

Dermatoz

Cilt/Volume: 9 - Sayı/Number: Özel Sayı / Special Number - Kasım/November 2018 - 1-74.

www.dermatoz.org • Dergimiz Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index)'ne kayıtlıdır.

Özel Sayı

Türkiye Akne Tanı ve Tedavi Rehberi 2018



Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayın Organıdır.

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin yayın organıdır. Üç ayda bir yayınlanır.

ISSN 1309 - 4262

Sahibi

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği

Editörler (Yazı İşleri Müdürleri)

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU ve Prof. Dr.Yalçın TÜZÜN

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Burhan Engin ve Doç. Dr. Zekayi KUTLUBAY

Makaleler İçin Yazışma Adresi

Kozderakad@gmail.com

Zekayikutlubay@hotmail.com

Sunum Planı

- I.** Tanım
- II.** Epidemiyoloji
- III.** Akne Vulgaris Etiyopatogenezi
 - i.** Foliküler Hiperkeratinizasyon
 - ii.** Artmış Sebum Üretimi
 - iii.** Propionibacterium Acnes Kolonizasyon
 - iv.** Enflamasyon
 - v.** Androjenlerin Rolü
 - vi.** Dış Etkenler
 - vii.** Diyet
 - viii.** İlaçlar
 - ix.** Aile Öyküsü ve Genetik
 - x.** Stres
 - xi.** İnsülin Direnci
 - xii.** Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
 - xiii.** Ultraviyole
 - xiv.** Mesleki Akne
 - xv.** Oksidatif Stres
 - xvi.** Sonuç
- IV.** Aknede Klinik Bulgular
- V.** Akne Sınıflandırması
- VI.** Akne Derecelendirilmesi
- VII.** Ayırıcı Tanı
- VIII.** Akne Vulgaris Ayırıcı Tanısı
- IX.** Ayırıcı Tanı
- X.** Topikal Tedaviler
- XI.** Topikal Tedavide Genel Yaklaşım Prensipleri
- XII.** Benzoil Peroksit
- XIII.** Retinoidler
 - i.** Tretinoin

- ii. İzotretinoin
 - iii. Adapalen
 - iv. Tazoreten
 - v. Diğer Topikal Retinoidler
- XIV.** Antibiyotikler
 - i. Eritromisin
 - ii. Klindamisin
 - iii. Tetrasiklin
 - iv. Nadifloksasin
- XV.** Azelaik Asit
- XVI.** Sülfasetamid
- XVII.** Dapson
- XVIII.** Salisilik Asit
- XIX.** Kombinasyon Tedaviler
- XX.** Diğer Tedavi Ajanları
 - i. Niasinamid (Nikotinomid)
 - ii. Fosfatidilkolin
 - iii. Alüminyum Klorid
 - iv. Sülfür
 - v. Pikolinik Asit
 - vi. Meklosiklin
 - vii. Azitromisin
 - viii. Topikal Antiandrojenler
 - ix. Taurine Bromamin
 - x. Resveratrol
 - xi. Alfahidroksil Asit
 - xii. Antioksidanlar
- XXI.** Akne Şiddet Derecesine Göre Tedavinin Düzenlenmesi
 - i. Komedonal Akne Tedavisi
 - ii. Hafif ve Orta Şiddetli Papülopüstüler Akne Tedavisi
 - iii. Şiddetli Papülopüstüler ve Orta Dereceli Nodüler Akne Tedavisi

iv. Şiddetli Nodüler Akne ve Konglobat Akne Tedavisi

v. Akne de İdame Tedavi

XXII. Topikal Tedavide Karşılaşılan Sorunlar

- i. Antibiyotik Direnci**
- ii. Tedaviye Yanıtsızlık**
- iii. İlaçla İlişkili Nedenler**
- iv. Kötü İlaç Uyumu**
- v. Yan Etkiler**

XXIII. Oral Antibiyotikler

- i. Kimler Kullanmalı?**
- ii. Kimler kullanamaz?**
- iii. Öncesinde Hangi İncelemeler Yapılmalı?**
- iv. Dozu Nedir?**
- v. Süresi Nedir?**
- vi. Nelerle Etkileşebilir?**
- vii. Yan Etkileri Nelerdir?**
- viii. Kullanırken Hangi İncelemeler Yapılmalı?**

XXIV. Hormonal Tedavi

- i. Kimler Kullanmalı?**
- ii. Kimler Kullanamaz?**
- iii. Öncesinde Hangi İncelemeler Yapılmalı?**
- iv. Dozu Nedir?**
- v. Süresi Nedir?**
- vi. Nelerle Etkileşebilir?**
- vii. Yan Etkileri Nelerdir?**
- viii. Kullanırken Hangi İncelemeler Yapılmalı?**

XXV. İso tretinoin

- i. Kimler Kullanmalı?**
- ii. Kimler Kullanamaz?**
- iii. Öncesinde Hangi İncelemeler Yapılmalı?**
- iv. Dozu ve Süresi nedir?**

- v. Nelerle Etkileşebilir?
- vi. Yan Etkileri Nelerdir?
- vii. Kullanırken Hangi İncelemeler Yapılmalı?

XXVI. Lazer ve Işık Kaynakları İle Tedavi

- i. Etki Mekanizması
- ii. Etkinlik
- iii. Görünür Işık Kaynakları
- iv. Mavi Işık
- v. Kırmızı (\pm mavi) Işık
- vi. Fotodinamik Tedavi (PDT)

XXVII. Lazer Tedavileri

- i. Erbium Lazerler
- ii. Nd: YAG Lazerler
- iii. Diode Lazerler
- iv. Pulse DYE Lazer
- v. KTP Lazer
- vi. Lazer ve PDT
- vii. Lazer ve Mikropartiküller
- viii. Fotopnömotik Teknoloji
- ix. Evde Kullanılan Cihazlar
- x. Sonuç

XXVIII. Akne Sikatrisinin Tedavisi

- i. Akne Sikatrisli Hastanın Değerlendirilmesi
 - a. Yüzey Soyucu İşlemler
 - b. Lifting İşlemleri
 - c. Eksizyonel Teknikler
 - d. Diğerleri

XXIX. Lazer Tedavileri

- i. Geleneksel Ablatif Lazerler
- ii. Ablatif Fraksiyonel Lazerler
- iii. Geleneksel Nonablatif Lazerler

iv. Fraksiyonel Nonablatif Lazerler

v. Gelişmekte Olan Lazer Teknolojileri

XXX. Radyofrekans

XXXI. Dermabrazyon

XXXII. Kimyasal Peeling

XXXIII. Deri İğneleme

XXXIV. Yumuşak Doku Dolguları

XXXV. Subsizyon

XXXVI. Punch Teknikleri

i. Akne Skatrisi Tedavisinde Yeni Uygulamalar

ii. Hipertrofik Akne Skatrisi Tedavisi

iii. Sonuç

XXXVII. Akne Kılavuzları

i. Akne Şiddetinin Skorlanması

ii. Akne Tedavisine Algoritmik Yaklaşım

iii. Topikal ve Sistemik Antibiyotik Kullanımı

iv. Topikal ve Sistemik Retinonid Kullanımı

v. Hormonal Tedaviler ve Oral Kontraseptif Kullanımı

vi. Steroid Kullanımı

vii. Azeleik Asit Kullanımı

XXXVIII. Diğer Topikal Ajanlar

XXXIX. Alternatif Tedaviler

XL. Diyet ve Yaşam Tarzı İçin Öneriler

XLI. Gebelikte Akne Tedavisi



Rehber

Türkiye Akne Tanı ve Tedavi Rehberi 2018

Doç. Dr. Zekayi Kutlubay¹, Prof. Dr. Bilal Doğan², Prof. Dr. Kenan Aydoğan³, Prof. Dr. Nilser İltter⁴,
Doç. Dr. Cemal Bilaç⁵, Prof. Dr. Varol Lütfü Aksungur⁶, Prof. Dr. Nilgün Şentürk⁷,
Doç. Dr. Müzeyyen Gönül⁸, Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu⁹, Prof. Dr. Server Serdaroğlu¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

² SBÜ Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

⁴ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁵ Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

⁶ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana

⁷ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

⁸ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁹ İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Zekayi Kutlubay, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

E-posta: zekayikutlubay@hotmail.com

I. Tanım

Akne vulgaris, primer olarak adolesan dönemde görülen, kendini sınırlayan ve pilosebase üniteyi tutan bir hastalık olarak tanımlanabilir. En sık puberte döneminde rastlanan bu hastalık, adolesan dönemin bitimini takiben şiddetini hızla azaltmaya başlar. Vakaların çoğu aynı anda, komedon, papül, püstül, nodül, kist, sikatris gibi birçok farklı akne lezyonu içerirken, hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişebilir. Şiddetli formlarına genellikle erkeklerde rastlanırken, kadınlardaki akne daha inatçı olabilmektedir.

II. Epidemiyoloji

Akne vulgaris, kısaca akne olarak da bilinen, adolesan ve genç yetişkinlerin yaklaşık %95'ini etkileyen, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Tüm dünya nüfusunun ise %9,4'ünü etkilediği hesaplanmıştır. Bu oranla dünyada en sık görülen sekizinci hastalıktır. (2). Tutulum şiddetine bağlı olarak başka birçok sorun oluşturma potansiyeline de sahiptir. Aktif dönemde olan semptomatik sorunlar, depresyon, dışlanma, intihar, tedavi maliyetleri bu sorunlardan bazıları olarak sayılabilir.

Akne, ABD, İngiltere ve Fransa'da yapılan büyük ölçekli çalışmalarda en sık rastlanan deri hastalıkları arasında ilk üç sırada yer almaktadır. 20. yy'ın ortalarından sonlarına kadar yapılan prevalans çalışmalarının çoğunluğu ABD ve bir kısmı da İngiltere'de yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucu insidansın onlu yaşların sonuna doğru pik yaptığı ve yaş büyüdükçe prevalansın da progresif olarak azaldığı bildirilmiştir. Erkeklerin daha sık ve daha şiddetli etkilendiği de bu çalışmalarda tespit edilmiştir. Yine bu çalışmalarda akne şiddetinin puberte matürasyonu ile arttığı, komedonal aknenin onlu yaşlardan önce, inflamatuvar aknenin ise onlu yaşlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (3,4,5).

Hastalığın epidemiyolojisi sadece hastalığın, yaş, cinsiyet, sosyal sınıf, etnik grup, coğrafyaya göre insidansı, prevalansı ve varyasyonları hakkında bilgi vermez. Aynı zamanda hastalığın oluşması ya da progresyonu ile ilgili, kontrol edilebilir bazı spesifik risk faktörlerini belirlemeye de yardımcı olabilir. Bu sayede önleyici tedbirler alınabilir, gereksiz tedaviler

önlenebilir. Sonuç olarak yeni olgu oluşumları azaltılabilir ya da şiddetlenmesi önlenebilir, dolayısıyla da tedavi maliyetleri de kontrol edilerek toplum yararı da gözetilmiş olur (6). Epidemiyoloji aynı zamanda hastalığın hikayesi ve progresyonu ile de ilgilenir (7).

15-17 yaş arasındaki hemen herkes farklı şiddette bir akneye maruz kalmıştır, fakat orta ve şiddetli aknenin gençlerin yaklaşık %15-20'si etkilenir. Yapılan bir çalışmada 12-24 yaş arasındaki etkilenme oranı %85 olarak bildirilmiştir. (8) Bir başka çalışmada 10-11 yaşlarındaki erkek çocukların %50'sinde >10 komedon olduğu, 8-12 yaş arasındaki kız çocuklarının ise %78'inde akne olduğu saptanmıştır. Akne şiddetinin pubertal olgunlaşma ile birlikte arttığı da tespit edilmiştir. Şiddetli prepubertal aknesi olan kızlarda da DHEA-S seviyelerinin belirgin yüksek olduğu da gösterilmiştir (9).

Ülkemizde lise öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada akne prevalansı %23,1 (Erkek %29,2; kız %16,1) olarak bildirilmiştir. Orta ve şiddetli akne oranı erkeklerde istatistik olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (%15,8 ve %8,8). Bu çalışmada elde edilen sonucun, bu çalışmadan 18 yıl önce yine ülkemizde yapılan bir prevalans çalışmasıyla benzer olduğu da ifade edilmiştir (10).

Akne her ne kadar sebum üretiminin başladığı onlu yaşların erken dönemlerinde başlasa da, Almanya'da yapılan bir çalışmada 20-29 yaş arasında %64, 30-39 yaş arasında ise %43'ünde gözle görülebilir akne olduğu bildirilmiştir (11). Bir başka çalışmada da 40-49 yaş arasında ise kadınlarda %5, erkeklerde ise %3 oranında akne varlığı bildirilmiştir (12).

Şiddetli akne gelişimini düşündürecek bulgular, aile hikayesinin pozitif olması ve komedonal aknenin erken ortaya çıkması olarak sayılabilir (13). Şiddetli akne risk faktörlerini belirlemek için aknenin gelişim hikayesini de içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir. Puberte öncesi koruyucu tedavinin *P. acnes* kolonizasyonunu ve inflamasyonu nasıl etkileyeceği henüz bilinmemektedir.

Aknenin en sık tuttuğu vücut bölgesi yüzdür. Yüzün dışında ise üst sırt (%52), üst göğüs (%30), bel

Özet

Türkiye Akne Tanı ve Tedavi Rehberi 2018

Akne vulgaris, klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül ve sikatris ile karakterize, pilosebace ünitenin kronik bir hastalığıdır. Akne patofizyolojisinde sebum sekresyonunda artış, anormal foliküler deskuamasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört ana faktör rol alır. Genetik yatkınlık, hormonal bozukluklar, psikolojik, çevresel ve iatrojenik faktörler de akne gelişimine katkıda bulunur. Benzer klinik lezyonlarla akneyi taklit eden rozase, folikülitler, periorifisyel dermatitler, demodikozisler ve kıl folikülü kaynaklı dermatozlar, akneiform erüpsiyonlara sebep olan sistemik hastalıklar, ilaçlar ve kimyasallar aknenin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlardır. Aknenin topikal tedavisinde benzoil peroksit, retinoidler, antibiyotikler, azelaik asit, sulfon/sulfonamidler, salisilik asit; sistemik tedavisinde oral antibiyotikler, oral isotretinoin ve hormonal ilaçlar kullanılmaktadır. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan ışık kaynakları geniş spektrumlu sürekli ışımaya yapan görünür ışık kaynakları (kırmızı ve mavi ışık), fotodinamik tedavi, yoğun ışık kaynağı (IPL), lazerler, mikrodermabrazyon, fotopnömotik teknolojilerdir. Akne sikatrisi gelişimi durumunda lazer tedavileri, kimyasal peeling, dermabrazyon, dolgu işlemleri, deri iğneleme, punch teknikleri ve subsizyon gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akne, etyopatogenez, ayırıcı tanı, tedavi

Abstract

Turkey Acne Diagnosis and Treatment Guide 2018

Acne vulgaris is a chronic disorder of pilosebaceous unit that is clinically characterized by comedones, papules, pustules, nodules and scarring. There are four main factors in acne pathophysiology: increased secretion of sebum, abnormal follicular desquamation, *P. acnes* colonization and inflammation. In addition, the factors contributing to the formation of acne also include genetic predispositions, hormonal abnormalities, psychological, environmental and iatrogenic factors. Non-acne dermatoses such as rosacea, folliculitis, periorificial dermatitis, demodicosis, dermatoses of hair follicle, acneiform eruptions due to systemic diseases, drugs or chemicals are examples that should be considered in the differential diagnosis of acne mimicking similar clinical lesions. Topical treatment of acne includes; benzoyl peroxide, retinoids, antibiotics, azelaic acid, sulfone/sulfonamides, salicylic acid, topical combinations and other agents. Systemic treatment of acne vulgaris is done with oral antibiotics, hormonal medicines or oral isotretinoin. The light sources used in the treatment of acne vulgaris are broad spectrum visible light sources (red and blue light), photodynamic therapy, intense light source (IPL), lasers, microdermabrasion, and photopneumatic technology. In the case of acne cicatrix development, various treatment options including laser resurfacing, chemical peeling, dermabrasion, fillers, skin needling, subcision and punch techniques are applied.

Keywords: Acne, etiopathogenesis, differential diagnosis, treatment

(%22), omuzlar/kollar (%16) ve boyunu(%8) tutar. Sikatrisleşme ise en çok yüz bölgesinde (%55), sırtta (%24) ve göğüsde (%14) görülmektedir (14).

Akne vulgarisin, bazı çalışmalarda şiddetiyle orantılı olarak, bazı çalışmalarda da şiddetinden bağımsız olarak yaşam kalitesini negatif etkilediği, kendine güveni azalttığı, depresyon ve intihar düşüncelerini artırdığı gösterilmiştir. Bu sorunların kadınlarda biraz daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bazen de aknenin varlığı tüm sağlık algısını azaltmakta, dalga geçilmesi ve dışlanmalar da morbiditelerin en önemli nedeni gibi durmaktadır (15).

