kombine tedavi ve cerrahi seçenekleri mevcuttur. Komedonlu akne, tipik olarak foliküler hücre yapışkanlığını azaltan topikal keratolitik ajanlara cevap verir. İnflamatuvar akne topikal ajanlar yetersiz kaldığında sistemik antibiyotik kullanılabilir. Antibiyotiklerin tam dozda 3-6 ay kullanımı ile cevap alınmazsa izotretionin tedavisine geçilebilir. Nodüloistik akne genellikle izotretionin tedavisi gerekir. Özellikle erişkin kadın hastalarda akne tedavisine başlamadan önce hiperandrojenizmin diğer bulguları (hirsutismus, menstrüel düzensizlik vb.) sorgulanmalıdır. Alta yatan endokrinolojik patoloji düzeltilmeden tedaviden istenen sonuç alınamayacaktır.

Topikal Tedavi

Akne tedavisinde etken madde kadar kullanılan ilacın formu da (krem, jel, solusyon ya da losyon) önemlidir. Kremler hassas ve kuru cildi olanlar için uygundur. Yağlı cildi olan hastalar kremden rahatsız olabilirler ve kurutucu özelliği olan jelleri daha rahat kullanabilirler. Losyonlar herhangi bir deri tipinde kullanılabilir.²² Topikal tedavide tercih edilebilecek birçok etken madde bulunmaktadır: Ülkemizde mevcut preparatlar Tablo 2'de verilmiştir. Topikal tedaviye cevapsızlıktan bahsetmek için tedavi en az 6-8 hafta uygulanmalıdır.

1. Benzol peroksit: Akne tedavisinde 1950'lilerden beri kullanılır; günümüzde en sık kullanılan topikal ajandır. Bakterisid ve komedolitikdir. Antiinflamatuvar etkisi hem P.

Tablo 2
Ülkemizde bulunan topikal akne preparatları

Preparat	Ticari markası	Formülasyonu	Dozu	Yan etkileri
Benzoil peroksit (BP)	Aknefug BP5	%5 losyon	Günde 1-2 kez	Deri kuruluğu, kontakt dermatit, giysiler, saç ve kılların rengini açma
	Aknefug BP10	%10 losyon		
	Aksil-2.5	%2.5 krem		
	Aksil-5	%5 krem		
	Aksil-5 Tinted	%5 krem		
Benzac AC	Aksil-10 Mask	%10 krem		
	Benzac AC	%2.5-5-10 jel		
Benzoil peroksit -eritromisin	Benzamycin	%5 BP+%3 E jel	Günde 1-2 kez	Deri iritasyonuna neden olabilir.
Salisilik asit	Salsil-2	%2 jel	Günde 1-2 kez	Deri kuruluğu ve iritasyon
Azelaik asit	Azelderm	%20 krem	Günde 1-2 kez	Deri kuruluğu, hipopigmentasyon
	Skinoren	%20 krem		
Tretinoin (retinoik asit)	Acnelyse	%0.1 krem	Günde 1-2 kez yatmadan önce az miktarda	Deri iritasyonu, fotosensitivite, başlangıçta akne kötüleşebilir
	Retino jel	%0.1		
	Retino fort jel	%0.5		
Adapalen	Differin	%0.1 jel	Gece az miktarda uygulanır başlangıçta akne kötüleşebilir	Deri iritasyonu, fotosensitivite,
Klindamisin	Clamine-T	10mg/ml losyon	Günde 1-2 kez	Deri kuruluğu, psödomembranöz kolit
	Cleosin-T	%1 solusyon		
Tetrasiklin	İmex	%3 krem	Günde 1-2 kez	Deri ve giysileri boyayabilir
Eritromisin	Akniox	%2-4 jel	Günde 1-2 kez	Deri kuruluğu
	Eryacne	%2-4 jel		

