

Akne Vulgariste Topikal Eritromisin, Tetrasiklin ve Klindamisin'in Etkinliği

Mustafa Peker, H.Bülent Taştan, Ercan Arca, A.Hakan Erbil, Ali Rıza Gür
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Topikal antibiyotiklerden eritromisin, tetrasiklin ve klindamisin akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup özellikle hafif ve orta derecede inflamatuvar akne de etkilidirler. Çalışmada bu ilaçlar arasında tedavi etkinliği açısından bir fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Bu karşılaştırmalı çalışmada hafif ve orta derecede akne vulgarisli altmış olguda on iki haftalık topikal tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırıldı. Çalışmada yirmi olguya tetrasiklin, yirmi olguya eritromisin ve yirmi olguya da klindamisin verildi. İlaçlar on iki hafta süreyle sabah-akşam olmak üzere günde iki kez uygulandı.

Gruplar arasında yaş, akne başlama yaşı, akne derecesi, cinsiyet ve meslek yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışma sonunda her üç ilaçla da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0,05$). Toplam lezyon miktarındaki azalma tetrasiklin ile %57,95, eritromisin ile %57,97 ve klindamisin ile %39,5 olarak saptandı. Tetrasiklin ile eritromisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,017$), tetrasiklin-klindamisin ve eritromisin-klindamisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,017$).

Topikal tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin'in hafif ve orta derecede akne vulgariste etkin ve güvenilir olduğu, ancak topikal klindamisin'in, eritromisin ve tetrasiklinden daha az etkin olduğu ve yan etki insidansının daha yüksek olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, tetrasiklin, klindamisin, eritromisin

Peker M, Taştan HB, Arca E, Erbil AH, Gür AR. Akne vulgariste topikal eritromisin, tetrasiklin ve klindamisin'in etkinliği. TÜRKDERM 2004; 38: 199-207.

Summary

Background and design: Topical antibiotics such as erythromycin, tetracycline and clindamycin are widely used and effective on mild and moderate inflammatory forms of acne. In this study it was aimed to clarify the efficacy of these drugs and determine if there is a difference between them according to the efficacy.

Methods: In this study, we compared the efficacy of topically applied tetracycline, erythromycin and clindamycin for twelve weeks in randomized sixty cases with mild and moderate acne vulgaris. Sixty cases were divided into three groups and treated with tetracycline, erythromycin and clindamycin. Drugs were applied topically two times a day for twelve weeks.

Results: There was no statistically difference of age, duration, acne score, gender and occupation between the groups ($p>0,05$). Clinical improvement was obtained with all drugs ($p<0,05$). Total lesion reduction ratio was 57.95%, 57.97% and 39.5% with tetracycline, erythromycin and clindamycin, respectively. While there was no statistically difference between the tetracycline and erythromycin groups ($p>0,017$), tetracycline and clindamycin and erythromycin-clindamycin groups differed from each other with statistical significance ($p<0,017$).

Conclusion: It was concluded that topically applied tetracycline, clindamycin and erythromycin are safe and effective in mild and moderate acne vulgaris, but topical clindamycin is the least effective, and has more side effects than the tetracycline and erythromycin.

Key Words: Acne vulgaris, tetracycline, clindamycin, erythromycin

Peker M, Taştan HB, Arca E, Erbil AH, Gür AR. Efficacy of topical erythromycin, tetracycline and clindamycin in the treatment of acne vulgaris. TÜRKDERM 2004; 38: 199.207.

Akne vulgaris, pilosebace üniti'nin kronik iltihabi bir hastalığı olup, derinin yüz, sırt, göğüs gibi seboreik bölgelerinde komedon, papül, püstül, nodül, kist ve sikatris şeklinde polimorfik deri belirtileri ile seyreder.

Primer olarak puberte döneminde görülen bir hastalık olup, bu dönemdekilerin % 90'ını etkilemesinin yanı sıra, 3. ve 4. de-katlarda başlayıp daha uzun yıllar devam edebilir¹⁻⁵. Ergenlik dönemindeki kızların %

Alındığı Tarih: 17.02.2004 **Kabul Tarihi:** 20.04.2004

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ercan Arca, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı, 06018 Etlik/Ankara
Tel: 0 312 3044453, Faks: 0 312 3044456, E-posta: earca@gata.edu.tr

83, erkeklerin ise % 95' inde az ya da çok akne lezyonu mevcuttur. Akne muhtemelen ergenlik döneminin daha erken başlaması nedeniyle kızlarda erkeklerle göre daha erken yaşta başlar. En sık ve en şiddetli olarak kızlarda 14-17, erkeklerde 16-19 yaşları arasında görülür^{1,4,6,7}.