Kanada'da yapılan geniş ölçekli bir çalışmada dermatoloğa başvuru oranlarının sosyoekonomik durumu düşük olanlarda ve kırsal alanlarda yaşayanlarda, sosyoekonomik durumu yüksek olan ve şehirde yaşayanlara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (16). Suudi Arabistan'da yapılan bir başka çalışmada ise yüksek sosyoekonomik sınıflarda ise

akne prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (17). Bazı çalışmalarda işsizlik oranının kontrolere göre aknelilerde daha yüksek olduğu, aknenin iş ve okul performanslarını da negatif etkilediği rapor edilmiştir (18). Bütün bunlar göz önüne alındığında aknenin, toplumun sosyoekonomik potansiyeline oldukça önemli bir etkisinin olduğu açıktır.

Etnik farklılık ile ilgili çalışmalar homojen olmadığından çok farklı sonuçlar verebilmektedir. Yapılan çalışmalarda hem beyazlarda koyu tenlilere göre daha sık rastlandığı, hem de bir fark olmadığı da bildirilmiştir. Peru'da yapılan bir başka çalışmada, Hintlilerde beyazlara oranla önemli derecede daha az rastlandığı ifade edilmiştir (%27,97 ve %44,47 sırasıyla) (19). Bir başka çalışmada da akne prevalansının Afroamerikalılar ve İspanyollarda, Kafkasyalı, Asyalı ve kıta yerlilerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20). Çelişkili sonuçlara rağmen her ırktaki ortak nokta, aknenin en sık görülen deri hasta-

lıkları arasında olması ve tedavisinde de bir fark olmamasıdır.

Değişik etnik gruplarda patofizyoloji açısından bir fark olup olmadığı da belli değildir. Sadece kadın hastalardan oluşan bir çalışma grubunda *P. acnes*'in siyah derililerde daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (21). Bu sonuç, *P. acnes* oranının sebum üretimiyle, sebum üretiminin ise puberteyle arttığı ve pubertenin de siyah derililerde daha erken başladığı gerçeklerine dayandırılmıştır.

Bazı özel akne tipleri veya akneye bağlı komplikasyonlar açısından da etnik gruplar arasında fark olabilir. Postinflamatuar hiperpigmentasyon ve keloid oluşumu koyu tenlilerde daha açık tenlilere oranla daha yüksek gözlenir. Afroamerikalılarda pomad akneye daha sık rastlanabilirken, nodülökistik akneye daha az rastlanmaktadır (22).

Akne prognozu ile ilgili genler ve risk faktörleri belli değildir. Fakat yapılan büyük ölçekli bir çalışmada aknenin, birinci derece akrabalarda %78 oranında kalıtsal olduğu gösterilmiştir (13). Aile hikayesi olanlarda daha erken ve daha şiddetli gözlenmektedir. Bazı retrospektif ikiz çalışmalarında, olası bir genetik baz saptanmıştır (23, 24). Çin'de yapılan bir çalışma, kutanöz androjen metabolizmasını düzenleyen genlerdeki (HSD3B1 ve HSD17B3) polimorfizmin, bu popülasyonda akne gelişimine duyarlılığı artırdığını göstermiştir (25). Yapılan başka bir çalışmada ise akneli ve aknesiz hastalardaki *P. acnes* filotipleri karşılaştırıldığında (dizilim ve genom açısından), *P. acnes* yapısının her iki grupta belirgin olarak farklı olduğu gösterilmiştir (26). Bu durum, *P. acnes* kolonizasyonu olan her hastada neden akne gelişmediğinin cevabı olabilir. Sonraki yıllarda, genomik çalışmadaki bu başarı ile, aknede moleküler bazlı tedaviler de kullanılabilir.

Diyet (düşük glisemik indeksli beslenme, süt ürünleri, çikolata), obezite, güneş ışığı ve hijyen koşullarının akneyle ilişkileri konusunda yapılan çalışmalarda, bu ilişkiyi destekleyen ya da dışlayan net sonuçlar hala mevcut değildir. Stresin ise aknede artıcı bir faktör olduğu yapılan eski çalışmalarda oldukça destek almıştır. Hatta, yapılan bir çalışmada, biyo-fidrek ve gevşeme eğitimleri, stress azaltma tekni-

klerinin, kontrollerle karşılaştırıldığında, akneli hastalarda şiddetin azalmasına neden olduğu, gevşeme teknikleri durdurulduğunda ise açık ve kapalı komedonların tekrar oluştuğu gösterilmiştir (27). Stresin, stres ile oluşan ya da şiddetlenen aknenin patojenik basamaklarında rolü olabilen lokal nöropeptit ekspresyonunu indüklediği de gösterilmiştir (28). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da depresyon varlığı ile akne şiddeti arasında bir ilişki bulunmamış olmasına rağmen, kızlarda erkeklere oranla daha fazla depresyon görüldüğü bildirilmiştir (29).

Akneli hastalarda makyajın akneyi şiddetlendirebileceği için kullanılmamasının önerilmesi sıklıkla. Fakat yapılan bir çalışmada, makyaj ürünlerinin kullanılması konusunda eğitilen akneli hastalarda, makyaj ürünlerinin kullanılmasının, tedaviyi olumsuz yönde etkilemediği, yaşam kalitesini ise artırdığı gösterilmiştir (30, 31).

III. Akne Vulgaris Etyopatogenezi

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin yaygın enflamatuar bir bozukluğudur. Esas olarak adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığıdır ancak yenidoğan, süt çocukluğu, prepubertal dönem ile orta yaşta da görülebilmektedir. Bildirilen akne prevalansı, adolesan çağda %35-%90 arasında değişmektedir (32).

Mikrokomedonlar, kapalı komedon, açık komedon, enflamatuar papül, püstül ve nodüller dahil olmak üzere akne vulgarisin klinik lezyonlarının öncüsü kabul edilir. Mikrokomedonların diğer akne lezyonlarına dönüştüğü süreç henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Sebum ve keratinöz materyalin birikmesi ile mikrokomedon kapalı bir komedona dönüşür. Foliküler orifis, açık komedon oluşturarak dilate olur. Yoğun şekilde paketlenmiş keratinositler, oksitlenmiş lipitler ve melanin, açık komedonun koyu rengine katkıda bulunurlar. Foliküler rüptür sonucu enflamatuar lezyon gelişimi izlenir. Foliküler rüptürün ardından proinflamatuar lipidler ve keratin, çevre dermise ekstrüzyonla enflamatuar papül veya nodül oluşumuna yol açar (32).

Akne vulgariste dört ana patogenetik faktör suçlanmaktadır; foliküler hiperkeratinizasyon, artmış

sebum üretimi, Propionibacterium acnes kolonizasyonu ve enflamasyon. Aknenin patogenezi, bu dört faktörün karmaşık bir etkileşimini içererek, genetik ve muhtemelen diyetlerden etkilenen doğal ve hücrel immün yanıtları uyarmaktadır (33).

i. Foliküler Hiperkeratinizasyon

Akne gelişimdeki en önemli başlangıç olayı mikrokomedon ile sonuçlanan foliküler infundibulum ve sebace kanalda hiperkeratinizasyondur. Elektronmikroskopik olarak artmış keratohyalin granülleri, lipit damlaları, basınç etkisi ile dökülen skuamaların kendi üzerinde katlanmasıyla hiperkeratinizasyon, retansiyon hiperkeratozu özelliği gösterir. Hücrelerin sayısındaki ve yapışkanlığındaki artış folliküler kanalda bir tıkaç oluşumuyla sonuçlanır ve tıkaçın gerisinde biriken keratin ve sebum kıl folikülünü genişleterek mikrokomedon oluşumuna neden olur (34).

Keratinosit hiperproliferasyonunun patogenezi hala belirsizdir. Androjenler, artmış fillagrin ekspresyonu, artmış IL1- α aktivitesi, artmış keratin(K)6 ve K16 aktivitesi, sebumda azalmış linoleik asit ve peroksidaz seviyeleri, artmış dihidrotestosteron düzeyleri(DHT) ve folliküler keratinosit proliferasyonunda artış ile ilişkilendirilmiştir. IL1- α , suprabazal hücrelerden K16 ekspresyonunu arttırarak otokrin etkiyle bazal keratinositleri aktive etmektedir (34).

DHT, akne patogenezinde rol oynayan potent bir androjendir. Dihidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz(HSD) ve 17- β HSD enzimleri aracılığı ile testosterona, testosteron ise 5- α reduktaz aracılığı ile DHT'na dönüşür. Foliküler keratinositlerde 17- β HSD ve 5- α reduktaz düzeyinin yüksek olması artmış DHT üretimi ile sonuçlanır ve DHT de folliküler keratinosit proliferasyonunu uyarır (35).

Kapalı ve açık komedon oluşum patogenezi belirsizdir. Foliküler infundibulumun farklılaşmasındaki bozukluklar ve fibroblast büyüme faktör reseptör 2(FGFR2) sinyal yolağının nevüs komedonikus oluşumunda rol alabileceği belirtilmiştir. Bir nevüs komedonikus varyantı olan akneiform nevüsün FGFR2'nin SER252Trp-fonksiyon-kazancı mutas-

yonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu mutasyon artmış IL1- α ile ilişkili olup APERT sendromundaki akneyi açıklamaktadır (36,37).

Akne vulgarisli hastalarda, sebace foliküllerde linoleik asit konsantrasyonunun düşük olduğu gözlenmiştir. Linoleik asidin düşük değerleri foliküler keratinosit proliferasyonunu uyarmasının yanı sıra proenflamatuvar sitokinlerin de üretimine yol açmaktadır. Oral ve topikal γ -linolenik asidin akne gelişiminde önemli rolü bulunan prostaglandin E2 (PGE2) ve lökotrien B4 (LTB4) sentezini azaltarak antienflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (38). Sebumda serbest yağ asitleri, skualen ve skualen peroksitin artması sonucunda da foliküler hiperkeratinizasyon tetiklenebilmektedir (39,40).

Çalışmalarda *P. acnes*'in insan keratinositlerinde IL-1 α ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üretimini indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca antibakteriyel tedaviyle komedon sayısında azalma izlenmesi *P. acnes*'in geç dönem komedogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (41).Ancak antibakteriyel tedavinin komedon sayısını folikül çevresinde bulunan makrofajlar, CD3 ve CD4(+) T hücreler gibi enflamatuvar hücreleri baskılayarak azalttığını ileri süren çalışmalar da vardır (42).

ii. Sebum Üretimi Artışı

Sebace bezler holokrin bezlerdir. İnsan sebumu trigliseritler, serbest yağ asitleri, balmumu esterleri, skualen, kolesterol ve kolesterol esterlerinin karışımından oluşur. Bu hücrelerdeki çeşitli reseptörler proliferasyon, diferansiyasyon ve lipid sentezini kontrol eder. Sebace bez hücrelerinde bulunan nükleer reseptörler iki gruba ayrılır: steroid reseptör ailesi (androjen ve progesteron reseptörleri) ve tiroid reseptör ailesi(alfa ve beta östrojen reseptörleri, retinoik asit reseptörü (RAR) alfa ve gama, retinoid X reseptörü (RXR) alfa, beta ve gama reseptörleri (43).

Akneli hastalarda sebum içeriğindeki birtakım değişiklikler suçlanmaktadır. Akneli hastalarda sebum içeriğindeki linoleik asidin daha düşük olduğu, skualen peroksidasyonuna bağlı oluşan lipoperoksitlerin varlığı ve bir antioksidan olan E vitamininin azalması da suçlanan faktörlerdendir. Peroksitler pro-

enflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırırken pe-roksizomproliferatör aktive edici reseptör(PPAR) yolağını da aktive ederler. PPAR α ve PPAR γ , sebosit biyolojisinde etkili izoformlardır. PPAR α 'nın akti-vasyonu lipid katabolizmasıyla, PPAR γ aktivasyonu ise lipogenezle ilişkilendirilmiştir. LTB4 ve 15- Hid-roksieikozatetraenoik asit (15-HETE) gibi eikozanoid metabolitlerinin sırasıyla PPAR α ve PPAR γ 'nın ligandları olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitlerin oluşumunda rol oynayan 5-lipooksijenaz (5-LOX) ve diğer enzimlerin akneli hastalarda daha fazla eks-prese edildiği saptanmıştır. Ayrıca, akne ile etkilenmiş deride, IL-6 ve IL-8'in daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır. LOX ürünlerinin, keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize enflamatuvar deri hastalıklarında IL-6 ve IL-8 artmış ekspresyonu ile rol oynadığı gösterilmiştir .Ayrıca sebumdaki sature yağ asitlerinin monoansature yağ asitlerine oranının artmasının akne gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (34, 44, 45, 46).

Prostaglandinler, akne lezyonu gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer proenflamatuvar mediatörlerdir. Artmış siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu ve prostaglandin E2 (PGE2) seviyeleri sebese bezi hiperplazisi ve artmış sebum üretimi ile ilişkilendirilmiştir. COX-2 ekspresyonunun PPAR γ aracılı olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stresörlerin, PPAR γ 'yi aktive ettiği ve böylece sebositlerde lipogenez neden olduğu bildirilmiştir. Bütün bu bulgular, sebosit proliferasyonunun ve lipogenezin yanı sıra enflamatuvar reaksiyonların PPAR γ aracılı yollarla düzenlenebileceğini varsaymaktadır (45,47) .

Sebase bezler adrenarş (DHEA-S seviyelerinde yükselme olan prepubertal dönem) ile büyür ve sebum üretimini artırır. Sebum üretiminden esas sorumlu androjenler testosteron ve ondan 5-10 kat daha güçlü etkiye sahip olan DHT'dur. Kadınlarda adrenal bez tarafından üretilen ana androjenler olan DHEA ve DHEA-S sebase bez üzerindeki androjen kontrolünü sağlarlar. Prepubertal kızlarda komedonal aknenin şiddeti serum DHEA-S düzeyiyle koreledir. Sebum üretimi artışından androjenlerin üretim artışı ile sebase bezlerin normal androjen seviyelerine end-organ cevabında artış sorumlu tutulmaktadır.

iii. *Propionibacterium acnes* Kolonizasyonu

Sebum, deri florasının normal bileşeni ve anaerobik bir difteroid olan *P. acnes* için bir büyüme ortamı sağlar. Mikrokomedonlar, bu bakterilerin gelişimine izin veren anaerobik lipit açısından zengin bir ortam oluşturur. *P. acnes* genomunun dizilişi, enflamatuvar cevaba katkıda bulunabilecek aşağıdaki bakteriyel özelliklerin belirlenmesine yol açmıştır (48, 49).

- *P. acnes* yüzey proteinleri, humoral ve hücre aracılı immün yanıtı tetikleyerek antijenisitede rol oynayabilir. *P. acnes* hücre duvarı antikor gelişimini ve antimikrobiyal peptitlerin sekresyonunu uyaran lipopolisakkarit ve peptidoglikan bir antijen içerir. Şiddetli akne de yüksek titrede olan bu antikorlar, kompleman aracılı preflamatuvar kaskadı aktive ederler. Defensinler, katelisinler ve histon H4'ü de içeren antimikrobiyal peptitler ise hücre zarının parçalanmasına neden olarak enflamasyona katkıda bulunurlar (50).

- Doğal bağışıklık sistemi yoluyla enflamasyonu destekleyen ısı şoku proteinleri *P. acnes* tarafından üretilir.

- *P. acnes* tarafından üretilen porfirinler, komşu doku hasarına ve enflamasyona katkıda bulunabilir. *P. acnes* ayrıca ürettiği fosfataz, lipaz, proteaz, nöraminidaz, hyaluronidaz gibi hücre dışı enzimler vasıtasıyla folliküler epitelin geçirgenliğini arttırıp doku hasarına neden olmakta ve salgıladığı kemotaktik faktörlerle de enflamasyonu kolaylaştırmaktadır.

- *P. acnes*, antimikrobiyal dirence katkıda bulunabilecek olan biyofilm tabakasını da oluşturabilmektedir (51).

Proenflamatuvar sitokin interlökin (IL)-1beta, akne vulgariste enflamasyonun gelişmesinde önemli rol oynayabilmektedir. Mekanizma, nod benzeri reseptör P3'ün (NLRP3) inflammasomunun *P. acnes* ile başlatılmış aktivasyonunu içerir. Kaspaz-1'in aktivasyonu, NLRP3 inflammasom, IL-1beta'nın inaktif öncüsünü ayırır ve deride IL-1beta'nın olgun formunun sekresyonuna yol açar (52). IL-1beta'yı antagonize eden tedavilerin akne vulgarisinin tedavisi

için yararlı olup olmayacağını belirlemek için daha ileri çalışmalar gereklidir.