acnes sayısını, hem de bağlı olarak trigliseridlerin hidrolizini azaltmasına bağlıdır. Çeşitli dozları bulunmasına rağmen etkinin doza bağlı olduğuna dair çok az kanıt vardır. Deride belirgin kuruluk ve iritasyon yapar; alerjik kontakt dermatit de görülebilir ancak sık değildir. İlk kullanımda test etmek amacıyla bir miktar ilacın antekübital bölgeye uygulanması önerilir. Hafif ve orta şiddetli akne kullanılabilir.^{14,22-24} Topikal eritromisin ile birlikte kullanıldığında her iki ajanın ayrı ayrı kullanımından daha iyi sonuç elde edilmiştir.²⁵ Klindamisin jel ile birlikte kullanımında da benzer sonuçlar alınmıştır.^{26,27} Tretinoin ile birlikte kullanımının başarılı sonuçlar sağladığı bildirilmiştir.^{28,29} Ancak her ikisi de iritan olduğundan biri sabah, diğeri gece uygulanmalıdır. Benzoil peroksit ve eritromisin preparatının tretinoin ile uygulanmasında her üç ajanın tek başına kullanımından daha iyi sonuç elde edilmiştir.³⁰

2. Salisilik asit: Foliküler epitelin deskuamasyonunu artırarak komedon oluşumunu engeller. Komedonlu akne benzoil peroksit kadar etkilidir.²³

3. Azelaik asit: Etki mekanizması bilinmemektedir; antibakteriyel, antiinflamatuvar ve keratolitikdir. Hafif ve orta şiddetli akne benzoil peroksit ve tretinoin kadar etkilidir.³¹

4. Topikal retinoidler: Bu grupta komedolitik etkileri olan tretinoin, adapalen ve tazaroten bulunmaktadır. Tazarotenin ticari preparatı ülkemizde bulunmamaktadır.

a) Tretinoin (retinoik asit): Tek başına, non-inflamatuvar akne ve hafif inflamatuvar akne etkilidir. En etkin topikal komedolitik ajandır, iritan etkisi nedeniyle küçük miktarda bir test dozu uygulanmalıdır. Tretinoin gebelikte kullanımı açısından C sınıfındadır. Fotoirritan etkisi olduğundan güneşten koruyucu krem kullanımına ihtiyaç olabilir. Klinik iyileşme için 3-4 aylık kullanım gerekebilir.^{1,23,32,33}

Tretinoin jel (%0.025) ile %1'lik klindamisin jel birlikte, 8 haftalık bir tedavide her iki ajanın tek kullanıldığı gruplara göre daha iyi sonuçlar vermiştir.³⁴ Topikal tretinoin (%0.05) ile %2'lik topikal eritromisin birlikte kullanıldığı bir çalışmada papül, püstül ve komedonlarda belirgin düzelme olmuştur.³⁵ Topikal tretinoinin oral tetrasiklinle birlikte kullanımında her iki ajanın tek tek kullanımına göre 2 haftalık bir sürede P. acnes'in azaltılmasında hızlı bir cevap alınmıştır.³⁶

b) Adapalen: Etki mekanizması tretinoine benzer.²¹ %1'lik adapalen %0.025'lik tretinoin jel kadar etkilidir ve daha az iritasyon yapar.^{37,38}

Hafif ve orta şiddetli akne %0.1'lik adapalen jelle %1'lik klindamisin topikal losyon eklenmesi ile tek başına klindamisin losyon kullanımına göre daha iyi sonuç elde edilmiştir.³⁹ Adapalen jel (%0.1) ile limesiklin'in (Avrupa'da bulunan tetrasiklin preparatı) kombine kullanımı, limesiklinin tek başına kullanımına göre komedon sayısında, inflamatuvar ve non-inflamatuvar lezyonlarda ve toplam lezyon sayısında daha hızlı ve daha belirgin azalma sağlamıştır.⁴⁰

5. Topikal antibiyotikler (eritromisin, klindamisin ve tetrasiklin): Eritromisin ve klindamisin en çok kullanılan topikal antibiyotiklerdir ve etkinlikleri birbirine benzer. Klindamisin topikal tetrasiklinden daha etkindir. Bütün topikal antibiyotikler hafif derecede iritasyon yapabilir. Topikal antibiyotikle monoterapide P. acnes direnci gelişebilir. Bu yüzden benzoil peroksit veya tretinoin ile birlikte kullanımları önerilir.^{14,21,41,42}

Sistemik Tedavi

Akne vulgarisin sistemik tedavisinde oral antibiyotikler, hormonal ajanlar ve izotretinoin kullanılmaktadır.^{1,14}