Aknenin temel sebebi bilinmemekte olup, birbirleriyle ilişkili birçok faktörün etkileşimine bağlı multifaktöryel bir hastalık olduğuna inanılmaktadır. Akne vulgaris etyopatogenezinde rol alan dört ana unsur; sebum üretiminde artış, anormal folliküler keratinizasyon, propiyonibakterium aknes (PA) kolonizasyonunda artma ve inflamasyondur^{1,2,4,5,8,9}.

Akne, en çok yüzde (%99), daha az sırt (%60) ve göğüste (%15) görülen polimorfik bir hastalıktır. Akne vulgaris lezyonları genellikle noninflamatuvar ve inflamatuvar olarak iki grupta incelenir. Açık ve kapalı komedonlar çoğu olguda ilk ortaya çıkan noninflamatuvar lezyonlardır. Papül, püstül, nodül ve kistler aknenin inflamatuvar lezyonlarıdır. Papül ve püstüller yüzeysel olurken, nodül ve kistler daha derindir. Bu lezyonların genellikle birkaçı bir arada bulunmakla beraber bazen başlangıç safhasında yalnız komedonlu tiplerine de rastlanmaktadır^{1,3,5,10}.

Akne vulgaris tedavisinde, patogenezde rolü olduğuna inanılan faktörlere karşı etkili çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan antibiyotikler, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki gösterirler^{2,3,11}. Genel olarak tedavide dört ana prensip vardır. Bu prensiplere bağlı olarak kişisel tedavi modelleri geliştirilebilir. Bunlar folliküller keratinizasyonu uygun yönde değiştirmek; sebase bez aktivitesinde azalma sağlamak; özellikle propiyonibakterium aknes olmak üzere folliküler bakteriyel popülasyonun azaltılması ve bakteriyel organizmaları inhibe ederek ekstrasellüler inflamatuvar olayı düzeltmek ve antiinflamatuvar etki oluşturmaktır^{2,11-13}.

Özellikle hafif ve orta derecede inflamatuvar aknede etkili olan topikal antibiyotiklerden en çok kullanılanlar klindamisin, eritromisin ve tetrasiklidir^{12,14-16}. Çalışmamızda, topikal olarak kullanılan bu üç antibiyotik arasında tedavi etkinliği açısından bir fark olup olmadığı, randomize seçilen üç ayrı olgu grubunda araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Eylül 2002 ile Ağustos 2003 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 13-30 yaş arası, son altı aydır sistemik retinoid, son üç aydır oral kontraseptif, son bir aydır sistemik antibiyotik veya steroid ve son on beş gündür topikal akne preparatları kullanmayan altmış akneli olgu alındı.

Olgulara hastalıkları, tedavinin niteliği, süresi ve olası yan etkiler konusunda bilgi verilerek sözlü ve/veya yazılı onayları alındı. Çalışma süresince protokole uyamayacak olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca gebe ve süt verenler ile hirsütizm ve adet düzensizliği bulunanlar da çalışmaya alınmadı.

Tüm olgulardan anamnez alınarak hastalıkları ve devamlı kullandıkları ilaçlar olup olmadığı öğrenildi.

Olguların akneye ait olan lezyonları (komedon, papül, püstül, nodül, kist) sayılarak saptandı ve Pillsbury klasifikasyonuna göre grade II veya grade III olanlar çalışmaya alındı¹⁷.

Üç aylık tedavi süresince olgular, lezyon sayıları ve yan etkiler yönünden ayda bir kontrol edildiler. Tedavi öncesi ve süresince tüm muayene ve kontroller aynı araştırmacı tarafından yapıldı ve kaydedildi.

Her klinik muayenede komedon, papül, püstül, nodül ve kistler ayrı ayrı sayılarak kaydedildi. Yan etkiler eritem, soyulma, kuruluk, yanma ve kaşıntı oluşturmalarına göre değerlendirildi ve her bir etki 0-3 arası skorlandı (0: Yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli yan etki).

Her kontrolde araştırmacının ve olgunun tedavi ile ilgili genel değerlendirmeleri ayrı ayrı kaydedildi. 0: Değişiklik yok, 1: Çok az derecede iyileşme (%25), 2: Orta derecede iyileşme (%50), 3: İyi derecede iyileşme (%75), 4: Tam düzelme (%100) olarak değerlendirildi.

Rastgele seçilen yirmi olguya topikal tetrasiklin hidroklorür, yirmi olguya eritromisin, yirmi olguya da klindamisin fosfat tedavisi başlandı. Her üç ilacı da üç ay süreyle sabah-akşam olmak üzere günde iki kez uygulamaları söylendi.