Hastanın doğal bağışıklık sisteminin bir bileşeni olan toll-like reseptörün de *P. acnes* aracılı enflamatuvar yanıtta önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Perifoliküler makrofajlar üzerinde yer alan toll-like reseptör-2, *P. acnes*'e bağlanır ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-8 ve IL-12 dahil) salınımını tetikler (53). TLR-2 ve TLR-4'e bağlandıktan sonra IL-1 α , IL-8, IL-12, TNF- α ve matriks metalloproteinazları gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır. Bu sitokinler, nötrofillerin kemotaksisine ve foliküler rüptüre neden olan nötrofilik lizozomal enzimlerin salınmasına katkıda bulunur. *P. acnes*'e verilen ana enflamatuvar yanıtta farklılıklar ve deride kolonize olan *P. acnes* spesifik suşların patojenitesi, aknenin prevalansı ve şiddetindeki farklılıkların nedeni olabilir (54, 55).

Enflamatuvar akne lezyonlarında matriks metalloproteinaz 1 ve 3, enflamatuvar sitokinler (IL-8) ve antimikrobiyal peptitlerin (insan beta-defensin 4 ve granzim B) upregülasyonu tespit edilmiştir (56). Ayrıca, akneli deride insan beta-defensin 2 immünreaktivitesi yüksek oranda artmıştır (57).

P. acnes ayrıca T hücreleri üzerindeki etkilerle aknenin gelişimini de etkileyebilir. Bir çalışmada, *P. acnes*, IL-17 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri üretmek için T yardımcı 17 (Th17) ve Th1 hücrelerini indüklediği gözlenmiştir (58). *P. acnes* aracılı IL-17 indüksiyonunun, periferik kan mononükleer hücrelerinin A vitamini veya D vitamini maruz kalması ile inhibe edilebileceği gözlemi, bu bulgunun potansiyel terapötik etkilerini ortaya koymaktadır.

P. acnes'in β 1, α 3, α 6s ve α V β 6 integrin ekspresyonu ve keratinositlerde filagrin ekspresyonunu uyarak keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği de bilinmektedir (59).

iv. Enflamasyon

Foliküler hiperkeratinizasyon ve komedon oluşumundan sonra enflamatuvar süreç akne oluşumunda anahtar rolü oynamaktadır. Komedonun keratin, sebum ve bakteri birikiminin sonucunda genişlemesi ve folikül duvarı rüptürü sonrası dermise yayılan keratin, sebum ve bakteriler enflamatuvar

cevabı başlatır. Komedon rüptürünü takiben 24 saat içinde baskın olan hücre tipi lenfositlerdir. CD4+ lenfositler pilosebase ünite çevresinde bulunurlarken CD8+ lenfositler perivasküler alanda bulunur. Komedon rüptüründen 1-2 gün sonra baskın hücre tipi nötrofiller olmaya başlar. Geç dönemde ise *P. acnes* monositlerde TLR-2 aktivasyonuna ve TLR-2 aktivasyonu ise TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Böylece nötrofil kemotaksisi artarak *P. acnes*'in sebase foliküllerde fagositozuna ve hidrolaz salınımıyla folikül duvarının hasarlanmasına neden olmaktadır. Açığa çıkan folikül içeriği ise enflamasyonu artırmaktadır (60). *P. acnes*, TLR dışındaki yollarla da aknedeki enflamasyona katkıda bulunmaktadır. Bunu salgıladığı çeşitli proteazlar ile keratinositler üzerindeki proteaz aktive reseptör-2 (PAR-2)'yi aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin ve çeşitli matriks metalloproteinazlarının transkripsiyonunu artırarak yaptığı gösterilmiştir (61). β -defensinler mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak deride üretilen antimikrobiyal bir peptid ailesidir ve akne lezyonlarında β -defensin-1 ve β -defensin-2 düzeyinde belirgin artış gösterilmiştir. Klinik olarak enflamatuvar akne lezyonlarının oluşumunda suçlanmışlardır (57).

Lökotrienler ve prostaglandinler de aknede enflamasyona katkıda bulunmaktadır. Bu moleküller arşidonik asit veya linolenik asitten sırasıyla lipooksijenaz (LOX) ve siklooksijenaz (COX) enzimlerince sentezlenmektedir. Akneli deride sebase bezlerde COX-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Lökotrienlerin sentezi için gerekli olan 5-LOX ve LTA4 hidrolaz enzimlerinin de akne lezyonlarında normal deriye göre daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır (62). LTB4'ün PPAR α için doğal ligand olduğu ve reseptöre bağlanarak sebase bezlerdeki lipid metabolizması üzerine etki gösterdiği bilinmektedir. LTB4'ün enflamasyondaki rolü spesifik LOX inhibitörlerinin kullanımıyla enflamatuvar lezyonlarda belirgin azalma görülmesi de kanıtlanmıştır (63).

Aknenin enflamasyon fazında vasküler enflamatuvar mediyatörler olan vasküler intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin'in de rol aldığı

gösterilmiştir. IL-1 α , IL-4, TNF- α ve IFN- γ gibi enflamatuvar sitokinlerin vasküler endotel hücreleri ve enflamatuvar hücreleri uyararak bu moleküllerin ekspresyonuna neden olduğu belirtilmiştir (64).

Toll like reseptörler(TLR) patojene spesifik immün yanıtın oluşmasını sağlamaktadır ve insanda 11 adet tanımlanmış transmembran proteinlerdir. TLR'ler asıl olarak monosit, makrofaj, dentritik hücre ve granülositlerde eksprese edilmektedirler. İnsan keratinositlerinde eksprese edilen TLR'ler içinde, TLR-2 ve TLR-4'ün ayrı bir rolü bulunmaktadır. TLR-4 gram (-) bakterilerdeki lipopolisakaritlerin sinyal reseptörüdür. TLR-4 bunun yanı sıra gram (+) bakterilerin lipoteikoik asitlerini de bağlayabilmektedir. TLR-2 lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan, lipoteikoik asit, glikoinositolfosfolipid, glikolipid gibi farklı molekülleri tanımaktadır (65). *P. acnes* ile uyarılan TLR-2+ monositlerden salınan sitokinlerle aknedeki lokal enflamatuvar yanıtın tetiklendiği gösterilmiştir. TLR-2 ve TLR-4 ile uyarılan keratinositte, akne matriks metalloproteinaz 16, IL-8 ve hBD-2 ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (66).

v. Androjenlerin Rolü

Androjenler, yağ bezlerinin büyümesini ve sekretuar fonksiyonlarını uyararak aknenin gelişimine katkıda bulunurlar. Dolaşımdaki androjenler, çoğunlukla adrenal bez ve gonadlar tarafından üretilir. Androjen üretimi aynı zamanda, sebace bezler içinde çeşitli enzimlerin etkisi ile adrenal androjen prekürsörünü olan DHEA-S'ı testosterona dönüştürerek de meydana gelir. Testosteron daha sonra sebace bezde tip I 5-alfa reduktazın etkisi ile 5-alfa dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür.

DHT ve testosteronu bağlayan androjen reseptörleri, sebace bezlerde ve foliküler epitelyumun dış kök kılıfı keratinositlerinde bulunur. DHT ve testosteron sebositlerde proliferatif etkiye sahiptir. Ayrıca foliküler infundibulumda yüksek tip I 5-alfa reduktaz aktivitesi keratinositlerin anormal diferansiyasyonu ile ilişkilendirilmiştir (67). DHT, androjen reseptörleri için testosterondan daha fazla afiniteye sahiptir. Androjen duyarsızlığı olan (androjen reseptörleri bulunmayan) erkeklerde sebum üretilmez ve akne gelişmez, bu da akne patogenezinde androjen

reseptörlerinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (68).

Akneli tüm kadın ve çocuklarda, hiperandrojenik bir durum olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kadınlarda, düzensiz adetler, hirsütizm, sebore, akantozis nigrikans veya androjenik alopesinin varlığı klinik olarak anlamlı hiperandrojenizmi bulma olasılığını artırır. Ayrıca, konvansiyonel tedaviye dirençli, isotretinoin tedavisi sonrası hızlı nükseden veya ani akne başlangıcı olan kadınlarda jinekolojik endokrin değerlendirme endikedir. Virilize edici bir tümörün dışlanması adına yapılan tarama testleri arasında, adet başlangıcından 2 hafta önce elde edilen serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve testosteron bulunur. Adrenal tümörlerde DHEAS seviyeleri çok yüksek olabilir (> 800 μ g / dL). Konjenital adrenal hiperplazide daha az bir yükseklik izlenir (400-800 μ g / dL). Ovarian tümörler, 200 ng / dL'den daha yüksek serum testosteron seviyelerinde akla gelmelidir. Geç başlangıçlı doğuştan adrenal hiperplazi olan birçok hastada normal DHEAS seviyeleri olacaktır. Bu ortamda 17-hidroksiprogesteron ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testleri kullanılmasına rağmen, bazal 17-hidroksiprogesteron, yetişkin 21-hidroksilaz eksikliği olan bazı kadınlarda normal olabilir ve ACTH stimülasyonu, sendromun aşırı tanı alınmasına neden olabilir. Erişkin başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğinin taranmasının hasta sonuçlarını iyileştirdiği açık değildir. Polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda yüksek serum testosteron düzeyi (150-200ng / dL) veya luteinize edici hormon / folikül stimüle edici hormon (LH / FSH) oranında artış (> 2-3) olabilir, ancak Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) kılavuzları laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarının öncelikle virilize edici bir tümörün dışlanması için kullanılmasını önermektedir. PKOS tanısı klinik olarak anovulasyon (yılda <9 dönem veya > 40 gün arayla), akne ve hirsütizm gibi hiperandrojenizm bulguları varlığında yapılır (69).

Kızlarda immatür adrenal bezin ve erkeklerde immatür adrenal bez ile testislerin bir sonucu olarak artmış androjen seviyelerine sekonder infantil akne (tipik olarak üç ile altı ay arasında) oluşur. Androjen

seviyeleri bir - iki yaşına kadar düşer ve akne iyileşir.

Aknenin bir yaşından sonra ve yedi yaşından önce (adrenarş başlangıcı ile birlikte) gelişmesi kozmetik akne, akne venenata, ilaca bağlı akne veya endokrinolojik bir bozukluğun parçası olabilir. Akne, bir-yedi yaş arasında gelişirse ve tetikleyici bir dış faktör bulunmuyorsa hasta araştırılmalıdır. Keşfedilen anormalliklerin yokluğunda, kutanöz androjen, metabolizma ve artmış uç organ duyarlılığının kalitatif veya kantitatif değişimi, preadölesan akne için patojenik mekanizmalar olarak kabul edilebilir (69).

Çocuklarda akne başlangıcı puberteye doğru (adrenarş) ortaya çıkan DHEA-S serum düzeylerindeki artış ile ilişkilidir. Aknesi olan prepubertal kızlarda serum DHEA-S düzeyleri olmayanlara göre daha yüksektir ve en yüksek düzeyler en şiddetli aknesi olanlarda görülmüştür (70).

Çeşitli koşullara bağlı olarak androjen fazlalığı akneye neden olabilmesine rağmen, akneli hastaların çoğunluğu normal androjen seviyelerine sahiptir.

vi. Dış Etkenler

Sabunlar, deterjanlar ve astranjanlar sebumu deriden uzaklaştırmasına rağmen sebum üretimini değiştirmez. Bu ajanlarla ovmanın neden olduğu tekrarlayan mekanik travma, komedonları parçalayıp enflamatuvar lezyonların gelişmesine neden olarak akneyi kötüleştirebilir (71). Bu nedenle, akne hastaları yüzlerini ovalamaktan sakınmalıdır .

Boğazlı kazak, sütyen askıları, omuz yastıkları, ortopedik aletler ve spor kaskları, mekanik akneye neden olabilir ki burada pilosebase foliküllerin tıkanması komedon oluşumuna yol açar Saç pomatları,saç jölesi, kakao yağı, lanolin, butil stearat, stearil alkol komedojenik yağlı -tıkayıcı ürünler, kapalı komedonları ve iltihaplı lezyonları indükleyebilir. Diğer kozmetik türleri de akneyi başlatabilir veya kötüleştirebilir, ancak kozmetik akne nadirdir çünkü çoğu kozmetik ürün komedojenite açısından test edilmiştir.

vii. Diyet

Sivilcede diyetinin rolü tartışmalıdır. 47355 kadından oluşan retrospektif bir çalışmada, liseli hasta-

larda akne ile süt tüketimi arasında bir ilişki bulunmuştur (72). Çalışmada süt veya içeriğindeki diğer biyoaktif moleküllerin doğal hormonal bileşenlerinin akneyi şiddetlendirdiği öne sürülmüştür. Sonraki iki büyük prospektif kohort çalışması da süt alımı ve akneyi ilişkilendirmiştir (73, 74). İnsülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) akne de rol oynayabileceğini öne süren çalışmalar vardır (75, 76). Süt tüketimi artmış serum IGF seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (76). IGF ayrıca yüksek glisemik indeksli gıdaların alınmasıyla artmaktadır ve potansiyel olarak diyet ve akneyle bağlantı kurabilir. 43 erkek hastada düşük ve yüksek glisemik indeksli diyetleri karşılaştıran 12 haftalık randomize bir çalışma, düşük glisemik indeks diyetiyle lezyon sayısında daha fazla azalma olduğunu ortaya koymuştur (77).

Çikolata tüketiminin, akne şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkili olduğuna dair güvenilir bir kanıt yoktur (78).

Çinko, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar, A vitamini ve lifli diyet gibi diyetel faktörlerin akne vulgaris üzerindeki olumlu etkileri ile ilgili veriler sınırlıdır (79).

Birkaç in vitro çalışmada, vitamin D'nin akne gelişiminde fonksiyonel bir rolü olduğu teorisini destekleyen veriler yayınlanmıştır. İnsan sebositlerinde D vitamini reseptörlerinin tanımlanması ve D vitamini ile lipit ve sitokin üretiminin modülasyonu, D vitamini ve akne patofizyolojisi arasındaki olası ilişkiyi düşündürmektedir. Çalışmalarda, akne hastalarında D vitamini eksikliği daha sık olduğu saptanmıştır. Ancak, aknenin gelişiminde vitamin D'nin klinik etkisi ile ilgili kanıt yoktur ve akne de terapötik madde olarak potansiyel etkinliğinin de açıklığa kavuşturulmasını gerektirir (80).

viii. İlaçlar

İlaçlar akneiform lezyonlara veya mevcut lezyonların alevlenmesine sebep olabilmektedir. İlaçlara bağlı gelişen foliküler epitel hasarı enflamasyonu başlatmakta ve monomorfik eritemli papüler lezyonların oluşumuna neden olmaktadır. Akneyi tetikleyici ilaçlar arasında; 8- metoksipsoralen+UVA, androjenler, anabolik steroidler, progesterinler, disülfiram, glukokortikoidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), fenitoin, lityum, izoniazid, tetrasik-

linler, epidermal büyüme faktörü(EGF) reseptör antagonistleri ve siyanokobalamin bulunmaktadır (81). EGF reseptör inhibitörlerinin sık bir yan etkisi olan perifoliküler papulopüstüler erupsiyonun epidermis bazal tabakası, folliküler keratinositler ve sebace bez epitelinde yüksek miktarda EGF reseptörünün eksprese edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (34).

ix. Aile Öyküsü ve Genetik

Yakın aile bireylerinde aknesi olanlar, hastalık için risk altındadırlar. Vaka kontrollü çalışmalarda, etkilenen birinci derece aile üyeleri olan kişilerde üç kat fazla risk artışı gösterilmiştir (82). Çok şiddetli akne vakalarında, çoğunlukla aile öyküsü vardır. Ancak ergenlik çağındaki gençlerin çoğunda bulunmasından dolayı, hafif aknede genetiğin rolü belirsizdir. TNF- α , TLR2, IL-1 α , sitokrom P4501A1, CYP17 ve CYP21 genlerindeki polimorfizm, androjen reseptör duyarlılığıyla ilişkili olan CAG trinükleotid tekrarlarının uzun olduğu hastalarda akne gelişme insidansının düşük olması, FGFR2 mozaisizminin Apert sendromunda gelişen nodulokistik akneden sorumlu olması genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalarda dikkat çekmektedir (83).

x. Stres

Psikolojik stresin akneyi alevlenebildiğine inanılır. Stres, hipotalamustan CRH salınımını artırmaktadır. Artan CRH seviyelerinin lipid sentezi ve steroidogenezi uyararak akne oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Stresle periferik sinirlerden salınımı artan substans P'nin de sebace bezlerin proliferasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (45). ortaokul öğrencisi üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışması, yüksek stres (dönem ortası sınavları) ve düşük stres (yaz tatili) dönemlerinde akne şiddeti ve sebum üretimini karşılaştırmıştır. Sebum üretimi stresle ilişkilendirilmemiş, ancak çalışmanın hipotezine kör olan bir araştırmacı tarafından değerlendirilen akne şiddeti, özellikle erkeklerde stresle ilişkilendirilmiştir (84).

xi. İnsülin Direnci

İnsülin direnci aknede rol oynayabilir. İnsülin direnci androjen üretimini uyarabilir. Ayrıca fasiyal sebum salınımı ile ilişkili bir bulgu olan insülin ben-

zeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) serum seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (85).