1. Oral antibiyotikler: Komedonlu akne topikal tedavi yeterli olmakla birlikte inflamatuvar akne genellikle sistemik antibiyotik gerekir. Akne en etkili antibiyotikler tetrasiklin, doksisiklin ve eritromisindir. Bu ilaçlar folikül ve sebace bezlere iyi penetre olup P. acnes kolonizasyonunu azaltır, antimikrobiyal etkilerinden bağımsız antiinflamatuvar etki gösterirler. Antiinflamatuvar etkileri serbest yağ asidi oluşumunu azaltmalarına bağlanmaktadır.^{4,14} Oral antibiyotikler, topikal tedavi yetersiz kaldığında veya tolere edilemediğinde, topikal uygulamanın güç olduğu omuz, sırt ve göğüs gibi yerleşimlerde, hafif ve orta şiddetli akne nedbe ve pigmentasyona yatkınlık varsa kullanılır.^{1,14} Tablo 3'de sistemik antibiyotik kullanım rehberi verilmiştir.

a) Tetrasiklin: Akne için en sık kullanılan, en etkili ve ucuz oral antibiyotiktir.¹ Altı haftalık tedavi ile inflamatuvar lezyonları %50 oranında azaltır.⁴³ Oral tetrasiklinin topikal tretinoin ile birlikte kullanımı, her iki ajanın tek başına verilmesine göre daha iyi sonuç verir.⁴⁴ Kalsiyum, demir ve diğer polivalan katyonlarla şelasyonunu önlemek için aç karnına ve dispepsiyi önlemek için bol miktarda su ile alınmalıdır.

b) Doksisiklin: İnflamatuvar akne lezyon sayısını önemli derecede azaltır. Tetrasikline göre daha etkilidir ve ilaç direnci de daha az görülür. En büyük dezavantajı fotosensitif reaksiyona neden olmasıdır. Yemeklerle birlikte alınabilir ve tetrasikline göre daha iyi tolere edilir.^{14,45} Son zamanlarda antimikrobiyal dozdan düşük dozda, günde 40 mg

doksisiklin uygulanmasının orta dereceli akne etkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁶

c) Minosiklin: Ülkemizde mevcut olmayan ve bir tetrasiklin derivesi olan minosiklin akne tedavisinde tetrasiklin ve doksisikline göre daha etkilidir, ancak yan etkileri daha fazladır (pigmentasyon, SLE indüksiyonu vb.).^{1,14}

d) Eritromisin: İnflamatuvar akne tedavisinde eritromisin ve tetrasiklinin etkinlikleri eşit derecededir.⁴⁷ Eritromisinin daha az kullanılmasının nedeni tedavi sırasında dirençli P. acnes suşlarının ortaya çıkması ve tolere edilemeyen gastrointestinal yan etkilerinin gelişebilmesidir.⁴⁸ Gebelikte kullanılabilir. Yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Ko-trimoksazol ve oral klindamisin de akne tedavisinde etkilidir, ancak yan etkileri nedeniyle kullanımları diğer antibiyotikler kadar yaygın değildir.^{49,50}

Son yıllarda inflamatuvar akne azitromisin ve roksitromisinin etkili ve güvenilir bir seçenek olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır. Azitromisin haftada 3 kez 250 mg veya ayda dört kez 500 mg puls olarak uygulanmış ve diğer antibiyotikler kadar etkili olmuştur.^{51,52} Oral, 300 mg/gün roksitromisinin plaseboya göre anlamlı derecede etkili olduğu bildirilmiştir.⁵³

Antibiyotik kullanımı sırasında iyileşme olmaması veya aknenin kötüleşmesi bakterilerin direnç geliştirmesine veya proteus, enterobakter, psödomonas, klebsiella veya diğer gram negatif suşlarla gram negatif follikülit oluşumuna bağlıdır. Bu durumda uygun sistemik antibiyotik (sıklıkla ampisilin ve daha az sıklıkta trimetoprim-sulfometaksazol) veya izotretinoin ya da her ikisi birlikte kullanılır.^{22,54} Sistemik antibiyotikler 8-12 hafta uygulanmalıdır.⁵⁵ Direnç gelişimini önlemek amacıyla yeni inflamatuvar lezyonların oluşumu önlenmediğinde antibiyotik tedavisinin kesilmesi, üç aydan fazla antibiyotik kullanılmaması, üç aydan sonra topikal retinoidlerin tek olarak veya topikal benzoil peroksitle veya benzoil peroksit-antibiyotik bileşimiyle birlikte kullanılması önerilmektedir.⁵⁶