Sonuçların istatistiksel analizi, SPSS (Microsoft Corp., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Olguların genel özellikleri açısından tedavi gruplarının değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Varyans Analizi testi; tedavi gruplarının kendi içlerinde lezyon sayısı yönünden tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesinde Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi; tedavi etkinliği yönünden ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U Testi; yan etkilerin değerlendirilmesinde ve araştırmacı ile olgunun genel tedavi değerlendirilmesinde χ^2 (Ki-kare) testi kullanıldı.

Bulgular

Klinik olarak akne tanısı konulan ve Pillsbury klasifikasyonuna göre grade II ve III olan 60 olgunun 20'sine % 4 eritromisin jel, 20'sine % 3 tetrasiklin hidroklorür merhem, 20 tanesine de % 1 klindamisin fosfat solüsyon tedavisi topikal olarak başlandı. Olguların 36'sı (%60) kadın, 24'ü (%40) erkek olup, yaşları 13-24 arasında değişmekte idi. Ortalama yaş ise $18,00 \pm 2,52$ olarak saptandı. Olgulara ait bulgular Tablo I'de gösterilmektedir.

Gruplar arasında yaş, akne başlama yaşı, akne derecesi, cinsiyet ve meslek yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Her bir gruptaki olguların genel özellikleri ile tedavi başlangıcı, 4., 8. ve 12. haftalardaki lezyon sayıları Tablo II, Tablo III ve Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tedavi başlangıcında toplam lezyon sayısı yönünden tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Lezyonların (komedon, papül, püstül) tedavi başlangıcı ve onikinci haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında; her bir ilaç ile lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$). Her üç ilaç için de istatistiksel olarak anlamlı azalma dördüncü haftadan itibaren vardı.

Tedavi sonucunda toplam lezyon sayılarındaki azalma tetrasiklin grubunda % 57,95, eritromisin grubunda % 57,97, klindamisin grubunda % 39,5 olarak saptandı.

Tedavi etkinliği yönünden ikili karşılaştırmalarda; tetrasiklin ile eritromisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,017$), tetrasiklin ile klindamisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,017$). Yine eritromisin ile klindamisin arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,017$).

Araştırmacının ve olguların kendilerinin oniki haftalık tedavi süresi sonundaki genel değerlendirme sonuçları Tablo V'de gösterilmektedir.

Hiçbir olguda tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde yan etkiye rastlanmadı. Tüm kontrollerde hafif ve orta derecede yan etki saptanan olguların sayısı Tablo VI'da gösterilmektedir.

Tablo I: Olguların genel özellikleri.				
		AO±SS	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı			60	100
Cinsiyet dağılımı	Erkek		24	40
	Kadın		36	60
Yaş	Erkek	17,00 ± 1,84		
	Kadın	18,00 ± 2,88		
Akne başlama yaşı	Erkek	15,00 ± 1,64		
	Kadın	15,00 ± 3,02		
Grade dağılımı	Grade II		58	97
	Grade III		2	3
Meslek	Öğrenci		53	88,3
	Diğer		7	11,7
AO: Aritmetik ortalama SS: Standart sapma				

Tartışma

Akne vulgaris tedavisinde, patogenezi de rolü olduğuna inanılan faktörlere karşı etkili çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Akne vulgarisin doğal gidişi alevlenme ve gerileme dönemleriyle büyük dalgalanmalar gösterdiğinden ve ayrıca plasebo tedaviye de yanıt alınabildiğinden akne de kullanılan ilaçların terapötik etkinliğini saptamak zordur⁵.

Akne de topikal tedaviler hafif ve orta derecedeki akne de tek başına, ağır akne olgularında ise sistemik ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Topikal antibiyotikler ise akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup özellikle hafif ve orta derecede inflamatuvar akne de etkilidirler. Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etki gösterirler ve PA'nın folliküler kanal için-

deki miktarını azaltırlar^{6,14,15,18,19}. En çok kullanılanlar tetrasiklin, eritromisin ve klindamisindir^{12,14-16,20}. Yapıtığımız literatür taramasında bu üç ilacın birlikte karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Ancak iki ilacın birlikte veya farklı ilaçlarla yapılmış karşılaştırma çalışmalarına rastladık.

Topikal antibiyotiklerin en önemli yan etkileri bakteriyel direnç ve çapraz direnç gelişimine neden olmalarıdır. Son yirmi yıldır direnç oranı dramatik bir artış göstermiştir^{21,22}. Yapılan çalışmalarda PA'nın en kolay direnç kazandığı antibiyotik eritromisin olarak bildirilmiştir⁹. Eritromisine dirençli PA ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1970'lerin sonunda topikal eritromisin veya klindamisin ile tedavi edilmiş olgularda bildirilmiştir²¹. Leyden ve arkadaşlarının 1976 yılında bini aşkın akneli olguda yaptıkları çalışmada

Tablo II: Tetrasiklin grubunun genel özellikleri ile tedavi başlangıcı, 4., 8. ve 12. haftalardaki lezyon sayıları .