Puberte sırasında tipik bir akne başlangıcı ile birlikte insülin direncinde ve IGF-1'de normal bir yükselme vardır. Ek olarak, bazı çalışmalar, akneli olmayan kadınlara göre, postadolesan aknesi olan kadınlarda serum IGF-1 düzeylerini daha yüksek bulmuştur (86).

xii. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Kilo ve akne vulgaris arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Ergenler ve genç erişkinlerin (10-24 yaş arası) değerlendirildiği vaka-kontrollü bir çalışmada, erkek hastalarda düşük VKİ düşük akne riski ile ilişkili bulunmuştur (87). Ancak genç erişkinlerin (18 ve 19 yaşlar) dahil edildiği kesitsel başka bir çalışmada, kadınlarda artmış VKİ düşük akne riski ilişkilendirilmiştir (88).

xiii. Ultraviyole

Akne vulgaris, genellikle güneş ışığına veya yapay olarak üretilen güneş ışınlarına maruz kaldıktan sonra iyileşme gösterir. *P. acnes* 415 nm.'lik bir absorpsiyon spektrumu zirvesine sahip olan coproporphyrin III'ü üretir. Mavi görünür ışıkla *P. acnes* kolonilerinin in-vitro ışınlanması, endojen bakteriyel porfirin, serbest oksijen üretiminin ve bakteriyel tahribatın foto-uyarılmasına yol açar. Hem in vivo hem de klinik olarak aknenin mavi görünür ışık fototerapisiyle başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği gösterilmiştir (89). Buna dayanarak geliştirilen mavi ışık akne tedavisi, deride *P. acnes*i öldürmek için 405-420 nm.'lik mavi dalga boyunda ışık kullanan bir non-invaziv prosedürdür.

xiv. Mesleki Akne

Çalışma koşullarında petrol ürünleri, yağlar, aromatik hidrokarbonlar ve katran gibi foliküller oklusif maddelere maruz kalanlarda görülebilir. Klorakne, klorlu dioksinler ve dibenzofuranlar dahil olmak üzere halojenli aromatik bileşiklere aşırı maruz kalma ile ortaya çıkabilen siyah nokta, kist ve püstüller gözlenen bir erüpsiyondur. Klorlu hidrokarbonlar fungisidler, insektisidler ve ahşap koruyucular içerisinde bulunmaktadır. Klorakne varlığı, dioksin maruziyetinin klinik bir göstergesi olarak kabul edilir. Genellikle lezyonlar yanıklarda, aksil-

lalarda, kasıklarda ve kulakların arkasında bulunur. Toksinin, makrofaj çoğalmasını teşvik eden bir dizi reseptörü aktive ederek nötrofiliye neden olduğu böylece deride yaygın bir enflamasyona sebep olduğu düşünülmektedir (90).

xv. Oksidatif Stres

Serbest radikallerin aşırı üretilmeleri hücrelerdeki lipidleri, proteinleri ve DNA'yı oksitleyerek DNA modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve enflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Dokulardaki oksidatif hasarın akne etiolojisinde yer alabileceğini de öne süren çalışmalar vardır (91).

xvi. Sonuç

Akne vulgaris çok sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, etiopatogenezi hala bilinmeyenlerle doludur. Etiopatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve ileri klinik, mikrobiyolojik ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

IV. Aknede Klinik Bulgular

Akne vulgaris tanısı klinik bulgularla konur. Akne; sıklıkla puberte döneminde, orta yüz bölgesinde komedonların oluşmasıyla başlar (92). Genellikle kademe başlangıç gösterdiğinden, ani ve şiddetli başlangıç tarifleyen hastalarda androjen salgılayan tümörler gibi altta yatan etyolojilerin araştırılması gerekir. Hiperandrojenizm, kadın hastalarda adet düzensizliği, hirsütizm, seste kalınlaşma ve libidoda artış gibi klinik bulgulara yol açabilir (93). Anabolik steroidler, kortikosteroidler, kortikotropin, fenitoin, lityum, izoniazid, vitamin B, halojenli bileşikler ve EGFR inhibitörü gibi kemoterapötikler, monomorfik akneiform döküntüye yol açabilir. Bu tür lezyonların görüldüğü hastalarda, ilaca bağlı akne olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve ilaç öyküsü sorgulanmalıdır (93).

Akne; pilosebace ünitelerin yüksek yoğunlukta bulunduğu yüz, göğüs ve sırt bölgesinde yerleşir (94). Gövde lezyonları orta hatta yoğunlaşma eğilimindedir (93). Hastalık, klinik olarak birçok lezyon tipiyle karakterizedir. Hastalarda lezyon tiplerinden biri baskın olabilmekle birlikte, dikkatli bir inspeksiyonla

birden fazla lezyon tipi ayırt edilir. Akne lezyonları, inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonlar şeklinde 2 grupta tanımlanır. Başlangıç lezyonu, kıl folikülünün sebum ve anormal keratinosit deskuamasyonuna bağlı olarak tıkanıp genişlemesiyle oluşan mikroskobik bir yapı olan mikrokomedondur. Akne vulgariste görülen tüm lezyonlar mikrokomedonlardan gelişir (94). Mikrokomedonların büyüüp görünür hale gelmesiyle, inflamatuvar olmayan lezyonlar olan açık ve kapalı komedonlar ortaya çıkar. Kapalı komedonlar (beyaz nokta), küçük, düz, deri rengi ya da beyaz papüllerdir; herhangi bir eritem ya da görünür foliküler açıklık sergilemezler. Her zaman gözle kolaylıkla seçilemeyen bu lezyonları fark edebilmek için palpasyon, derinin çekilmesi ya da deriye yandan ışık yansıtılması gerekebilir (93). Açık komedonlar ise (siyah nokta) kubbe şeklinde, ortasındaki genişlemiş folliküler açıklık içinde okside olmuş lipid ve melanin nedeniyle koyu renkli görünen keratin tıkaçları bulunan papüllerdir (95).

İnflamatuvar lezyonlar; mikrokomedonlardan gelişen papül, püstül, nodül ve kist oluşumlarıdır (95). Eritemli papüller tipik olarak, 1-5 mm çapındadırlar. Püstüller ise papüllerle aynı büyüklükte, püy içeren yapılardır. İnflamasyon şiddetli olduğunda, 0,5-1 cm çapında gergin, endüre lezyonlar olan nodüller ortaya çıkar (96). Nodüller abselere dönüşebilir ve "akne kisti" adını alırlar. Konglobat lezyonlar ise şiddetli inflamasyon gösteren komşu nodüllerin loküle bir abse oluşmasıyla meydana gelir (95). Hem inflamatuvar hem de inflamatuvar olmayan akne komplikasyonu olarak sikatrisler ortaya çıkabilir. Bunlar atrofik ya da özellikle gövdede hipertrofik sikatrisler olarak görülebilir (93). Eritem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon, akne lezyonlarının geçici olabilen diğer komplikasyonlarıdır (96). Şiddetli inflamasyona ikincil olarak sinüs traktları ve gerçek kistler oluşabilir (95).

V. Akne Sınıflandırması

Akne; hastalık şiddeti, lezyon tipi ve başlangıç yaşına göre sınıflandırılabilir. Hastada baskın olarak bulunan lezyon tipine komedonal, papülopüstüler, nodüler, nodülökistik ve konglobat akne olarak gruplandırılabilir gibi; hastalık şiddetine göre

hafif, orta ve şiddetli akne olarak da derecelendirme yapılabilmektedir (**Tablo 1**). Günümüzde küresel standart olarak kabul edilmiş bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır.

Başlangıç yaşına göre akne, neonatal akne (<4 hafta), infantil akne (3-16 ay), orta çocukluk (1-7 yaş), prepubertal (7-9 yaş), adolesan (10-18 yaş) ve erişkin (>25 yaş) olarak sınıflandırılır (92).

VI. Akne Derecelendirilmesi

Akne vulgaris ile gelen hasta, hekim tarafından iki açıdan değerlendirilmelidir. Bunlardan ilki objektif yöntemlerle ortaya koyulan hastalık aktivitesi ve ikincisi ise yaşam kalitesine aknenin etkisidir.

Akne vulgaris tedavisi sonucunun etkin bir şekilde değerlendirilmesi oldukça zordur. Bu konuda pek çok yöntem belirlenmesine rağmen, kesin geçerliliği olan yöntemler çok azdır.

Uygun bir muayene ortamı, etkin bir hasta- hekim iletişimi, yüz derisinin uygun yöntemlerle hazırlığı; uygulanacak değerlendirme yönteminin sonuçlanmasını kolaylaştıracaktır. Görsel muayenenin yanında, el ile muayenede oldukça önemlidir.

Akne derecelendirme sistemleri; belirti bazlı yöntemler, global değerlendirme teknikleri ve yaşam kalitesi yöntemleri şeklinde üçe ayrılır.

Belirti bazlı yöntemler içinde en popüler yöntem "Leeds tekniği"dir. Teknik, derecelendirme ve sayma tekniği olmak üzere iki aşamalıdır. Derecelendirme tekniği, 0-2 arası 7 alt grupla hastaları 0'dan 10'a kadar derecelendirir. Sayma tekniğinde ise yüzeysel papüller püstüller, maküller dahil doğrudan sayımı yapılır. Revize edilmiş Leeds derecelendirmesinde yüzün yanısıra sırt ve göğüs için değerlendirme de bulunmaktadır. Akne sonrası oluşan hiperpigmentasyon için, Post-akne hiperpigmentasyon indeksi kullanılan bir ölçektir.

Global değerlendirme teknikleri; klinik sunumun tamamını tek bir şiddet kategorisine dahil eder. Her kategoriyi temsil eden sayı ve fotoğraf bulunmaktadır. Global yöntemler , klinik uygulamaya çok daha pratik bir şekilde uyum sağlar.

Daha iyi bir sonuç almak adına; 2003 Küresel İttifak raporuna göre bir sınıflandırma sistemi ortaya konulmuştur. Rutin bir klinikte kullanılmak için tasarlanan bu sınıflandırmanın amacı; tedavi tavsiyelerini ortaya koymaktır. Bunlar; hafif şiddetli komedonal, hafif şiddetli papülopüstüler, orta şiddetli papül opüstüler, orta şiddetli nodüler ve şiddetli nodüler/konglobat şeklindedir.

2005 yılında ise FDA tarafından araştırmacı global değerlendirme (IGA) teklif edilmiştir. Kapsamlı Akne Şiddeti Sistemi ise bu sisteme göğüs ve sırtı da kapsayacak şekilde genişletilerek oluşturulmuştur.

AB Kılavuz Grubu, tedavi önerilerinde bulunmak için , basit klinik bir sınıflandırma kullanmıştır. Bunlar; komedonal akne, hafif-orta şiddette papülopüstüler akne, şiddetli papülopüstüler akne- orta şiddette nodüler akne, şiddetli nodüler akne-konglobat akne şeklindedir.

Yaşam kalite ölçümleri kullanımı; aknenin hasta yaşamı üzerindeki etkisini ortaya koyarak, psikoloji komplikasyonların tespit edilmesini kolaylaştırır. Muayene şartları düşünüldüğünde ve bu ölçümlerin kullanımının önemi bilindiğinden, kolay kullanılır, erişilebilir olmaları oldukça önemlidir. Akneye özel ve dermatolojide kullanılan ölçümler mevcuttur. Akneye özel ölçümler ; Aknenin Psikolojik ve Sosyal Etkileri (APSEA), Cardiff Akne Kısıtlılık indeksi, Akneye Spesifik Yaşam Kalitesi (Acne-QoL)Anketi şeklinde örneklendirilebilir. Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi , Skindeks 29 ve 16 , Çocuk Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ise genel olarak dermatolojide kullanılan ve akne içinde uygun olan ölçüm yöntemleridir.

Akne, işlevsel becerileri ve psikososyal durumu etkileyerek utanç duygusuna ve depresif moda sebep olabilir. Anketlerin birlikte kullanımı , tedaviyi yönlendirmede ve belki de daha agresif bir tedaviye gerekliliği ortaya koyabilir (97).

VII. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris tanısı genellikle klinik bulgular eşliğinde kolaylıkla konulabilmekle birlikte inflamatuvar akne; folikülit, rozase ve perioral dermatit gibi has-

talıklarla karıştırılabilmektedir. Tübero-sklerozda görülen anjiyofibromlar yanlışlıkla tedaviye dirençli akne tanısı alabilir. Verruka plana ve milyumlar da nadiren kapalı komedonla karıştırılabilir. Ayrıca akne vulgarisin ayırıcı tanısında ilaca bağlı akne, halojen aknesi, klor aknesi, mekanik akne, tropikal akne, radyasyon aknesi gibi akneiform bozukluklar da yer alır (93). Bunların yanında, aknenin; akne fulminans, akne konglobata, solid fasyal ödem (morbihan hastalığı), akne ekskoriye gibi varyantları bulunmaktadır. Aknenin ayırıcı tanısında ayrıca, akne mekanika, ilaca bağlı akne, kozmetik akne, mesleki akne, klor aknesi, neonatal sefalik püstüloz, endokrin hastalıklarla ilişkili akne, tropikal akne, radyasyon aknesi, transvers nazal katlantının psödoaknesi, idiyopatik fasiyal aseptik granülom ve çocukluk çağının fleksural komedonları gibi akneiform döküntüler de yer alır (96).

VIII. Akne Vulgaris Ayırıcı Tanısı

Akne vulgaris adolesan ve genç erişkin hastalarda en sık görülen kütanöz deri hastalığıdır. Hastalarda sosyal hayatı etkileyecek düzeyde anksiyete ve diğer ciddi psikolojik morbiditelere sebep olabildiği gibi akne sikatris da ömür boyu devam eden şekil bozuklukları yaratır. Tüm bu sebeplerden ötürü akne vulgarisin tanı ve ayırıcı tanısına yaklaşım her hekiminin günlük pratiğinde önemli bir yer tutar. Hekimlerce fizik muayene ile kolaylıkla tanı koyulabileceği düşünülen akne vulgarisin ayırıcı tanısında çok çeşitli hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

IX. Ayırıcı Tanı

Akne vulgaris ayırıcı tanısı hemen her zaman dermatolojik fizik muayene yoluyla yapılabilir. Şüphede kalınan durumlarda ise histopatolojik incelemeye başvurulabilir. Fizik muayenede ilk yapılması gereken lezyonlar arasında açık veya kapalı komedonların olup olmadığını saptamaktır. Komedon yokluğu durumunda akne vulgaris tanısından uzaklaşılabilir. Buna karşın mikrobik folikülitlerde de komedonlara sıkça rastlanabilir (98).

Akne vulgarisin ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken durumlar akne harici dermatozlar, akneiform

erüpsiyonlar ve şiddetli akne formları olarak 3 ana başlık halinde incelenebilir.

Akne harici dermatozların en sık rastlanılanı ve klinikte akneyle en sık karışan rozasedir. Akne vulgarisin rozaseden ayırımında komedonların gözlemlenmesi ve telenjiyektazilere rastlanmaması esastır. Rozasede klasik akne benzeri papül ve püstüller yüzün santral kısmında yerleşir ve eşlik eden yaygın eritem vardır (98).

Bu gruptaki diğer bir dermatoz peroral dermatittir. Periorifisyal dermatit olarak da bilinen bu hastalıkta ağız çevresi ve nadiren burun veya göz etrafında küçük, grube, eritemli papüller mevcuttur. Klasik akneden ayırımında dudak vermilyon sınırının korunmuş olması ipucu verir (98,99).

Sebase hiperplazi yüzdeki sebase bezlerin gözle görülür şekilde genişlemesiyle karakterize bir hastalıktır. Yağlı deri tipine sahip erişkinlerde sıklıkla rastlanan bir durumdur. Alın ve yanaklarda göbekli sarımsı papüller şeklinde görülür ve klasik akne vulgaris lezyonlarından kapalı komedonlarla ayırıcı tanısı yapılması önemlidir.

Psödo-folikülitis barbae ve akne keloidalis nuchae kıl folikülü kaynaklı dermatozlardır. Daha çok Afrika orijinlilerde görülür ve kısa kesilmiş sert kılların deri içine doğru kıvrılıp penetre olması sonucu yabancı cisim reaksiyonu görülmesiyle karakterizedir. Akne vulgaris benzeri inflamatuvar papül ve püstüller oluşur ve hemen her zaman keloidal sikatris oluşumuyla iyileşir. Tipik olarak sakal ve ense bölgesinde görüldüğünden sıklıkla akne vulgarisle karışabilir (99).