2. Hormonal tedavi: Hormonal tedavinin amacı sebace bezler üzerindeki androjen etkisini azaltmaktır.¹⁴

Oral kontraseptifler seks hormonu bağlayan globulinleri artırıp androjen düzeylerini düşürür ve böylece biyolojik olarak aktif serbest testosteron düzeyleri azalır.²² Erkeklerde jinekromasti, libido azalması ve impotans gibi antiandrojenik yan etkileri nedeniyle kullanılamazlar.¹ Kadınlarda da önemli hormon etkisi düşündüren durumlarda, diğer tedavilere cevap vermeyenlerde, adolesan dönemden sonra başlayan veya kötüleşen akne, premenstrüel dönemde görülen alevlenmelerde, aşırı yağlı yüzü olanlarda, ve hafif ve orta derecede kullanımla birlikte olan akne hormonal tedavi

Tablo 3
Sistemik antibiyotik kullanım rehberi

Antibiyotik	Ticari preparatlar	Başlangıç dozu	Idame dozu	Yan Etkiler
Tetrasiklin	Tetra (250, 500 mg kapsül)	Günlük 500-2000 mg	Günlük 250-500 mg	Vajinal kandidiyazise, fotosensitiviteye ve nadiren psödötümör serebriye neden olabilir, 13 yaşından küçüklerde dişleri boyayabilir. Gebelerde kontrendikedir.
	Tetralet 500 (500 mg kapsül)	6 saat ara ile		
	Tetramin (250 mg kapsül)			
Doksisisiklin	Doksin (100 mg'lık kapsül)	100 mg günde iki kez	Günlük 50*-100 mg	Diğer tetrasiklin deriveleri ile aynı yan etkileri olmakla birlikte fotosensitiviteye en sık neden olanıdır.
	Monodoks (100 mg'lık kapsül)			
	Tetradox (100 mg'lık kapsül)			
Eritromisin	Erimicin (250 mg film tablet)	500 mg günde iki kez	Günlük 250-500 mg	<i>P. acnes</i> direncinin gelişimi Gastrik irritasyon
	Eritro (500 mg film tablet)			
	Eritrosif (250 mg kapsül)			
	Erythrocin (500 mg film tablet)			

*50 mg'lık kapsül preparatı Türkiye'de mevcut değil.

önerilir.^{55,57} Anti androjenik ürünler; siproteron asetat ile etinilestradiol (Diane-35), desogestrel (Desolett, Myralon), levonorgestrel (Triquilar) gibi östrojen ve progesteron kombinasyonu, flutamid (Eulexin) gibi androjen reseptör blokerleri veya finasterid (Proscar) kortikosteroidler ve spironolakton gibi androjen aktivitesini çeşitli seviyelerde inhibe eden bileşiklerdir.⁵⁵ Ülkemizde bu amaçla en sık etinilestradiol ve siproteron asetat içeren preparat (Diane-35) kullanılır. İyileşme en az 2-4 ayda başlar, bırakıldığında tekrarlar görülebilir.^{4,20}

Spirolakton (Aldactone, 100-200 mg/gün) da androjen reseptörlerini bloke edip androjen sentezini engellediğinden kadınlarda ve adolesan çağıdaki kızlarda inflamatuvar akne lezyonlarında kullanılabilir. Ancak sık görülen menstrüel düzensizlik, göğüslerde hassasiyet ve bitkinlik gibi yan etkileri vardır.^{4,57,58}

Diğer hormonal tedaviler başarısız olduğunda kortikosteroidler kullanılabilir. Prednizolon (Deltacortril, 2.5-7.5 mg) ya da deksametazon (Dekort, 0.125-0.500 mg) gece alındığında kortikotropin salınımının sabah oluşan artışını engellerek bazı hastalarda klinik iyileşme sağlayabilir.^{14,59}

3. İzotretinoin: Esas endikasyonu nodülökistik aknedir, ancak tedaviye cevap vermeyen daha az şiddetli akne de kullanılabilir.⁴ Akne patogenezindeki tüm mekanizmalar