No	Yaş	C	ABY	Başlangıç			4. Hafta			8. Hafta			12. Hafta		
				K	Pa	Pü	K	Pa	Pü	K	Pa	Pü	K	Pa	Pü
1	24	K	24	0	27	1	0	21	0	0	10	0	0	5	0
2	18	K	14	16	10	12	14	8	5	10	4	0	7	3	0
3	19	K	14	38	36	6	27	23	4	31	18	6	25	15	3
4	16	E	15	53	43	15	55	27	9	50	19	6	44	15	5
5	20	K	16	33	15	2	28	12	1	26	10	0	21	7	1
6	17	K	16	97	21	3	90	20	0	78	15	0	71	10	0
7	19	E	16	45	30	6	42	23	3	40	16	3	35	9	1
8	16	E	12	29	27	11	25	15	6	19	13	0	19	10	2
9	19	K	18	0	10	42	0	9	20	0	11	7	0	8	2
10	18	K	17	20	14	3	18	13	2	16	14	2	17	13	2
11	18	K	15	5	26	12	5	21	8	7	12	5	7	10	5
12	22	E	17	16	24	5	18	27	4	15	25	3	15	23	4
13	19	E	17	9	24	4	9	19	2	11	12	0	11	0	0
14	19	K	14	0	28	4	0	15	3	0	11	3	0	5	1
15	18	E	16	8	18	4	8	13	2	7	5	0	5	0	0
16	16	E	14	22	56	17	20	32	5	18	17	2	15	6	1
17	15	E	13	74	23	3	66	21	4	71	17	4	78	17	5
18	14	K	12	14	16	4	11	10	3	8	6	0	8	4	1
19	13	K	12	30	40	4	26	17	2	20	11	0	19	8	1
20	19	K	18	4	15	1	3	13	0	0	8	0	0	0	0

C: Cinsiyet ABY: Akne başlama yaşı K: Komedon Pa: Papül Pü: Püstül

tetrasikline dirençli PA saptanamaması tetrasiklinin yıllarca güvenle kullanımına yol açmış; ancak 1983 yılında aynı araştırmacı tarafından tetrasikline dirençli ilk olgular bildirilmiştir⁹. Direncin ülkeler arasında farklılıklar gösterebileceği ve bunun ülke içindeki antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olabileceği de bildirilmektedir²³. Antibiyotiklere karşı bakteri direncinin ülkeler arasında ve yıllar içerisinde değişiklik gösterdiği, ayrıca antibiyotiklerin topikal kullanımıyla direncin daha kolay gelişeceği göz önünde bulundurulurken, akne vulgariste topikal antibiyotik önerilirken, kişi uyumunu da sağlayacak şekilde özenli ve seçici olunması gerektiği kanaatindeyiz. Diğer yan etkiler genellikle hazırlandıkları sıvağa bağlıdır^{16,24,25}.

Katsambas ve arkadaşları, 1987 yılında yayınladıkları çift kör randomize çalışmada orta derecede ak-

nesi bulunan toplam altmış olguda topikal %1'lik klindamisin fosfat ile oral tetrasiklini karşılaştırmışlardır. Akne şiddetini lezyonları sayarak 1-4 arasında derecelendirmişlerdir. Klindamisin fosfat %1'lik solüsyonu sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uygulanmış, tetrasiklin hidroklorid ise sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez, ilk üç hafta 500 mg, sonraki dokuz hafta 250 mg dozunda verilmiştir. Topikal %1'lik klindamisin fosfat kullanan yirmi iki olgunun tamamında on iki haftalık tedavi sonunda inflamatuvar akne lezyonlarında belirgin azalma saptamışlar; ancak iki tedavi grubu arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Topikal %1 klindamisin fosfat solüsyonun orta derecede akne vulgariste etkinlik ve güvenlik yönünden oral tetrasiklin tedavisine alternatif olabileceği sonucuna varmışlardır²⁶.

Tablo III: Eritromisin grubunun genel özellikleri ile tedavi başlangıcı, 4., 8. ve 12. haftalardaki lezyon sayıları.