Stafilokokkal, eozinofilik veya psödomonal folikülitler inflamatuvar akneyi taklit edebilir. Fakat bu tablolarda aknedekinin aksine monomorf lezyonlar mevcuttur ve komedonlar bulunmaz. Tinea barba, pitirosporum folikülit ve gram negatif folikülitler de ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken mikrobiyal folikülitlerdendir (100,101). Stafilokoksik folikülit özellikle burun delikleri ve ağız etrafında başlayan eritemli, papülopüstüler lezyonlarla kendini gösterir. Tinea barbada ise lezyonlar sakal çevresine sınırlı ve derin yerleşimlidir (102). Pitirosporum folikülitinde gövde ve üst ekstremitelerde komedonsuz foliküler papüller ve püstüllerle seyreden dimorfik bir tablo

Tablo 1. Aknenin Klinik Tiplerinin Sınıflandırması

Akne Şiddeti	Klinik Tip	Komedon	Püstül/Papül	Nodül	Nodül, kist ve sinüs traktları
Hafif	Komedonal ve papülopüstüler akne	Ana lezyonlar komedonlar (20'den az)	Küçük, az sayıda (10'dan az)	Yok	Yok
Orta	Papülopüstüler ve nodüler akne	10-40 arası	10-40 arası	0-10 arası	Yok
Şiddetli	Nodülökistik ve konglobat akne	40-100 arası, birleşmiş	40'tan fazla	10'dan fazla	Çok sayıda

hakimdir(103).6 Gram negative folikülit ise akne vulgarisle en sık karışan durumlardan biridir. Rutin tedavi sırasında gelişebildiğinden eşlik eden akne vulgaris tablosuna ait lezyonlarla birlikte görülebilir. Tedavi seyrinde ani inflamasyon artışı ve alevlenme durumlarında akla getirilmelidir (104).

Demodikozis de özellikle yüz bölgesinde Demodex folliculorum'un patojenik forma dönüşerek sayıca artması sonucu foliküler tıkaçlara eşlik eden inflamatuvar papüllerle karakterizedir. Akne vulgaristen ayırımında mikroorganizmanın direk mikroskopide görüntülenmesi veya histopatolojik incelemeden faydalanılabilir (105).

Keratosis pilaris ise oldukça sık görülür ve üst ekstremitelerde ve uylukların ekstansör yüzlerinde bulunan keratotik foliküler tıkaçlarla karakterizedir. Geniş folikül ağızları akne papüllerine benzeyebilir ve özellikle çocuklarda yüz bölgesinde de görülebilir.

Favre-Racouchot sendromu orta yaş üzeri erişkinlerde kütanöz foto hasara bağlı olarak görülür. Özellikle yanaklardaki foto hasarlı bölgelerde açık ve kapalı komedonlar göze çarpar. Buna karşın aknenin tipik papül ve püstüllerine rastlanmaz.

Nevus komedonikus doğumda veya çocukluk çağında ortaya çıkan grube veya lineer yerleşimli komedonlarla karakterizedir ve ilk ortaya çıktığında akne vulgaris lezyonlarıyla karışabilse de uzun süre sebat etmesiyle ayrışır.

Trikoepitelyoma, trikodiskoma veya fibrofoliküloz gibi adneksiyal tümörler de yüz bölgesinde görülen deri rengi papüllerle karakterizedir ve yine başlangıç evresinde akne vulgarisin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (106).

Hidradenitis suppurativa rekürren, inflame nodül ve abselerle karakterize kronik inflamatuvar bir deri

hastalığıdır. Şiddetli akne tiplerinden temel ayırım noktası aksilla, kasık, perianal, perine ve meme altı gibi hemen her zaman intertriginöz bölgelerde yerleşmesidir. Ek olarak lezyon bölgesinde komedonlar, sinus açıklıkları ve sikatris dokusu alanları görülür.

Steatokistoma multipleks gövde, üst kol ve göğüs bölgesinde çok sayıda sebun dolu, deri rengi kistlerle karakterizedir ve otozomal dominant geçiş gösterir. Tipik akne lezyonlarından kapalı komedonlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tüberoskleroz kompleks belirti ve bulgularla giden genetik bir hastalık olup fasyal anjiyofibrom komponenti akne vulgarisin ayırıcı tanısına girebilir. Yüzde genellikle çocukluk çağında ortaya çıkan 1-3 mm'lik pembe papüllerle karakterizedir.

İkinci evre sifiliz lezyonları da papüler ve püstüler döküntüleriyle akne vulgarisi taklit edebilir. Ayırıcı tanıda serolojik testlere başvurulabilir (107).

Akne vulgaris ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir diğer grup akneiform erupsiyonlardır. Bunlar, gerçek akneyle ilgisi olmayan ancak akne benzeri lezyonların saptandığı hastalıklardır (108).

Akne medikamentoza olarak da adlandırılan ilaca bağlı akne tipik olarak monomorf inflamatuvar papüllerle kendini gösterir. Ayırıcı tanıda ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması büyük önem taşır. En sık glukokortikoidlere bağlı görülürken fenitoin, lityum ve siklosporin gibi ilaçlar da bu duruma sebep olabilir. Ek olarak yakın zamanda hedefe yönelik kanser tedavilerinde kullanılan EGFR ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri de sıklıkla yüz, boyun ve üst gövdede inflamatuvar akneiform lezyonlara neden olur.

Akne venenata, deriye sürülen bir kimyasal maddenin akne benzeri lezyonlara yol açmasıdır. Alt grubu

olan kozmetik aknesi komedojen içeriğe sahip kozmetiklerin yüze uygulanması sonucu gelişir. Yağ bazlı saç ürünlerinin kullanımı sonucu alın-saç çizgisinde de görülebilir. İrritan içerikli kozmetikler de kullanımdan saatler sonra inflamatuvar papül ve püstüllere neden olabilir.

Mesleki akne yağ, kömür katranı ve klorine hidrokarbonlar gibi çeşitli kimyasallara bağlı oluşan inflamatuvar papül, püstül, nodül ve kistlerden oluşur. Bu durumları akne vulgaristen ayırt etmede hasta hikayesi ve lezyonların kimyasalın temas ettiği yerle sınırlı olması esastır.

Akne mekanika deriye uzun süreli uygulanan sürtünme benzeri mekanik bir etki sonucu oluşan lezyonlardır. Keman çalanlarda yüz ve boyunda görülen akneiform lezyonlar buna örnek olabilir (109).Tropikal akne sıcak iklimlerde ve yüksek ısıya maruz kalma sonucu oluşur ve özellikle uylukta büyük inflamatuvar nodüllerle karakterizedir. Radyasyon aknesinde ise iyonize radyasyona maruz kalma sonucu gelişen akut radyasyon dermatitinin iyileşmesiyle beliren komedonlar karakteristiktir. Foliküler epitel metaplazisine bağlı hiperkeratotik tıkaçlar gelişir (110).

Şiddetli akne formları olan akne fulminans ve akne konglobatada her zaman nodülökistik lezyonlar görülür. Akne fulminans sistemik bir olaydır, ateş ve genel durum bozukluğu da eşlik eder (111). Akne konglobatada ise lezyonlar daha çok gövde yerleşimlidir ve grube komedonlar görülebilir. Abseler birleşerek sinüslere açılır.

Tüm bunların haricinde literatürde akneyle karışan nadir olgular da tariflenmiştir. Eritemli-deri rengi grube papüller şeklinde ortaya çıkan ve akne vulgarise yönelik tedaviyle gerilemeyen bir olguda histopatolojik tanı kütanöz marjinal zon B hücreli lenfoma olarak gelmiştir (112, 113).

Kronik kütanöz lupus eritematozus da oldukça nadir olarak komedonal ve akneiform erüpsiyonla kendini gösterebilir. Eritemli infiltrate papüller, açık komedonlar ve çökük sikatris alanları akne vulgaris ile ayırtırmayı zorlaştırır da, uzun süre sebat eden lokalize ve kaşıntılı lezyonlar ve klasik tedavilere cevapsızlık bizi bu tanıdan uzaklaştırır (114).

Akne benzeri lezyonları olan hastalarda sistemik bulgular ve pozitif aile öyküsünün olduğu durumlarda ise akneyle ilişkili kompleks sendromlar akla gelmelidir. Bunlar arasında osteomyelit ve sinovit ile seyreden SAPHO sendromu, akne konglobata benzeri lezyonlara eşlik eden piyoderma gangrenozum ve artrit olduğu PAPA sendromu ve kemik deformiteleri ile ekstremitelerde yaygın akneiform erüpsiyonların görüldüğü Apert sendromu sayılabilir (115).

Akne yalnızca fizik muayene ile kolaylıkla tanı koyulabilen bir hastalık olmasına karşın akneiform tarzda döküntü yapan rozase gibi oldukça sık rastlanan hastalıklardan kütanöz lenfomalar gibi nadir ve ciddi durumlara kadar geniş bir spektrumdaki hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu aşamada hastanın yaşı, komedonların olup olmaması, ilaç veya kimyasal maruziyet öyküsü, lezyonların uzun süre sebat etmesi ve standart tedavilere direnç görülmesi klinisyene yardım edecek unsurlardan olup, yine de şüphede kalınan durumlarda histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

X. Topikal Tedaviler

Akne vulgaris, pilosebace üniteyi tutan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (116, 117, 118). Akne en sık görülen deri hastalıklarından biri olarak kabul edilir. Batılı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ergenlerde akne prevalansının %50-95 arasında olduğu bildirilmiştir. Hafif belirtiler dışlanarak, sadece orta veya şiddetli belirtiler göz önüne alındığında ise sıklığı %20-35 arasında değişmektedir (119,120, 121,122). Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir; ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlamaktadır (123). İnsidansı kızlarda 14-17, erkeklerde ise 16-19 yaşlarında pik yapar(124). Esas olarak yüz, göğüs, sırt gibi sebace bezlerin yoğun olduğu bölgelerde yerleşim gösterir(125). Karakteristik lezyonlar açık veya kapalı komedonlar, inflamatuvar papüller, püstüller ve sikatris oluşumuna, pigmentasyon değişikliklerine yol açabilen nodüller ve kistlerdir (126).

Akne oluşumunda etkili dört patojenik faktör tanımlanmıştır (127, 128, 129).

1. Sebace bezler tarafından sebum salgılanmasında artış,
2. Foliküler keratinizasyon sürecinde değişiklikler,
3. Propionibacterium acnes'in artmış foliküler kolonizasyonu,
4. İnflamatuar mediatörlerin salınımına bağlı gelişen inflamasyon.

P. acnes'in, doğal immünyetede rol oynayan Toll-like reseptör (TLR) ve Proteaz aktive edici reseptör 2 (PAR-2)'yi aktive etmesi sonucu nükleer faktör kappa B ve Aktivatör protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktörü aktive olur. Bunun sonucu olarak kemotaktik faktörler ve TNF- α , IL-1 β , IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı da akne gelişiminde rol oynamaktadır (130, 131, 132).

Akne yaşamı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen, kalıcı sikatrislere neden olabilmesi, özgüven kaybı, sosyal izolasyon, sinirlilik, depresyon ve anksiyete gibi sosyal ve psikolojik sorunlara yol açması ve yaşam kalitesinde olumsuz etkilenmeye yol açtığı için tedavi edilmesi gereklidir (124, 133).

Topikal akne tedavisinde kullanılan ilaçlar retinoidler, benzoil peroksit (BPO), antibiyotikler, azelaik asit, kombinasyon tedavileri ve diğer ajanlardır. Antibiyotikler, azelaik asit ve benzoil peroksit antibakteriyel etkiye, topikal retinoidler, azelaik asit ve salisilik asit foliküler hiperkeratinizasyon üzerine, adapalen, azelaik asit ve topikal antibiyotikler ise antiinflamatuvar etkiye sahiptirler (129, 71). Topikal tedaviler, uygulandığı alanda yeni lezyon gelişimini azalttıkları için sadece lezyon üzerine değil akneden etkilenen tüm alana uygulanmalıdır (129).

XI. Topikal Tedavide Genel Yaklaşım Prensipleri

Aknede uygun ve etkili bir tedavi planı düzenleyebilmek için öncelikle kapsamlı bir anamnez alınmalı ve detaylı bir dermatolojik muayene yapılmalıdır. Akne hastası tedavi açısından değerlendirilirken hastanın yaşı, lezyonların başlangıç zamanı, lezyonların lokalizasyonu ve tipi, aknenin şiddeti, hastanın postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve sikatris oluşumuna eğilimi ve psikososyal durumu göz önüne

alınmalıdır. Hastanın akne veya diğer hastalıklar için kullandığı tüm ilaçlar sorgulanmalı, bu ilaçlara alınan yanıtlar not edilmelidir. Ayrıca hastanın kullandığı kozmetik ürünler, güneşten koruyucu ürünler, temizleyici ve nemlendiriciler gibi diğer topikal ürünler, deri bakım ve temizlik alışkanlıkları, daha önce akne tedavisi alıp almadığı öğrenilmelidir. Daha önce kullandığı akne ilaçlarına alınan yanıt ve tolerabilite sorgulanmalıdır. Kadın hastalarda menstrüel siklus düzeni, hirsutismus ve diğer hiperandrojenizm bulgularını, oral kontraseptif kullanım hikayesini sorgulamak, akne oluşumunda hormonal etkiler hakkında fikir sahibi olunabilmesi açısından önemlidir. Dermatolojik muayenede lezyon morfolojisine (komedon, inflamatuvar lezyon, nodül ve kist varlığı) dikkat edilmelidir. Hastanın deri tipi ve rengi, topikal tedavide tercih edilmesi gereken formülasyonu belirlemede etkili faktörlerdir (134, 135, 136, 137).

Hastaların tedavisi, hastalıkları hakkında bilgilendirilmeleri ile başlar. Hastalarda, hastalığa ait yanlış düşünce, bilgi ve kuşkuların giderilmesi oldukça önemlidir. Öncelikle aknenin stres, diyet ve hijyenden kaynaklanan bir sorun olmadığını, bu nedenle deriyi aşırı kurutan alkol bazlı temizleyicilere ve aşırı yıkamaya gerek olmadığı anlatılarak hafif sabunlarla günde iki kez yıkamanın yeterli olacağı söylenmelidir. Kozmetik ürün kullanılacaksa non-komedojenik ürünler önerilmeli ve yağlı saç ürünleri ile güneşten koruyucuların şikayetleri artıracağı belirtilmelidir. Kadın hastalara, aknenin adetlerden bir hafta önce artabileceği, lezyonlara yapılan mekanik travmaların (özellikle sıkma ve koparmaların) durumu daha da kötüleştireceği anlatılmalıdır (138). Tedavide başarının anahtarı, hastanın tedaviye bağlılığıdır. Hastanın, hastalığın fizyopatolojisi ve tedavide kullanılan ilaçlar ile ilgili bilgilendirilmesi (tedavi süresi, beklenen etki başlangıç zamanı, iyileşme sürecinin seyri, elde edilebilecek maksimum ortalama etki, muhtemel advers olaylar ve yaşam kalitesi üzerine etkisi) tedaviye bağlılığı kolaylaştıracaktır (127, 139). Hastaların deri tipine göre krem, jel, losyon veya solüsyondan oluşan taşıyıcının seçimi, aktif madde kadar önemli olabilmektedir (140). Kremler, hassas ve kuru deri için uygun olup irritasyon yapmayan ve kurumayan formülasyonda hazırlanmış olmalıdır.

Yağlı deriye sahip hastalarda yağlılık hissinde artışa sebep olurlar. Jelin bir miktar kurutma özelliği bulunduğu için, yağlı deriye sahip hastalarda rahatlatma sağlar. Solüsyonlar her tip deride kullanılabilir ve kıllı alanlarda rahat uygulama avantajı vardır (116, 138, 140, 141). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın patogenezi daha iyi anlaşılmış, ardından yeni tedavi ajanları, uygun taşıyıcılar, yeni formülasyonlar ve kombine edilmiş ürünler geliştirilerek, ilaç etkinliklerinde ve hastaların uyumunda artış sağlamıştır (138).

Aknenin topikal tedavisinde kullanılan ilaçlar benzoil peroksit, retinoidler, antibiyotikler, azelaik asit, sulfon/sulfonamidler, salisilik asit, topikal kombinasyonlar (BPO+antibiyotik, retinoid+antibiyotik, BPO+retinoid gibi) ve diğer ajanlardır (142).