üzerine etkilidir. İzotretinoin, sebase bezlerin büyüklüğünü ve sebum salınımını azaltır, foliküler keratinizasyonu düzenler, *P. acnes*'in çoğalmasını engeller ve antiinflamatuvar etki gösterir.^{60,61}

Günlük dozu 0.5-1mg/kg olup iki defada yiyeceklerle birlikte alınır. Standart kümülatif en yüksek dozu 120-150 mg/kg dır. Ortalama tedavi süresi 20 haftadır. İzotretinoin tedavisi başlangıçta lezyonlarda alevlenmeye neden olabileceğinden günlük 0.1-0.5 mg/kg'la başlayıp birinci ayın sonunda 1mg/kg/gün'e çıkmak sık yapılan bir uygulamadır.^{60,62} İzotretinoin'e yardımcı olarak topikal antibiyotikler eklenebilir, ancak topikal keratolitikler aşırı kuruluğa neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Oral eritromisin ve prednizolon alevlenmeyi engellemek için kullanılabilir, ancak psödötümör serebri gelişebileceğinden izotretinoin tetrasiklin ile birlikte verilmemelidir.⁶³ Hastaların 10 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada izotretinoin ile %60'dan fazla hastada tam iyileşme gözlenmiştir.⁶⁴

İzotretinoin etkinliği yüksek ancak birçok yan-etkisi olan bir ilaçtır: En önemlisi teratojenik etkidir. Gebelerde kullanımı konjenital malformasyonlara yol açar. Doğurganlık çağındaki kadınlarda tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalı, tedavide ve tedavi bitiminden sonra 2 ay süreyle, en az 2 yöntemle korunma uygulanmalıdır.^{1,14,65} Deri ve mükoza kuruluğu, serum lipidlerinde ve karaciğer en-

Tablo 4
Akne vulgariste önerilen tedavi algoritması

Akne tipi	Başlangıç tedavisi	Tedavi başarılı ise idame tedavisi
Hafif akne (komedonlu)	Topikal retinoid veya Topikal retinoid + benzoil peroksit / topikal antibiyotik	Topikal retinoidler veya Topikal retinoid + benzoil peroksit veya benzoil peroksit veya gözlem
	Tedavi başarısızsa ↓	
Hafif-orta şiddetli akne (hafif-orta şiddetli papül/püstül, komedon)	Kombinasyon tedavisi Topikal retinoid + topikal / oral antibiyotik veya Topikal retinoid + benzoil peroksit veya Topikal retinoid + benzoil peroksit + oral antibiyotik	
	Tedavi başarısızsa ↓	
Orta şiddetli-şiddetli akne (şiddetli nodüloistik) veya Hormonal tedavi (kadınlarda)	Sistemik izotretinoin	

zimlerinde yükselme gibi yan etkiler görülebilir. Göz kuruluğuna neden olacağından kontakt lens kullananlara gözlük kullanmaları önerilir.²² Tedaviye başlamadan önce ve 4-6 haftada bir trigliserid, kolesterol, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. İzotretinoin kullanımında intihar girişimi ve depresyon bildirilmişse kontrollü çalışmalarda herhangi bir etkileşim gösterilememiştir.¹⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada izotretinoin kullanımına bağlı olarak anksiyete, depresyon ve intihar riskinde artış saptanmamıştır.⁶⁶ Yine de izotretinoin kullanan hastaların tedavi sırasında depresyon ve intihar düşüncesi yönünden dikkatli takibi gerekir. İzotretinoin kullanılmadan önce hastaların bilgilendirilmiş onaylarının alınması zorunludur.⁴ Şiddetli ve tedaviye dirençli akne de kullanılması ve yukarıda belirtilen yan etkileri nedeniyle izotretinoin tedavisinin dermatologlar tarafından verilmesi daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Halen ülkemizde izotretinoin sadece dermatologlar tarafından reçete edilebilmektedir.

Fiziksel/Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Bazen medikal tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir. Tretinoin tedavisinden haftalar sonra daha kolay uygulanabilen komedon ekstraksiyonu, sadece topikal tedaviye daha hızlı cevap almak için kullanılır.¹ Hassas nodül ve kistlerde lezyon içerisine kortikosteroid uygulanıp lezyonların büyüklüğü ve inflamasyon hızla azaltılabilir.⁶⁷ Pürülan nodül ve kistler insizyonla boşaltılabilir.¹ Son yıllarda fiziksel tedavi uygulamaları; nonablatif radyofrekans,⁶⁸ 405-420 nm dar bant akne fototerapisi,⁶⁹ puls-boya lazer tedavileri⁷⁰ de kullanılmaktadır.