No	Yaş	C	ABY	Başlangıç			4. Hafta			8. Hafta			12. Hafta		
				K	Pa	Pü	K	Pa	Pü	K	Pa	Pü	K	Pa	Pü
1	14	K	10	67	30	7	39	20	2	23	12	0	19	10	0
2	19	E	16	82	28	8	74	24	6	70	13	3	67	7	2
3	17	E	15	45	23	5	42	19	2	32	10	0	25	10	0
4	20	K	14	25	33	2	21	19	0	21	14	0	17	8	0
5	17	E	14	88	25	4	86	20	0	69	11	0	50	8	0
6	21	K	13	0	47	3	0	32	2	0	15	0	0	4	0
7	22	K	18	0	22	0	0	11	2	0	7	1	0	0	0
8	18	E	12	0	19	5	0	16	2	0	10	0	0	10	0
9	18	K	12	54	30	3	48	20	3	37	11	2	28	5	0
10	15	K	13	27	51	5	21	27	1	20	9	0	18	5	0
11	15	E	15	26	29	7	26	20	3	23	13	0	23	7	0
12	19	E	16	10	24	6	8	21	0	8	18	0	5	13	0
13	22	K	21	38	16	8	30	12	3	30	11	1	32	12	1
14	20	K	20	12	18	4	8	11	2	5	5	0	0	4	1
15	17	E	14	93	22	10	70	16	3	56	11	0	45	8	0
16	24	K	17	14	26	4	15	17	1	10	11	1	8	10	0
17	17	E	14	54	22	12	52	15	2	40	10	3	36	7	1
18	16	K	15	11	14	3	12	4	0	9	2	0	6	0	0
19	21	K	20	34	19	3	28	14	1	21	9	0	18	7	0
20	17	K	16	44	16	3	38	11	1	29	7	0	25	5	0

C: Cinsiyet ABY: Akne başlama yaşı K: Komedon Pa: Papül Pü: Püstül

Swinyer ve arkadaşları, 1988 yılında yayınladıkları çalışmalarında % 1'lik klindamisin fosfat solüsyonu ile % 5'lik benzoil peroksiti karşılaştırmışlar ve oniki haftalık tedavi süresi sonunda benzoil peroksidin klindamisin fosfattan toplam lezyon sayısını azaltmada belirgin olarak daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmaya hafif ve orta derecede aknesi bulunan toplam altmış olgu dahil edilmiş ve klindamisin on iki hafta süresince günde iki kez tatabik edilmiştir. Bu çalışmada klindamisin ile toplam lezyon sayısındaki azalma oranı % 34,3 olarak bulunmuştur²⁷. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuç (%39,5) bu çalışmada elde edilen sonuca yakın bir değerdir. Leyden ve arkadaşları, 1991-1992 yıllarında topikal benzoil peroksit-klindamisin jel ile benzoil peroksit, klindamisin ve taşıyıcı jeli karşılaştırmışlardır. Çalışmaya Pillsbury klasifikasyonuna göre grade II veya III akneli

480 olgu dahil edilmiş ve klindamisin grubunda yer alan 120 olgu %1'lik klindamisin fosfatı on hafta süreyile günde iki kez uygulamışlardır. Sonuçta klindamisin grubunda iyi veya mükemmel gelişme gösteren olguların oranı %26 olarak saptanmıştır²⁸. Bizim çalışmada elde ettiğimiz %25'lik sonuç bu oran ile benzerdir.

Fagundes ve arkadaşları, 2003 yılında yayınladıkları bir çalışmada orta derecede aknesi bulunan 358 olguda %1 klindamisin-%5 benzoil peroksit kombinasyonunu, %5 benzoil peroksit jel, %1 klindamisin (%1 klindamisine eşdeğer klindamisin fosfat) jel ve taşıyıcı jel ile karşılaştırmışlardır. Onbir haftalık uygulamanın sonucunda genel akne derecesinin değerlendirilmesinde % 50'nin üzerinde gelişme kaydeden olguların oranı klindamisin grubunda %23 olarak saptanmıştır²⁹.

Tablo IV: Klindamisin grubunun genel özellikleri ile tedavi başlangıcı, 4., 8. ve 12. haftalardaki lezyon sayıları.

No	Yaş	C	ABY	Başlangıç			4. Hafta			8. Hafta			12. Hafta		
				K	Pa	Pü	K	Pa	Pü	K	Pa	Pü	K	Pa	Pü
1	15	E	14	73	26	2	75	16	1	66	14	2	50	10	1
2	15	E	15	0	24	9	0	18	7	0	13	6	0	9	3
3	16	K	15	26	70	8	25	62	6	25	58	3	23	43	2
4	20	K	15	16	13	3	18	11	3	18	7	1	18	4	0
5	17	K	14	0	44	8	0	35	3	0	30	4	0	27	3
6	23	K	20	14	62	8	17	46	6	17	27	4	15	17	3
7	19	E	16	38	23	5	41	19	4	40	15	3	38	12	3
8	18	K	16	49	13	3	46	11	3	47	8	1	42	5	0
9	16	K	14	30	14	3	25	10	0	26	5	0	23	3	0
10	16	E	14	34	21	13	27	14	4	24	10	3	22	9	1
11	20	E	19	40	61	16	40	46	13	37	41	10	34	30	7
12	15	K	13	82	15	2	80	6	1	75	5	0	63	3	0
13	19	K	15	17	13	1	13	9	0	11	5	0	11	4	0
14	19	E	17	22	55	16	20	52	15	21	54	12	20	53	15
15	18	K	15	53	38	5	45	32	4	42	25	2	41	20	2
16	17	E	14	10	13	3	8	9	1	6	7	0	6	6	0
17	14	K	12	55	14	6	58	12	5	56	13	5	54	12	4
18	15	K	13	42	24	2	35	14	1	29	9	0	26	8	0
19	19	E	15	49	42	18	42	36	16	31	25	12	26	20	9
20	15	K	12	52	22	2	47	17	0	49	7	2	45	5	0