XII. Benzoil Peroksit

Geniş spektrumlu ve güçlü bir antimikrobiyal etkili olan BPO, ayrıca antiinflamatuvar, komedolitik ve soyucu etkiye sahip, etkili ve güvenli bir ajandır (143-147). Lipofilik özelliği nedeniyle stratum korneum ve pilosebace foliküle kolayca penetre olur (134, 148, 149). Hızlıca benzoik asit ve hidrojen peroksit ayrışarak meydana gelen serbest oksijen radikalleri bakterilerin ölümüne yol açmaktadır (148, 150, 151). Potent bir bakterisidal etki ile folikül içindeki *P. acnes* miktarını azalır (134,149). Bakterilerin direnç geliştirememesi özelliğine sahip olduğu için kombinasyon tedavileri için uygundur. %2,5-10'luk formülasyonları vardır (150, 151). Tedavinin üçüncü haftasında klinik düzelme başlar ve yaklaşık 8-12 haftada maksimum etki meydana gelir (142). İnflamatuvar lezyonlar üzerine topikal antibiyotiklere benzer etkilidir; fakat non-inflamatuvar lezyonlar üzerine daha etkilidir (148). Daha kalıcı ve sürekli aktif madde salınımı yapması nedeniyle genelde alkol baza sahip jel formülasyonlar tercih edilir. Günde bir veya iki kez uygulanır. Topikal antibiyotiklere göre daha hızlı ve güçlü bir etkinliğe sahiptir (71, 134, 138). Akne tedavisinde tek başına veya diğer topikal antibiyotiklerle kombine olarak kullanılır. (144, 146). Benzoil peroksit, klindamisin ile kombine kullanıldığında tek başına kullanımına göre

daha etkili bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir (152, 156). Retinoik asitle kombine olarak kullanılması, hafif-orta şiddetli akne için ideal bir tedavi seçeneğidir (135). Topikal bir retinoidle birlikte kullanılması tercih edilirse akşam retinoid, sabah BPO kullanımı en uygun seçimdir. Bu yaklaşım hem yan etkiyi azaltır, hem de ilaçların birbirini inaktive etmelerini engeller (138). %0,1 adapalen ile %2,5 benzoil peroksit kombinasyonunun, hafif ve orta akne günde bir kez kullanımı önerilmektedir (157, 158, 159).

Yan etkileri arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, kontakt duyarlılık reaksiyonları, iritasyon, deride kuruluk, soyulma ve aşırı eritem yer alır. BPO konsantrasyonu arttıkça bu yan etkilerin görülme riski artar. Tedavinin ilk günlerinde daha sık görülen yan etkiler sürekli kullanımla, daha sonraki günlerde azalır ve az sıklıkta uygulamalarla engellenebilir. Beyazlatıcı etkiye sahip olduğu için giysilerin ve kılların rengini açabilir (134,138, 142, 144, 146, 149 160-162). Gebelik kategorisi C'dir. Süte geçip geçmediği bilinmemektedir. On iki yaşından küçüklerde etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır (142).

XIII. Retinoidler

Retinoidler, hem non-inflamatuvar, hem de inflamatuvar akne lezyonlarına karşı etkilidir. Anormal farklılaşmış ve proliferatif olmuş foliküler keratinizasyonu ve korneosit kohezyonunu normalleştirerek, folikül epitelinde normal deskuamasyonun sağlanması ve keratolitik etkiyle foliküler oklüzyon ve öncül lezyonlar olan yeni mikrokomedonların oluşumunu önler (134, 138, 144, 153). Nötrofil kemotaksisi, Toll like reseptör ekspresyonu ve lökositlerden reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe ederek, ayrıca prostaglandin, lökotrein, interferon- γ , IL-1 α gibi sitokinleri inhibe ederek inflamasyonu azaltır. Akne tedavisinde kullanılan diğer topikal ajanların deriye geçişini de artırır (144, 163). Bu etkileri nedeniyle, topikal retinoidler akne tedavisinde birinci basamakta yer alır. Komedonal ve hafif inflamatuvar akne tedavisinde monoterapi olarak veya diğer topikal ajanlarla birlikte kullanılırlar. İnflamatuvar lezyonlar varsa, BPO veya antibiyotikler gibi antimik-

robiyal ajanlar eklenerek sinerjistik etkiden yararlanarak hızlı şekilde iyileşme sağlanır. Topikal retinoidler, topikal veya oral antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında *P. acnes* direnç gelişim riskini azaltır, tek başına antibiyotik kullanımına göre tedavide daha etkili olur. İnflamatuar lezyonlar azaldığında, direnç gelişimi olmaması için mümkün olduğu kadar kısa sürede antibiyotik kullanımı bırakılmalıdır. Mümkün değilse BPO veya BPO-antibiyotik kombinasyonu tedaviye eklenmelidir. İdame tedavide ise tek başına veya BPO ile kombine şekilde topikal retinoid kullanımına devam edilmelidir. Koyu tenli akne hastalarında, inflamatuvar lezyonlar sonucu gelişen hiperpigmentasyonun gelişmesini engellemesi, ayrıca hiperpigmentasyon iyileşmesine de yardımcı olması nedeniyle topikal retinoidler tedavide iyi bir seçenektir. Yapılan çalışmalarda, adapalen ve tretinoinin antibiyotiklere benzer şekilde serbest yağ asidi oluşumunu engellediği de gösterilmiştir. Sebostatik etkileri yoktur (128, 136). Her bir retinoid, farklı bir retinoik asit reseptör setine bağlanır (tretinoin α , β ve γ ; tazaroten ve adapalen ise seçici olarak β ve γ). Böylece aktivite, tolere edilebilirlik ve etkinlik bakımından küçük farklılıklar ortaya çıkar (142).

Benzoil peroksit %2,5 ve adapalen %1 jel kombinasyonunun kullanımı dokuz yaş ve üzerinde, tretinoin %0,05 mikronize jelin kullanımı 10 yaş ve üzerinde, diğer tüm topikal retinoidlerin kullanımı ise 12 yaş ve üzerinde onaylıdır (142). Retinoidlerin yan etkileri deride kuruluk, soyulma, eritem ve irritasyondur. Uygulama sıklığı azaltılarak bu yan etkiler hafifletilebilir (71, 164). Stratum korneumda incelmeye ve irritasyon etkisi ile fotosensitivite riskinde artışa neden olması nedeniyle, topikal retinoidleri kullanırken güneş yanığı riskini azaltmak için güneşten koruyucu ürünler kullanılmalıdır (134, 142).

Aknede kullanılan birçok retinoid tipi vardır: Tretinoin, isotretinoin, adapalen, tazaroten, motretinid, retinaldehit ve beta retinoil glukuronid (116).

i. Tretinoin: Retinolün doğal metaboliti olan tretinoin (all-trans-retinoik asid), hafif ve orta şiddetli komedonal veya inflamatuvar akne tedavisinde komedolitik olarak kullanılan ilk retinoiddir. Nükleer membran reseptörlerinin üçüne de (RAR- α , β , γ)

bağlanır (134, 144). Krem (%0,025, %0,05, %0,1), jel (%0,01, %0,025) ve solüsyon (%0,05) olmak üzere üç değişik formülasyonda bulunur. Formülasyon ve konsantrasyonlar ülkeden ülkeye değişiklik gösterir (149). Etkinliği kremde formunda en az, solüsyon formunda en fazla olup etkinlikle birlikte irritasyon da artış gösterir (138). Ülkemizde %0,025 jel ve %0,05-0,1 krem olarak bulunmaktadır.

Günde bir kez, ince bir tabaka halinde ve yatmadan önce kullanılması önerilmektedir (138, 142). On iki hafta süre ile günde bir kez uygulanan tretinoin, akne lezyonları üzerinde etkili olmaktadır (165). (Topikal uygulamada tretinoine tolerasyonu sağlamak için, mikrokürecik ve polimerize olmak üzere iki yeni formülasyon üretilmiştir. Foliküle selektif yerleşen mikropartiküllerden zaman içinde yavaş salınan tretinoin, standart formülasyona göre daha az irritandır (166). Tretinoin akne tedavisinde tek başına kullanılabildiği gibi eritromisin ve klindamisin ile kombine formları da bulunmaktadır (144).

Gözler, ağız, burun delikleri ve mukoz membranlara yakın kullanılmamalıdır. Deride irritasyon, kuruluk, pullanma, soyulma, eritem, yanma hissi, kaşıntı, ağrı, güneş yanığı ve hipo/hiperpigmentasyon gibi yan etkileri bulunmaktadır (138,142). Bu yüzden tretinoin tedavisi düşük dozda başlanmalıdır (135). Yan etkileri, devamlı kullanımda üç hafta sonra azalır. Uygulama sonrası güneş, aşırı sıcak ve soğuk ile rüzgardan kaçınılması gerekir. Salisilik asit ve BPO ile birlikte kullanıldığında irritasyon artar. BPO ile kombine edildiğinde oksidize ve inaktive olabileceği için, BPO tretinoinden 1-2 saat önce veya sonra uygulanmalıdır (116). Gebelikte kullanımı C kategorisinde yer almaktadır. Gebeliğin ilk trimestrinde topikal tretinoin kullanan annelerin bebeklerinde doğumsal defekt riskinde artış olmadığı bildirilse de sporadik birkaç doğumsal defekt vakası rapor edilmiştir. Bu yüzden gebelikte tretinoin kullanımı önerilmemektedir (142, 167).

ii. İso-tretinoin: Tretinoin'in 13-cis izomeridir ve %0,05-0,1'lik formları vardır. İso-tretinoinin akne tedavisinde tretinoin ve adapalen ile benzer etkinlikte olduğu, buna karşın tretinoinden daha az, adapalenden ise daha fazla irritasyon yaptığı bildirilmiştir. İso-tretinoin, eritromisin ile kombine edildiğinde

akne tedavisinde daha etkilidir (168). İsoetretinoinin topikal formu, oral formundan farklı olarak sebum üretiminde azalmaya yol açmaz (138, 169). (Günde iki kez uygulanır (138).

iii. Adapalen: Üçüncü kuşak retinoidlerden olan adapalen, epidermiste spesifik RAR- γ reseptörü üzerinden etki gösterir. Ayrıca 5-lipoksijenaz, lökotrien üretimi ve Aktivatör protein-1 transkripsiyon faktörünü baskılar ve böylece matris metalloproteinaz aracılı doku yıkımı ve sikatrileşmeyi inhibe eder. Nötrofil kemotaksisini engelleyerek antiinflamatuar etki gösterir. Adapalen akne tedavisinde tretinoin kadar etkili ve daha az irritandır (144, 163). Yapılan bir metaanalizde, 12 hafta süre ile kullanılan %0,1 adapalen jelin akne tedavisinde % 0,025'lik tretinoin kadar etkili bulunduğu bildirilmiştir (170). (56). Topikal retinoidler arasında diğerlerine göre en iyi tolere edilen adapalendir (163). %0,1-0,3'lük formülasyonları vardır (144). Ülkemizde topikal adapalen %0,1 jel formülasyonunda mevcuttur.

On iki yaş üzerindeki akne hastalarının topikal tedavisinde endikedir. Tüm yüze, temiz ve kuru deriye, ince bir tabaka halinde ve günde bir kez (akşam) kullanılması önerilmektedir. Eritem, deride kuruluk, soyulma, güneş yanığı, alerjik/aşırı duyarlılık reaksiyonları, yüz/göz kapaklarında ödem, dudaklarda şişlik ve anjiödem, yanma/batma, rahatsızlık hissi, kaşıntı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. On iki yaş altında kullanımında güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (138, 142).

iv. Tazaroten: Üçüncü kuşak sentetik asetilenik retinoid olan tazaroten öncü bir moleküldür ve deri esterazları ile aktif metaboliti olan tazarotenik asite hidrolize olur. Bu metabolit adapalen gibi selektif olarak RAR γ reseptörlerine bağlanır (134 144). %0,05-1'lik formülasyonları vardır (144). Avrupa'da psoriasis, Amerika'da ise psoriasis ve akne için endikasyon almıştır (171). Komedonal ve inflammatuar akne tedavisinde topikal olarak etkili olan tazaroten ülkemizde bulunmamaktadır (134). Akne tedavisinde en az diğer retinoidler kadar etkili olmakla birlikte, irritasyon etkisinin daha fazla olması kullanımını sınırlamaktadır (144).

İnce bir tabaka halinde ve günde bir kez (akşam) kullanılması önerilmektedir. Başlıca yan etkileri irritasyon, deride soyulma, kuruluk, eritem, kaşıntı ve yanma hissidir. Bu etkiler tedavinin ilk iki haftasında daha sıktır ve diğer retinoidlere göre daha belirgindir. Krem formunu kullanma, gün aşırı uygulama ve kısa temas süresi ile yan etkiler azaltılabilir (134, 142, 166). Ayrıca son zamanlarda FDA'nin onayı ile üretilen %0,1 köpük formunun daha az irritan olduğu belirtilmektedir (172). Gebelik kategorisi X olduğundan gebelikte kullanımı kontrendikedir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. On iki yaş altında kullanımında güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (134, 143, 166).

v. Diğer Topikal Retinoidler: Retinaldehit, keratinositlerdeki doğal A vitamini metabolizmasında anahtar bir ara moleküldür. All-trans retinoik asite dönüşerek, düşük konsantrasyonlarda topikal retinoik asit gibi etki gösterir. İyi tolere edilen retina ldehit komedolitik etki gösterir ve *P. acnes* proliferasyonunu inhibe eder (71, 147, 173). Retinoil beta-glukuronit, iyi tolere edilen ve 18 haftalık tedavi ile akne lezyonlarında etkili olduğu bildirilen bir başka topikal retinoiddir (71). İkinci kuşak monoaromatik bir retinoid olan motretinid ise tretinoine göre daha az etkili, yan etkisi de daha az olan bir ajandır. İsviçre'de %1'lik krem ve solüsyon formunda bulunmaktadır (147).

XIV. Antibiyotikler

Akne tedavisinde kullanılmakta olan topikal antibiyotiklerin primer etkisi, deride *P. acnes*'in azaltılması (özellikle foliküllerde) ve bakterinin neden olduğu inflamasyonun inhibisyonudur (147, 174, 175). Topikal antibiyotikler *P. acnes*'in sayısında azalmaya bağlı olarak proinflammatuar serbest yağ asitlerinde ve kemotaktik faktörlerde azalma, lökosit kemotaksisinin baskılanması, sitokin üretiminin ve makrofaj fonksiyonlarının inhibisyonu sonucu antiinflamatuar etki gösterirler. Komedogeneziste yer alan perifoliküler lenfositleri azaltarak non-inflamatuar lezyonlara da etki gösterirler. Topikal antibiyotiklerin komedonlara olan etkileri çinko ve benzoil peroksit ile kombine edildiklerinde artar (144, 176-178). Folikülde birikerek, antiinflamatuar ve an-

tibakteriyel etki gösteren topikal antibiyotikler, inflamatuvar akne lezyonlarında etkilidirler (144, 179). Topikal antibiyotikler, diğer topikal tedavilere göre daha az iritasyona sebep olurlar. Oral antibiyotiklere göre ise daha yavaş ve daha az etkilidirler (71).

Topikal antibiyotikler sadece orta-şiddetli akne tedavisinde kullanılmalıdır. Antibiyotik monoterapisinden kaçınılmalı, topikal retinoidlerle kombine edilmeli, topikal antibiyotikler iki aydan uzun süreli kullanılacaksa benzoil peroksit ile birlikte kullanılmalıdır. Topikal antibiyotik ve topikal retinoid kombinasyonu, antibiyotik ve retinoidlerin tek başına kullanımına göre daha etkilidir. BPO ile kombine kullanımda ise bakteriyel direnç daha az gelişir. Topikal antibiyotik tedavisinde süre en az 6-8 hafta, en fazla 12-18 hafta olmalıdır. Ancak hasta diğer tedavileri tolere edemiyorsa veya antibiyotiğe cevap çok iyi ise bu süre uzatılabilir. Nüks durumunda topikal antibiyotik tedavisi tekrar başlanacaksa, bir önceki antibiyotik etkili olmuşsa aynı antibiyotik kullanılmalı, etkisiz kalmışsa farklı bir antibiyotik kullanılmalıdır. Antibiyotik kürleri arasında en az 5-7 gün BPO kullanarak dirençli organizmalar deriden temizlenmelidir. Kimyasal yapıları benzemeyen antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Kadınlarda gerekli durumlarda hormonal tedavi ile kombine edilebilir (127, 135, 180- 183).