Akne de yukarıda belirtilen birçok tedavi seçeneği mevcuttur: Leyden'nin pratik uygulamada kullanılmak üzere önerdiği algoritma Tablo 4'te verilmiştir.⁵⁶

Aile Hekimliğinde Akne Tedavisine Yaklaşım

Henüz akne tedavisinde haftalarla ifade edilen bir süreçte tam iyileşme sağlanması mümkün olmamaktadır: doktor, hastasına tedavinin uzun süreceğini anlatmalıdır. Hastalar düzenli olarak kontrole çağrılmalıdır. Uygun tekli tedaviyle veya farklı ilaçların birlikte kullanılmasıyla yanıt alınmayan hastaların veya şiddetli aknesi olanların, bugün için etkili ajan olan izotretinoin tedavisi veya hormonal tedavi başlanması için dermatologa sevk edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Brown SK, Salita AR. Acne vulgaris. *Lancet* 1998; 351: 1871-6.
2. Befed WF. The evaluation and management of acne: economic considerations. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 552-6.
3. Rudy SJ. Overview of the evaluation and management of acne vulgaris. *Pediatric Nursing* 2003; 29(4): 287-93.
4. Johnson BA, Nunley JR. Use of systemic agents in the treatment of acne vulgaris. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1823-30.
5. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *BMJ* 1979; 166: 1109-10.
6. Webster GF. Is it reasonable for dermatologists to treat acne? *Arch Dermatol* 1996; 132: 819-20.
7. Jowett S, Ryan T. Skin disease and handicap: an analysis of the impact of skin conditions. *Soc Sci Med* 1985; 20: 425-9.
8. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
9. Cotteril JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1997; 137: 246-50.