C: Cinsiyet ABY: Akne başlama yaşı K: Komedon Pa: Papül Pü: Püstül

Tunalı ve arkadaşları, 1993-1994 yıllarında yaptıkları çalışmalarında, topikal %1 klindamisin fosfat, %20 azelaik asit, %5 benzoil peroksit ve %0,05 retinoik asiti karşılaştırmışlar ve % 1'lik klindamisin fosfat ile toplam lezyon sayılarında % 32'lik bir azalma saptamışlardır. Bu çalışmada klindamisin grubunda hafif ve orta derecede aknesi bulunan yirmi olgu yer almış ve klindamisin on iki hafta süreyle günde iki kez uygulanmıştır³⁰.

Norris ve arkadaşları, 1991 yılında İngiltere'de topikal tetrasiklin ile hafif ve orta derecede akne de sık olarak kullanılan %5 benzoil peroksit jel ve oral oksitetrasiklin'i karşılaştırmışlardır. Altmışdokuz olgunun dahil edildiği çalışmada, yirmi üç olguya topikal tetrasiklin ve oral plasebo günde iki kez, %5 benzoil peroksit günde bir kez ve oral plasebo günde iki kez, yirmi iki olguya 250 mg oral oksitetrasiklin ve topikal plasebo günde iki kez uygulamışlardır. Oniki haftalık tedavi süresinin sonunda akne derecesi ve lezyon miktarı yönünden tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Topikal tetrasiklinin iyi to-

lere edildiği, eritem ve geçici yanma dışında yan etki olmadığını gözlemlemişlerdir. Aynı yan etkilerin oksitetrasiklin grubunda da görülmesine dayanarak bunun tetrasiklinin hazırlandığı %40 alkol içeren baz preparasyonuna bağlı olduğu kanısına varmışlardır. Sonuçta, topikal tetrasiklinin akne tedavisinde oral oksitetrasiklin veya benzoil peroksit kadar etkili bir alternatif olduğunu bildirmişlerdir³¹.

Shalita ve arkadaşlarının, 1983 yılında % 1,5'lük eritromisin solüsyon ile % 1'lik klindamisin fosfat arasında yaptıkları karşılaştırma çalışmasında oniki haftalık tedavi süresinin sonunda, eritromisin % 1,5 solüsyon ile toplam lezyon miktarında % 51'lik bir azalma elde etmişler ancak iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır. Dobson ve Belknapda % 1,5'lük eritromisin ile toplam lezyon miktarında % 40'lık bir azalma saptamışlardır³². Biz % 4'lük eritromisin (%57,97) ile daha yüksek oran elde ettik. Kanaatimizce eritromisin konsantrasyonunun artışı ile etkinliği de artmaktadır.

		0		1		2		3		4	
Tedavi Grubu		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tetrasiklin	A	2	10.0	2	10.0	7	35.0	8	40.0	1	5.0
	O	2	10.0	4	20.0	6	30.0	6	30.0	2	10.0
Eritromisin	A	0	0	2	10.0	9	45.0	8	40.0	1	5.0
	O	0	0	2	10.0	8	40.0	8	40.0	2	10.0
Klindamisin	A	2	10.0	4	20.0	9	45.0	4	20.0	1	5.0
	O	2	10.0	7	35.0	7	35.0	3	15.0	1	5.0

0: Değişiklik yok 1: Çok az derecede iyileşme (%25) 2: Orta derecede iyileşme (%50) 3: İyi derecede iyileşme (%75)
4: Tam düzelme (%100) A: Araştırmacı O: Olgu

Yan Etki	Tetrasiklin			Eritromisin			Klindamisin		
	4. hf	8. hf	12. hf	4. hf	8. hf	12. hf	4. hf	8. hf	12. hf
Eritem	n	n	n	n	n	n	n	n	n
	2	1	1	2	-	-	3	2	2
Soyulma	3	2	1	-	1	-	5	3	2
Kuruluk	5	2	1	3	3	3	7	7	6
Yanma	5	2	-	5	4	2	10	8	8
Kaşıntı	2	1	-	4	2	1	5	2	2

Pochi ve arkadaşları, 1988 yılında yayınladıkları çalışmalarında %2'lik eritromisin jelin akne vulgaristeki etkinliğini taşıyıcı jel ile karşılaştırarak araştırmışlar ve sekiz haftanın sonunda eritromisin %2 jel ile %50 ve üzerinde düzelme gösteren olguların oranını %60 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada hem papül ve püstüllerde hem de açık ve kapalı komedonlarda belirgin oranda azalma saptamışlardır³³.