Akne tedavisinde topikal olarak kullanılan antibiyotikler eritromisin, klindamisin, tetrasiklin ve nadifloksasindir (144). Klindamisin ve eritromisin, akne tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler olup orta şiddetteki akne tedavisinde eşdeğer güce sahiptir ve BPO kadar etkilidir (179, 180, 181, 182, 183, 184).

i. Eritromisin: Eritromisin akne tedavisinde iyi bilinen, etkili bir topikal antibiyotiktir. Bakteriyel ribozomun 50s subünitine bağlanarak peptidil-tRNA molekülünün translokasyonunu bloke eder, polipeptid zinciri oluşumunu ve protein sentezini bozar. Sebace bezlerin kanallarındaki *P. acnes* ve mikr okokların sayısını azaltarak etki gösterir. Gram pozitif koklar ve gram negatif basillere karşı etkilidir (135, 136, 137, 138). Hafif-orta şiddetli aknenin tedavisinde, günde bir veya iki kez kullanımı önerilmek-

tedir(143). Ülkemizde %2 ve %4'lük jel formunda tek başına, ayrıca benzoil peroksit ile kombine ve %0,025'lik tretinoin ile kombine preparatları bulunmaktadır (138). Diğer ülkelerde ise eritromisin %3/klindamisin %5, klindamisin %1/BPO %5 ve klindamisin %1/BPO %3,75 kombinasyonları şeklinde preparatlar bulunmaktadır (154, 185-187). Eritromisin/çinko kombinasyonunun da bakterisidal etkili olduğu ve inflamatuvar akne kullanılabileceği önerilmektedir (188-190). Eritromisin'in %2'lik ve %4'lük konsantrasyonlarının etkinlikleri arasında belirgin fark olmadığı, ayrıca inflamatuvar akne lezyonlarında en etkili antibiyotik olarak görüldüğü bildirilmiştir (Eritromisin ile %94, klindamisin ile %82 ve tetrasiklin ile %70 düzelleme) (175, 191). Gebelik kategorisi B'dir. Topikal kullanımda süte geçip geçmediği bilinmemektedir (142).

ii. Klindamisin: *Streptomyces lincolnensis*'ten türetilmiş, sentetik linkomisin derivativesidir. Klindamisin, kullanımı onaylanmış tek linkozamid grubu antibiyotiktir. Stafilokok, toksin üreten gram pozitif patojenler ve anaerobik bakterilere karşı etkilidir. Etki mekanizması eritromisine çok benzer, bakteriyel ribozomun 50s subünitine bağlanarak protein sentezini inhibe eder (144). %1'lik solüsyon formunun günde bir veya iki kez, ince bir tabaka halinde kullanılması önerilmektedir (142, 144-146). Topikal klindamisin tek başına kullanıldığında, inflamatuvar lezyonlara karşı oral tetrasikline göre eşit veya daha üstün olduğu bildirilmiştir (192-194). Klindamisin %1 ve benzoil peroksit %5 jel kombine olarak kullanıldıklarında, klindamisin veya benzoil peroksitin tek başlarına kullanımlarına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (195). Nadir olmakla birlikte topikal klindamisin fosfat ve klindamisin hidroklorid tedavisi sonrası psödomembranoz kolit gelişebileceği bildirilmiştir (147, 195, 196). Gebelik kategorisi B'dir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. On iki yaş altında güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (142).

iii. Tetrasiklin: *Streptomyces*'ten üretilen, geniş spektrumlu, polipeptid yapıda bir antibiyotiktir. Aminoasil-tRNA'ya bağlanarak, prokaryotik 30s ribozomunun inhibisyonu yoluyla bakteriyel protein sentezini önler. Gram pozitif ve Gram negatif bak-

terilere karşı bakteriyostatik etkilidir. Aknenin özellikle inflamatuvar lezyonlarında etkili bulunmuştur. Muhtemelen akne tedavisinde en az etkili topikal antibiyotiktir. Ancak hidrofobik baz ile formüle edilip uygulandığında, foliküllerde gerekli terapötik konsantrasyonlara ulaştığı ve bu nedenle akne tedavisinde yararlı olduğu iddia edilmektedir. Ülkemizde %3'lük merhem formu bulunmaktadır. İyi tolere edilen topikal bir ajandır. Hamilelerde, emzirenlerde ve sekiz yaş altında kullanılmamalıdır (144, 146, 178, 197).

iv. Nadifloksasin: Güçlü etkili, geniş spektrumlu bir sentetik bir florokinolon derivativesidir (145). Nadifloksasin, proinflamatuvar sitokinler üzerine inhibisyon ile antiinflamatuvar etkili bir florokinolondur. İnflamatuvar ve non-inflamatuvar akne lezyonlarına karşı etkili olan nadifloksasine karşı henüz bir direnç gösterilememiştir. %1 krem formu bulunmaktadır (198). Son yıllarda %1 nadifloksasin ile %0,1 adapalen kombinasyonu ile akne tedavisinde başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (199-202). Ülkemizde yapılan bir araştırmada, *P. acnes* ve koagülaz negatif stafilokok izolatlarında nadifloksasine karşı herhangi bir direnç saptanmaması nedeniyle, nadifloksasinin akne tedavisinde daha etkili olabileceği belirtilmiştir (203).

XV. Azelaik Asit

Dikarboksilik asit türevidir. Antiinflamatuvar, komedolitik ve *P. acnes* ile *S. epidermidis*'e karşı antibakteriyel etkilidir. Etki mekanizmasının keratinizasyon sürecini normalleştirme (stratum korneum kalınlığında azalma, keratohyalin granüllerinin sayı ve boyutlarında azalma, filagrin miktarında azalma) olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ) indüksiyonu ile inflamasyonda azalma sağlar. Hafif-orta şiddetli aknenin topikal tedavisinde kullanılmaktadır. %15'lik jel ve %20'lik krem formları bulunmaktadır. Günde iki kez (sabah-akşam), temiz ve kuru deri üzerine, hafifçe masaj şeklinde ve ince bir tabaka halinde uygulanması önerilmektedir. Renk açıcı etkisi nedeniyle koyu tenli kişilerde postinflamatuvar akne tedavisinde faydalı olabilir (138, 142, 144, 204-211). 1996

yılında FDA'dan orta dereceli akne için onay almıştır (138). Azelaik asite karşı bakteri direnci bildirilmemiştir (116, 212). Klindamisin, α -hidroksi asitler veya retinoidlerle kombinasyonlarının, ilaçların tek başlarına kullanımına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (138, 213).

Deride kuruluk, kızarıklık, soyulma, alerjik ve irritan kontakt dermatit, kaşıntı, yanma ve batma hissi gibi yan etkiler görülebilir. Gebelikte kullanımı B kategorisindedir. Anne sütüne az miktarda geçtiği bilinmektedir. Fototoksositeye neden olmaz. Diğer ilaçlarla bilinen bir etkileşimi yoktur. On iki yaş altında kullanımında güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (142, 144, 148, 205, 206).

XVI. Sülfasetamid

Sülfasetamid akne tedavisinde kullanılan, bakteriyostatik etkili, iyi tolere edilen topikal sülfonamiddir. Folik asit sentezinde PABA ile yarışarak antibakteriyel etki gösterir. Ülkemizde %10'luk losyon formunda bulunmaktadır (144, 206, 214, 215). En önemli yan etkisi hipersensitivite reaksiyonudur (149).

XVII. Dapson

Dapson %5 jel, akne vulgaris için son yıllarda kullanılmaya başlanan etkili bir topikal ajandır. Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri vardır. İnflamatuvar lezyonlarda daha belirgin olmak üzere, hem inflamatuvar hem de non-inflamatuvar akne lezyonlarına etkilidir. Akne için etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (215- 221). Özellikle konvansiyonel tedavileri tolere edemeyen hafif inflamatuvar akne hastalarında iyi bir alternatif olabilir (217, 218).

Günde iki kez ve ince bir tabaka halinde kullanılması önerilmektedir (142, 215, 216). Komedonlar varlığında topikal retinoidlerle kombine kullanılabilir. Kadınlarda, erkeklere ve adolesanlara göre daha yararlı olduğu bildirilmiştir (219, 222). Diğer topikal akne ilaçları ile karşılaştırmalı araştırma bulunmamaktadır (148).

Deride soyulma, kuruluk, hafif irritasyon, eritem, yanma, kaşıntı, gibi yan etkileri bulunmaktadır. Met-

hemoglobinemî, topikal dapson tedavisinde nadiren görülebilen bir yan etkidir. Gebelik kategorisi C'dir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ve gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Topikal dapson tedavisine başlamadan önce glukoz-6-fosfat dehidrogenaz testi yapılması gerekmemektedir (142). (28). BPO ile beraber kullanıldığında, dapsonun oksidasyonuna bağlı, yıkanarak kolayca uzaklaştırılabilen deride turuncu-kahverengimsi bir boyanmaya neden olduğu bildirilmiştir (148, 217, 218). On iki yaş altında kullanımında güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (142).

XVIII. Salisilik Asit

Salisilik asit keratolitik, komedolitik, diğer ajanların penetrasyonunu artırıcı, ayrıca hafif antiinflamatuar etkileri bulunan bir beta hidroksi asittir. Lipofilik özelliği dolayısıyla pilosebace foliküle rahatlıkla girip komedolitik etkisini potent bir şekilde gösterir. Krem, losyon ve solüsyonları vardır. Hafif ve ortaya şiddette akne ile aknenin idame tedavisinde %0,5-2 konsantrasyonlarda, akne tedavisinde tek başına veya diğer ajanlarla kombine, destekleyici ajan olarak kullanılabilir. Tedavinin başında günde bir kez uygulanır, sonra gerekirse kullanım sıklığı kademeli olarak artırılarak günde 2-3 kez kullanılabilir. Deride kuruluk veya soyulma olursa, kullanım sıklığı günde bir kez veya gün aşırı olacak şekilde azaltılır (116, 138, 140, 142, 224, 225). Akne tedavisinde BPO ile kombine kullanılabilir (225). Akne salisilik asitin etkinliğini gösteren az sayıda araştırma bulunmaktadır (226, 227).

Yan etkileri iritasyon, deride kuruluk ve soyulma, eritem, aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Yüksek konsantrasyonda ve uzun süreli kullanımı salisilat toksisitesine neden olabilir. Gebelik kategorisi C'dir. Emzirenlerde kullanımı önerilmemektedir. On iki yaş altındaki çocuklarda uzun süreli ve aşırı kullanımda salisilat toksisitesi riski artmıştır. Sınırlı alanda ve salisilat toksisitesi bulguları açısından yakın takip ile kullanılabilir (116, 142, 228).

XIX. Kombinasyon Tedaviler

Topikal kombinasyon tedavilerinde, aknenin patogenezindeki farklı basamakları etkileyerek hem ko-

medonal, hem de inflamatuvar lezyonlarda hızlı ve etkili bir cevap oluşturmak amaçlanmaktadır. Ayrıca bakteriyel direnç gelişimi riskini azaltmak için önerilen stratejilerden biridir. Hazır kombine preparatlar olarak eritromisin+BPO, klindamisin+BPO, klindamisin+tretinoin, eritromisin+tretinoin, eritromisin+isotretinoin BPO+tretinoin ve BPO+adapalen bulunmaktadır. Bu kombine preparatlardan eritromisin+BPO klindamisin+BPO, eritromisin+tretinoin ve isotretinoin+eritromisin ülkemizde bulunmaktadır. Kombine hazır preparatların kullanımları daha kolay olduğu için hastanın tedaviye uyumunu artırır. Topikal retinoidlerin veya BPO'nun oral antibiyotiklerle beraber kullanılması hem tedavi etkinliğini artırır, hem de tedaviye cevap süresini kısaltır. Topikal retinoid ile antimikrobiyal ajanların kombine edilmesi en mantıklı kombinasyondur ve birçok akne hastasında ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Topikal retinoidler aknenin başlangıç lezyonu olan mikrokomedon gelişimine en etkili ajandır, antiinflamatuar etkileri zayıftır; BPO antimikrobiyal etkili olup keratolitik etkisi zayıftır; antibiyotikler antiinflamatuar ve antimikrobiyal etkilidir. Topikal retinoidler ayrıca keratinize tabaka bariyerini zayıflatarak ve foliküler deskuamasyonu normalleştirerek topikal antimikrobiyallerin penetrasyonunu artırır. Foliküler epitelde artmış hücre döngüsü de oral antimikrobiyallerin *P. acnes*'in bulunduğu kanala transportunu artırır. Kombinasyon tedavisi inflamatuvar akne lezyonları tedavisinde kullanılmalı, inflamatuvar lezyonlar düzelince tedavi topikal retinoidle idame edilmelidir. (128, 71, 136, 142, 153, -229-231).

XX. Diğer Tedavi Ajanları

Niasinamid (Nikotinomid): Vitamin B3'ün amid derivativesidir. %2-4 konsantrasyonda akne tedavisinde kullanılmıştır. Sitokin üretimini ve lökosit kemotaksisini inhibe eder. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etkinliğiyle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (232- 234).

Fosfatidilkolin: Antiinflamatuar etkili, linoleik asit bakımından zengin-fosfatidilkolinin foliküler hiperkeratinizasyonu normalleştirici etkisinin olduğunu bildirilmiştir (235).

Aluminyum Klorid: Antibakteriyel etkiye sahip olması nedeniyle akne tedavisinde kullanıldığı iki araştırmanın birinde etkili bulunurken, diğerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (236, 237).

Sülfür: Hafif antibakteriyel ve keratolitik etkiye sahiptir(238). Kendine özgü kötü kokusunu maskeleyerek amacıyla sıklıkla sodyum sülfasetamid ile kombine edilmiştir (214, 239, 240). Sülfür ve rezorsinol kombinasyonu uzun yıllardır akne tedavisinde kullanılmış olmasına rağmen literatürde bu kombinasyonun akne tedavisinde etkinliğini bildiren kanıta dayalı rapor bulunmamaktadır (241).

Pikolinik Asit: Metal iyonları ile şelasyon yaparak etki gösteren pikolinik asit antiviral, antibakteriyel ve immün düzenleyici etkiye sahiptir. %10'luk konsantrasyonda, orta ve şiddetli akne olgularında hem inflamatuvar, hem de non-inflamatuvar lezyonlarda etkili bulunduğu rapor edilmiştir (160).

Meklosiklin: Oksitetrasiklin derivesidir. %1'lik krem formu vardır. Yapılan bir çalışmada inflamatuvar lezyonlara etkili olduğu bildirilmiştir (242).

Azitromisin: Semi-sentetik bir makrolid olan azitromisinin %2'lik topikal formunun akne tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (243).

Topikal Antiandrojenler: Korteksolon 17 α -propionat %1 kremin, plaseboya göre akne şiddeti, total lezyon sayısı ve inflamatuvar lezyonlarda azalma açısından belirgin olarak etkili olduğu, bir başka androjen olan spironolakton'un da %5 jel formunda kullanıldığında plaseboya göre total akne lezyon sayısında daha çok azalma sağladığı bildirilmiştir (244, 245).

Taurine Bromamin: Antiinflamatuvar, *P. acnes* ve *S.epidermidis*'e karşı antibakteriyel etkilidir. Topikal olarak klindamisin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle topikal antibiyotiklere dirençli akne vulgariste kullanılabileceği ifade edilmiştir (246).

Resveratrol: Antiinflamatuvar ve *P. acnes* proliferasyonunu inhibe edici etkileri olan topikal resveratrol hidrojel tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında Global Akne Derecelendirme skoru ve mikrokome-

don sayısında belirgin azalma sağladığı bildirilmiştir (247).

Alfahidroksil Asit: Krem formunda, monoterapi şeklinde, günde iki kez kullanımının, diğer akne tedavileriyle kombine kullanımı kadar etkili olduğu rapor edilmiştir (248).

Antioksidanlar: Fullerene jel (güçlü radikal sünger aktivitesine sahip küresel karbon molekülü) ve %5 sodyum L-askorbil-2-fosfat losyon gibi antioksidan ajanların da topikal kullanım ile akne tedavisinde etkili oldukları bildirilmiştir (249, 250).

XXI. Akne Şiddet Derecesine Göre Tedavinin Düzenlenmesi

Akne tedavisi için literatürde ayrıntılı, kanıta dayalı öneriler içeren çok sayıda rehber vardır(127, 128, 139, 142, 231, 251-253). Bu rehberlerde, akne hafif şiddetli (komedonal akne ve hafif papülopüstüler akne), orta şiddetli (orta şiddetli papülopüstüler akne ve hafif nodüler akne) ve şiddetli (nodüler akne ve akne konglobata) olarak sınıflandırılmakta ve buna uygun olarak tedavi önerileri yer almaktadır. Hastanın akne şiddeti belirlendikten sonra rehberlere dayalı şekilde indüksiyon ve idame tedavisi düzenlenmelidir. Literatürdeki başlıca akne tedavi rehberlerinde önerilen tedavi algoritmaları (Tablo 2)'de yer almaktadır.

i. Komedonal Akne Tedavisi: Komedonal akne topikal retinoid (254, 255). azelaik asit (256). veya salisilik asit (224). tedavide ilk sırada tercih edilmesi gereken ajanlardır. Komedonal aknenin topikal retinoidlerle tedavisi genellikle yeterli olmaktadır. Tedaviye iyi yanıt alınırsa idamede de retinoidler kullanılabilir. Topikal retinoidlere bağlı yan etkilerin görüldüğü hastalarda %2'lik salisilik asit kullanılabilir (257-259). Yapılan bir araştırmaya göre topikal retinoidler, akne hastalarının %70'inde kullanılmaktadır (260).