10. Cunliffe WJ. Unemployment and acne. *Br J Dermatol* 1986; 115: 386.
11. MacKie RM. Clinical Dermatology. 4. baskı. Hong Kong, Oxford University Press, 1999; 205-9.
12. Braun FO, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WCH. Dermatology. 2. baskı. New York, Springer-Verlag, 2000; 1051-82.
13. Bershadt SV. The modern age of acne therapy: A review of current therapeutic options. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2001; 68: 279-86.
14. Thiboutot DM, Strauss JS. Diseases of the sebaceous glands. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed.Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. baskı. New York, McGraw-Hill, 2003;672-87.
15. Cunliffe WJ. Acne vulgaris. The past, the present and the future. *Acta Derm Venereol Suppl* 1985; 120: 34-8.
16. Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 1964; 43: 383-8.
17. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 288-307.
18. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 382-4.
19. Shalita AR, Lee WL. Inflammatory acne. *Dermatol Clin* 1983; 1: 361-4.
20. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000; 9: 179-87.
21. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SV. Acne therapy: A methodologic review. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 231-40.
22. Russell JJ. Topical therapy for acne. *Am Family Physician* 2000; 61: 357-66.
23. Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997; 336: 1156-62.
24. Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986; 10: 664-7.
25. Chalker DK, Shalita A, Smith JG, Swann RW. A double-blind study of the effectiveness of 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 933-6.
26. 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.
27. Tschen E, Jones T. A new treatment for acne vulgaris combining benzoyl peroxide with clindamycin. *J Drugs Dermatol* 2002; 1(2): 153-7.
28. Hurwitz S. The combined effect of vitamin A acid and benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Cutis* 1976; 17: 585-90.
29. Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow S, Lee WL. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2003; 72: 167-72.
30. Mills OH, Berger RS. A double blind evaluation of tretinoin alone and in combination with erythromycin/benzoyl peroxide in acne vulgaris. *Cutis* 1992; 49: 12-5.
31. Filton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hiperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41: 780-98.
32. Orfanos CE, Ehlert R, Gollnick H. The retinoids. A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34: 459-503.
33. Shalita AR. Topical acne therapy. *Dermatol Clin* 1983; 1: 399-403.
34. Rietschel RL, Duncan SH. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1983; 22: 41-3.
35. Bergfel F. The evolving of retinoids in the management of cutaneous conditions. *Clinician* 1998; 16: 1-32.
36. Kligman AM, Mills OH, McGinley KJ, Leyden JJ. Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotics. *Acta Derm Venereol Suppl* 1975; 74: 111-5.
37. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreño B ve ark. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 126-34.
38. Caron D, Sorba V, Kerrouche N, Cluas A. Split face comparison of adapalene 0.1% gel and tretinoin 0.025 % gel in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 110-2.
39. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ ve ark. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomised, investigator blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 211-7.
40. Cunliffe WJ, Meynadier L, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuv DI. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 218-26.
41. Leyden J. Open-label evaluation of topical antimicrobial and anti-acne preparations for effectiveness versus Propionibacterium acnes in vivo. *Cutis* 1992; 49: 8-11.
42. Padilla Rs, McCabe JM, Becker LE. Topical tetracycline hydrochloride vs. topical clindamycin phosphate in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1981; 20: 445-8.
43. Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Tetracycline and minocycline treatment: effects on skin surface lipid levels and Propionibacterium acnes. *Arch Dermatol* 1982; 118: 19-22.
44. Mills OH, Marples RR, Kligman AM. Acne vulgaris. Oral therapy with tetracycline and topical therapy with vitamin A. *Arch Dermatol* 1972; 106: 200-3.
45. Smit F. Minocycline versus doxycycline in the treatment of acne vulgaris: a double blind study. *Dermatologica* 1978; 157: 186-90.
46. Skidmore R, Kovach R, Walker C ve ark. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *J Fam Pract* 2003; 52: 594-7.
47. Gammon WR, Meyer C, Lantis S ve ark. Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris: a double blind study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 183-6.
48. 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.
49. Hersle K. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acne vulgaris: a double blind study. *Dermatologica* 1972; 145: 187-91.
50. Poulos ET, Tedesco FJ. Acne vulgaris: double blind trial comparing tetracycline and clindamycin. *Arch Dermatol* 1976; 112: 974-6.
51. Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45-50.
52. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001; 28: 1-4.
53. Ferahbas A, Utas S, Aykol D, Borlu M, Uksal U. Clinical evaluation of roxithromycin: a double-blind, placebo-controlled and crossover trial in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2004; 31: 6-9.
54. Rothman KF, Lucky AW. Acne vulgaris. *Adv Dermatol* 1993; 8: 347-74.
55. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206(1): 37-53.
56. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 200-10.
57. Shaw JC. Antiandrogen and hormonal treatment of acne. *Dermatol Clin* 1996; 14: 803-11.
58. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G ve ark. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 1984; 111: 209-14.
59. Habif T. Clinical dermatology. St. Louis, Mosby Co, 1996; 162.
60. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R ve ark. Roaccutane treatment guidelines: results of international survey. *Dermatology* 1997; 194: 351-7.
61. Leyden J. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 45-8.
62. Shalita AR, Cunningham WJ, Leyden JJ ve ark. Isotretinoin treatment of acne and related disorders: an update. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 629-38.

63. **Wolverton SE.** Retinoids. Systemic drugs for skin diseases'de. Ed.Wolverton SE, Wilkin JK. Philadelphia, Saunders, 1991; 187-218.
64. **Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ.** Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-6.
65. **Lammer EF, Chen DT, Hour RM.** Retinoic acid embryopathy. *N Eng J Med* 1985; 313: 837-41.
66. **Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG.** A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatol Treat* 2004; 15(3): 153-7.
67. **Levine RM, Rasmussen JE.** Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne. *Arch Dermatol* 1983; 119: 480-9.
68. **Ruiz-Esparza J, Gomez JB.** Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: the use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): a report of 22 patients. *Dermatol Surg* 2003; 29: 333-9.
69. **Elman M, Slatkine M, Harth Y.** The effective treatment of acne vulgaris by a high-intensity, narrow band 405-420 nm light source. *J Cosmet Laser Ther* 2003; 5: 111-7.
70. **Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC.** Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1347-52.

Geliş tarihi: 20.05.2004
Kabul tarihi: 12.12.2004

İletişim adresi:
Dr. Selçuk Mıstık
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
38039 KAYSERİ
Tel: (0352) 437 49 37 / 23851
Faks: (0352) 437 76 15
e-posta: smistik@erciyes.edu.tr