Bojar ve arkadaşları, akneli olgularda eritromisine dirençli PA'nın inhibisyonunda, on iki hafta süreyle topikal %4 saf eritromisin kullanan yirmi beş olgu ile %4 eritromisin-%1,2 çinko asetat kombinasyonu kullanan 20 olguyu karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan tüm olgular hafif ve orta şiddette akneli olup, topikal tedaviyi on iki hafta süreyle günde iki kez uygulamışlardır. Eritromisin %4 ile akne derecesi ve/veya lezyon miktarında %50'nin üzerinde azalma saptamışlardır. Ayrıca eritromisin-çinko kombinasyonu kullanan olguların %45'inde, yalnız eritromisin kullanan olguların %36'sında deri yüzeyinden PA'nın elimine olduğunu göstermişlerdir³⁴.

Wolf ve arkadaşları, %1'lik klindamisin fosfat ile %1'lik klindamisin fosfat ve %1'lik adapalen jel kombinasyonunu karşılaştırmışlar ve oniki haftalık tedavinin sonunda klindamisin fosfat-adapalen kombinasyonunun %1'lik klindamisinden belirgin olarak üstün olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada klindamisin grubunda toplam 124 olgu yer almış, ilacı on iki hafta süreyle günde iki kez tatbik etmişlerdir. Sonuçta %1'lik klindamisin fosfat ile total lezyon miktarında %25,5 oranında azalma saptanmıştır³⁵. Bizim çalışmada daha yüksek bir oran (%39,5) elde ettik.

Çalışmamızda Pillsbury klasifikasyonuna göre grade II veya grade III aknesi bulunan altmış olguda topikal tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin tedavi etkinliklerini karşılaştırdık. Çalışma sonunda her üç ilaçla da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0,05$). Toplam lezyon miktarındaki azalma tetrasiklin ile %57,95, eritromisin ile %57,97 ve klindamisin ile %39,5 olarak saptandı. Tetrasiklin ile eritromisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,017$), tetrasiklin ile klindamisin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,017$). Yine eritromisin ile klindamisin arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,017$).

Her üç ilaç da olgular tarafından iyi tolere edildi. Olguların hiç birinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek derecede yan etki gözlenmedi. Tüm yan etkiler zamanla azalma eğilimi göstermekteydi. Tedavi süresinin sonunda hafif ve orta derecede yan etki oranı tetrasiklin grubunda %3, eritromisin grubunda %6, klindamisin grubunda %20 olarak saptandı. Klindamisin grubundaki yan etkiler kuruluk ve yanma da daha belirgin olup; bu durum muhtemelen içeriğindeki izopropil alkole bağlıydı.

Sonuç olarak, topikal tetrasiklin, eritromisin ve klindamisin hafif ve orta derecede akne vulgariste etkin ve güvenilir olduğu, ancak topikal klindamisin, eritromisin ve tetrasiklinden daha az etkin olduğu ve yan etki insidansının daha yüksek olduğu kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Cunliffe WJ, Simpson NB: Disorders of the Sebaceous Glands. Textbook of Dermatology, (Eds) Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6th Edition Vol 3. London, Blackwell Scientific Publications 1998, 1927-1984.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D: Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49(1 Suppl): S1-37.
3. Odom RB, James WD, Berger TG: Acne. Andrew's Disease of the Skin. Ninth Edition. Philadelphia, WB Saunders Company 2000, 284-296.
4. Savaşkan H, Acar MA, Memişoğlu HR: Yağ bezi hastalıkları. Dermatoloji. (Editörler) Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2nci baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994, 483-494.
5. Strauss JS, Thiboutot DM: Disease of the sebaceous glands. Dermatology in General Medicine, (Eds) Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5th Edition Vol 1. New York, Mc Graw Hill Company 1999, 769-784.
6. Chan JJ, Rohr JB: Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. Australas J Dermatol 2000; 41 Suppl: S69-72.
7. Dreno B, Poli F: Epidemiology of acne. Dermatology 2003; 206(1): 7-10.
8. Aydemir EH: Akne vulgaris etyopatogenez ve histopatolojisi. II. Çukurova Dermatoloji Günleri, (Editörler) Memişoğlu HR, Acar A, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M, Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 2000, 1-6.
9. Baysal V, Yorgancıgil B, Yıldırım M, Demirci M: Tedaviye dirençli akneli olgularda stafilokok ve propionibakterilerde tetrasiklin direncinin araştırılması. T Klin Dermatoloji

- 1997; 7:177-80.
10. Turanlı AY, Tarım G: Aknenin sınıflandırılması ve klinik özellikleri. II. Çukurova Dermatoloji Günleri, (Editörler) Memişoğlu HR, Acar A, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M, Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 2000, 15-17.
 11. Karaduman A: Aknede sistemik antibiyotikler ve bakteriyel Direnç. II. Çukurova Dermatoloji Günleri, (Editörler) Memişoğlu HR, Acar A, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M, Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 2000, 37-43.
 12. Leyden J: Are 2 combined antimicrobial mechanisms better than 1 for the treatment of acne vulgaris? clinical and antimicrobial results of a topical combination product containing 1% clindamycin and 5% benzoyl peroxide. Introduction. *Cutis* 2001; 67(2 Suppl): 5-7.
 13. Zouboulis CC, Piquero-Martin J: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 206(1): 37-53.
 14. Allı N: Aknede topikal tedavi yöntemleri. II. Çukurova Dermatoloji Günleri, (Editörler) Memişoğlu HR, Acar A, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M, Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 2000, 45-51.
 15. Berson DS, Chalker DK, Harper JC, Leyden JJ, Shalita AR, Webster GF: Current concepts in the treatment of acne: report from a clinical roundtable. *Cutis* 2003; 72(1 Suppl): 5-13.
 16. Gupta AK, Lynde CW, Kunynetz RA, Amin S, Choi K, Goldstein E: A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin/5% benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin/erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(1): 31-7.
 17. Pillsbury DM: A manuel of dermatology. WB Saunders Co. Philadelphia, 1971: 173.
 18. Jain A, Sangal L, Basal E, Kaushal GP, Agarwal SK: Anti-inflammatory effects of erythromycin and tetracycline on Propionibacterium acnes induced production of chemotactic factors and reactive oxygen species by human neutrophils. *Dermatol Online* 2002; 8(2): 2.
 19. Leyden J: A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(3 Suppl): S200-10.
 20. Weiss J, Shavin J, Davis MW: Overall results of the BEST Study following treatment of patients with mild to moderate acne. *Cutis* 2003; 71 (2 Suppl): 10-7.
 21. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ: Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994; 131(3): 331-6.
 22. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Perez Del Pulgar JI, Rollman O, Torok L, Eady EA, Cove JH: Antibiotic-resistant acne: lessons from europe. *Br J Dermatol* 2003; 148(3): 467-78.
 23. Ergin Ç, Ergin Ş, Yavrucuoğlu E, Kaya C: Akne hastalarında Propionibacterium aknes ve eritromisin direnci: üç yıllık prospektif analiz. *TURKDERM* 2001; 35(4): 308-10.
 24. Gollnick HP, Krautheim A: Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206(1): 29-36.
 25. Johnson BA, Nunley JR: Topical therapy for acne vulgaris. How do you choose the best drug for each patient? *Postgrad Med* 2000; 107(3): 69-80.
 26. Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J: Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116(3): 387-91.
 27. 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(5): 615-22.
 28. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF: Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(1): 33-39.
 29. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC: New therapy update - A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003; 72(Suppl 1): 16-9.
 30. Tunalı Ş, Mertoğlu F, Sarıcaoğlu H, Acar A, Alpakut Ş, Palalı Z, Tokgöz N: Akne vulgaris tedavisinde %1 klindamisin fosfat, %20 azelaik Asit, %5 benzoyl peroksid, %0,05 retinoik Asit. *Lepr Mec* 1995; 24-40.
 31. Norris JF, Hughes BR, Basey AJ, Cunliffe WJ: A comparison of the effectiveness of topical tetracycline, benzoyl-peroxide gel and oral oxytetracycline in the treatment of acne. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(1): 31-3.
 32. Shalita AR, Smith EB, Bauer E: Topical erythromycin vs clindamycin therapy for acne. A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984; 120(3): 351-355.
 33. Pochi PE, Bagatell FK, Ellis CN, Stoughton RB, Whitmore CG, Saatjian GD, Sefton J: Erythromycin 2 percent gel in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1988; 41(2): 132-6.
 34. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, Cunliffe WJ, Holland KT: Inhibition of erythromycin-resistant Propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol* 1994; 130(3): 329-336.
 35. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, Baker MD, Liu YS, Czernielewski J: Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3 Suppl): S211-7.