Hafif şiddetli akne topikal ajanlar akne lezyonu bulunan alanlara genellikle günde iki kez uygulanır. Yerel ilaçların yeterli sürede sürekli ve düzenli kullanılması çok önemli olup çoğunda belirgin düzel-

meve ancak altı hafta sonra erişilir. 3-4 aydan önce maksimum düzelme olmaz (124, 138, 140). Tedaviye sekiz hafta sonunda yanıt alınamamışsa, hasta öncelikle tedaviye yanıtızsızlığa neden olabilecek ilaçla ilişkisiz (ciddi sebore veya stres, diyet, komedojenik makyaj ürünleri kullanımı gibi akneyi provoke eden nedenler), ilaç ilişkili (uygun formülasyonun ve doğru alanlara kullanılıp kullanılmadığı ve kadın hastalarda kontrasepsiyon tipi kontrol edilmeli, retinoid kullanan hastalarda alternatif bir retinoid tercih edilmeli, azelaik asit veya salisilik asit kullanılıyorsa topikal retinoide geçiş yapılmalı) ve kötü tedavi uyumu (hastanın tedavi hakkında bilgisi, uygulama sıklığı ve yan etki açısından kontrol edilmeli) gibi faktörler açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye yanıt alınması durumunda ise tedavi en az 12 haftaya tamamlanmalı ve daha sonra idame tedaviye geçilmelidir (251).

ii. Hafif ve Orta Şiddetli Papülopüstüler Akne

Tedavisi: Hafif papülopüstüler akne tedavisinde topikal antibiyotikler antiinflamatuvar özellikleri ile etkili olurlar. Direnç gelişimi açısından benzoil peroksit veya topikal retinoidlerle kombinasyon yapılmalıdır (128, 160). Hafif papülopüstüler aknenin topikal tedavisinde benzoil peroksit (261), retinoid (254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262), azelaik asit (256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263), veya iki topikal ajanın sabit kombinasyonları klindamisin %1/tretinoin %0,025 (264), adapalen %0,1/benzoil peroksit %2,5 (261, 265, 266), klindamisin %1/benzoil peroksit %3-%5 (152, 267, 268), tercih edilmelidir. Benzoil peroksit ve klindamisin kombinasyonu birçok hafif ve orta şiddetli akne olgusunda ilk basamak tedavisi olarak kullanılabilir. Aynı şekilde klindamisin ve topikal retinoid ile de kombine edilebilir (144).

Orta şiddetli papülopüstüler aknede öncelikle topikal sabit doz kombinasyonlar tercih edilmelidir. Tek başına kullanımlarının aksine topikal retinoid ve antimikrobiyal kombinasyonları aknenin patojenik faktörleri üzerine daha çok etkilidir (128). İki ilacın ayrı ayrı topikal olarak kullanılması, kullanım zorluğu yarattığı için sabit kombinasyonların kullanımı hastalar için daha kolaydır (269).

Tedaviye sekiz hafta sonunda yanıt alınamamışsa, hasta öncelikle tedaviye yanıtızsızlığa neden olabilecek ilaçla ilişkisiz (ciddi sebore veya stres, diyet, komedojenik makyaj ürünleri kullanımı gibi akneyi provoke eden nedenler, Malassezia folikülit veya gram negatif folikülit açısından ve endokrin profil açısından değerlendirme), ilaç ilişkili (uygun formülasyonun ve doğru alanlara kullanılıp kullanılmadığı, *P. acnes* direnci açısından değerlendirme ve kadın hastalarda kontrasepsiyon tipi kontrol edilmeli, oral antibiyotik tedavisi veriliyorsa antibiyotik tipi ve dozunun kontrolü, gerekirse diğer oral antibiyotiklere geçiş yapılmalı) ve kötü tedavi uyumu (hastanın tedavi hakkında bilgisi, topikal ve kullanılıyorsa oral tedavilerin uygulama sıklığı ve yan etki açısından kontrol edilmeli) gibi faktörler açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye yanıt alınması durumunda ise tedavi en az 12 haftaya tamamlanmalı ve daha sonra idame tedaviye geçilmelidir (251).

iii. Şiddetli Papülopüstüler ve Orta Dereceli Nodüler Akne Tedavisi:

Şiddetli papülopüstüler ve orta derecede nodüler aknede topikal tedaviler, sadece sabit kombine ürünlerin oral tedavilere eklenmesi şeklinde önerilmektedir (251).

iv. Şiddetli Nodüler Akne ve Konglobat Akne

Tedavisi: Öncelikle oral isotretinoin monoterapisi, alternatif olarak da oral antibiyotiklere ek olarak topikal kombine tedaviler (BPO+antibiyotik retinoid+BPO retinoid+BPO+antibiyotik) önerilmektedir (127, 142).

v. Aknede İdame Tedavi: Hastada tam veya tama yakın iyilik hali sağlandıktan sonra, topikal retinoid, BPO veya azelaik asit ile idame tedavisi yapılması önerilmektedir (127, 129, 140, 139, 142, 252, 253, 270-273).

Aktif tedavi döneminde, mikrokomedonlarda belirgin azalma olmakla birlikte topikal retinoid tedavisinin kesilmesi sonrasında hızla rebound gelişir. İdame tedavide amaç, normal görünümlü derideki mikrokomedonları baskılamak ve aknenin tekrarlamasını engellemektir (274). Başarılı idame tedavisinde kullanılacak ajan, yeni klinik lezyonların gelişimini en aza indirmeli, iyi tolere edilmeli ve

bakteri direnci gelişimi açısından düşük riske sahip olmalıdır. Bu kriterler açısından en uygun ajan topikal retinoidlerdir (128). Kontrollü araştırmalarda, adapalenin idame tedavisinde kullanımının başarılı olduğunu bildirilmiştir (270, 271, 274, 275). Genel olarak topikal retinoidlerin azelaik aside tercih edilmesi tavsiye edilirken, bazı çalışmalarda azelaik asit ve adapalenin akne de idame tedavide aynı etkinlikte olduğu bildirilmiştir (128, 272). Potansiyel toksisite riski nedeniyle idame tedavide salisilik asitin %5 üzeri konsantrasyonda 12 hafta, %10 üzeri konsantrasyonda ise altı haftadan fazla kullanılmaması önerilir (276). Benzoil peroksit, mikrokomedon ve komedonlar üzerine etkilerinin sınırlı olması nedeniyle idame tedavide tek başına kullanılmamalıdır (177). Bakteriyel direnç gelişimi nedeniyle topikal antibiyotikler idame tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır (188, 277).

Akne tedavi rehberlerinin idame tedavisi ile ilgili önerileri (Tablo 3)'de yer almaktadır.

XXII. Topikal Tedavide Karşılaşılan Sorunlar

i. Antibiyotik Direnci: Aknenin uzun süreli topikal veya sistemik antibiyotiklerle tedavisi, antibiyotik direncinin indüklenmesine yol açabilir. Akne tedavisi için antibiyotiklerin kullanılması, lokal *P. acnes* ve stafilokoklar dahil olmak üzere diğer yerel kutanöz bakterilerde dirence yol açabilir; fakat aynı zamanda deri ve mukozal yüzeylerdeki tüm mikrobiyom türleri için de önemlidir. Direnç, patojenik olmayan türlerden patojenik türlere yayılabilir (127). Topikal antibiyotiklerin kullanımı büyük ölçüde tedavi edilen bölgelerin derisine sınırlı bir dirençle sonuçlanabilirken, oral antibiyotikler tüm vücut bölgelerinde komensal florada dirence yol açabilir (278). Eritromisin, direnç gelişiminin en sık ilişkili olduğu antibiyotiktir. Bunu klindamisin ve tetrasiklin izler (279). Eritromisinin benzoil peroksit ile kombinasyonu direnç insidansını azaltır. %3 eritromisin+%5 BPO içeren hazır formülasyonu bulunmaktadır. BPO, topikal klindamisin ile de kombine edilebilir. %1 klindamisin+%5 BPO içeren hazır formülasyonu bulunmaktadır (149). Literatürdeki veriler, topikal antibiyotiklerin BPO ile kombinasyonunun *P. acnes* ve stafilokoklarda direnç gelişimini

önleyebileceğini göstermektedir (182,280-284). Topikal antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek için topikal antibiyotiklerin kullanımı sadece inflamatuvar lezyonları olan hastalara sınırlı olmalı, BPO veya retinoidler ile benzer yarar sağlanabilecek hastalarda kullanılmamalı, topikal veya sistemik antibiyotikler monoterapi olarak kullanılmamalı, özellikle farklı kimyasal yapıya sahip oral ve topikal antibiyotikleri birlikte kullanmamalı, antibiyotikler rotasyonel olarak kullanılmamalı, uzun süreli kullanımdan kaçınılmalı, inflamasyon kontrol altına alındığında antibiyotik kullanımı sonlandırılmalı, 6-8 hafta içinde tedaviye yeterli yanıt alınmadıysa tedavi sonlandırılmalı, BPO veya retinoidlerle kombine kullanılmalı ve idame tedavide antibiyotikler kullanılmamalı, antimikrobiyal etki isteniyorsa BPO kullanılmalıdır (127, 136, 178).

ii. Tedaviye Yanıtsızlık: Stres, sigara kullanımı, yüksek glisemik indeksli diyet akneyi provoke eden, kötüleştiren ve iyileşmesini geciktiren diğer durumlardan bazılarıdır (129, 285, 286). Ciddi sebore olması, topikal kullanılan ilaçların deri üzerinde kalma sürelerini kısıtlayarak tedavide yanıtsızlığa neden olabilir. Bu durum erkeklerde ve kadınlarda oral isotretinoin kullanılarak engellenebilirken, kadınlarda bu durumda tedaviye antiandrojenik ilaçlar da eklenebilir (287, 290). Hastalığın daha kötü duruma gitmesini engellemek amacıyla dermatologlar hastalarının komedojenik ürünler kullanmaması için uyarılarda bulunmalıdırlar (291).

iii. İlaçla İlişkili Nedenler: İlaç ile ilişkili tedavi yanıtsızlığına neden olacak durumlar uygun aktif ajanın, uygun konsantrasyonda ve uygun süre kullanılmamasıdır. Uygun taşıyıcı kullanımı tercih edilmesi hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştıracaktır (292-295). Taşıyıcılar, topikal akne tedavisinin terapötik etkinliklerine katkı sağladığı gibi aktif maddelerin biyoyararlanımını da artırabilirler (296-298). Hastanın topikal tedaviyi tüm alanlara uyguladığından emin olmalıdır. Tüm alanlara tedavi uygulanmadığında gelişen mikrokomedonlar, tedavi yanıtsızlığının sebebi olabilir (128).

iv. Kötü İlaç Uyumu: Tedavi yanıtsızlığının en sık sebeplerinden birisidir. Hastaların yaklaşık yarısı ilaç

Tablo 2. Akne Tedavi Rehberlerinde Önerilen Tedavi Algoritmaları

		HAFİF ŞİDDETLİ AKNE	ORTA ŞİDDETLİ AKNE	ŞİDDETLİ AKNE
Zaenglein AL28 2016	İlk tercih	BPO veya Topikal Retinoid VEYA Topikal Kombinasyon (BPO + Antibiyotik veya Retinoid + BPO veya Retinoid + BPO + Antibiyotik)	Topikal Kombinasyon (BPO + Antibiyotik veya Retinoid + BPO veya Retinoid + BPO + Antibiyotik) VEYA Oral antibiyotik + Topikal Retinoid + BPO VEYA Oral antibiyotik + Topikal Retinoid + BPO + Topikal antibiyotik	Oral antibiyotik + Topikal kombinasyon (BPO + Antibiyotik veya Retinoid + BPO veya Retinoid + BPO + Antibiyotik) VEYA Oral izotretinoin
	Alternatif	Topikal Retinoid veya BPO ekle VEYA Farklı Retinoid başla VEYA Topikal dapson başla	Farklı kombinasyon tedavisi VEYA oral antibiyotiği değiştir VEYA oral izotretinoin başla Kadın hastada; Kombine oral kontraseptif veya oral spirinolaktan	Oral antibiyotiği değiştir VEYA oral izotretinoin başla Kadın hastada; Kombine oral kontraseptif veya oral spirinolaktan
Goh CL25 2015	İlk tercih	Topikal Retinoid (tretinoin, izotretinoin, adapalen), BPO, Topikal Retinoid + BPO, Topikal Retinoid ve BPO ± topikal antibiyotikler	Oral antibiyotikler (doksisisiklin, tetrasiklin, minosiklin, limesiklin) + Topikal Retinoidler + BPO	Oral antibiyotik + Topikal Retinoid ve BPO (6-8 haftalık tedavi yetersiz kalırsa oral izotretinoin)
	Alternatif	Topikal salisilik asit, azelaik asit, sülfür ve azelaik asit + sülfür	Topikal salisilik asit, azelaik asit Kadın hastada; Hormonal tedavi (oral kontraseptifler ± antiandrojenler)	Kadın hastada; Hormonal tedavi (oral kontraseptifler ± antiandrojenler)
	İlk tercih	Komedonal Topikal Retinoid Hafif mikst ve Papüler/Püstüller: Topikal Retinoid + Topikal Antimikrobiyal	Orta şiddetli mikst ve Papüler/Püstüller Oral Antibiyotik + Topikal Retinoid +/- BPO Orta şiddetli nodüller: Oral Antibiyotik + Topikal Retinoid + BPO	Şiddetli nodüller/Konglobat Oral izotretinoin
	Alternatif	Komedonal Farklı Topikal Retinoid VEYA Azelaik asit VEYA Salisilik asit Hafif mikst ve Papüler/Püstüller: Farklı Topikal Retinoid Antimikrobiyal ajan + Farklı Topikal Retinoid veya Azelaik asit	Orta şiddetli mikst ve Papüler/Püstüller Farklı oral Antibiyotik + Farklı Topikal Retinoid +/- BPO Kadın hastada; Oral antiandrojen + Topikal Retinoid/Azelaik asit +/- Topikal antimikrobiyal Orta şiddetli nodüller: Oral izotretinoin VEYA Farklı oral Antibiyotik + Farklı Topikal Retinoid + BPO/Azelaik asit Kadın hastada; Oral antiandrojen + Topikal Retinoid +/- Oral antibiyotik +/- Farklı antimikrobiyal	Şiddetli nodüller/Konglobat Yüksek doz oral antibiyotik + Topikal Retinoid + BPO Kadın hastada; Yüksek doz oral antiandrojen + Topikal Retinoid +/- Farklı topikal antimikrobiyal
Nast A12 2016		Komedonal Azelaik asit veya Topikal Retinoid Hafif-Orta papülopüstüller: Azelaik asit veya BPO veya Topikal Retinoid	Şiddetli papülopüstüller ve Orta şiddetli nodüller Adapalen + BPO veya Azelaik asit veya BPO veya düşük doz oral izotretinoin veya Topikal Retinoid (tercihen adapalen)	Şiddetli nodüller ve Konglobat Adapalen + BPO veya Azelaik asit veya BPO veya düşük doz oral izotretinoin veya Topikal Retinoid (tercihen adapalen)
Gollnick HP138 2016		Komedonal Topikal Retinoid > Azelaik asit > Salisilik asit Hafif papülopüstüller: BPO veya Topikal Retinoid veya Azelaik asit veya sabit doz kombinasyonlar	Orta şiddetli papülopüstüller: Sabit doz kombinasyonlar Şiddetli papülopüstüller Sabit doz kombinasyonlar + Oral antibiyotik VEYA Sabit doz kombinasyonlara ek olarak izotretinoin veya oral çinko veya kadın hastada antiandrojenik hormonal tedavi	Erkek hastada oral izotretinoin veya Sabit doz kombinasyonlar + Oral antibiyotikler (yüksek doz) Kadın hastada oral izotretinoin + antiandrojenik hormonal tedavi VEYA Sabit doz kombinasyonlar + Oral antibiyotikler (yüksek doz) ve/veya oral antiandrojenik hormonal tedavi
Asai Y140 2016		Komedonal ve Hafif papülopüstüller: BPO veya Topikal Retinoid veya BPO + Topikal Retinoid VEYA Sabit doz kombinasyonlar (BPO + Klindamisin veya BPO + adapalen veya bunlar yetersiz kalırsa Klindamisin + Tretinoin)	Orta şiddetli papülopüstüller BPO veya Topikal Retinoid veya BPO + Topikal Retinoid VEYA Sabit doz kombinasyonlar (BPO + Klindamisin veya BPO + adapalen veya bunlar yetersiz kalırsa Klindamisin + Tretinoin) + Oral antibiyotikler (veya kadın hastada kombine oral kontraseptifler)	Şiddetli papülopüstüller ve Nodüller Oral izotretinoin VEYA Hasta oral izotretinoin tedavisini kabul etmezse, izotretinoin kullanımı uygun değilse veya tolere edilememişse Oral antibiyotikler + BPO ± Topikal Retinoid (veya kadın hastada kombine oral kontraseptifler)

konusunda uyum problemi yaşar (299). Bu nedenle tedaviye yanıtızsızlık durumunda, hastalar ilaç uyumu açısından sorgulanmalıdır. İlaç uyumunu bozan en önemli nedenler, hastaların yan etkiler ve ilaç hakkında eksik bilgiye sahip olmalarıdır. Tedaviye başlamadan önce hastanın soruları açıkça cevaplanmalı, tedaviye yanıtın yavaş alınacağı bilgisi ve muhtemel yan etkiler anlatılmalıdır. Tedavi seçimi konusunda hastanın da tercihleri göz önüne alınmalıdır. Hastalar sıklıkla jel formülasyonlarını, günde bir kez uygulamayı ve oda sıcaklığında depolanan ilaçları tercih etmektedirler (251).

v. Yan Etkiler:Deri irritasyonu, tedavinin erken bırakılmasının en sık nedenidir (299, 300). Retinoidlerin en sık görülen yan etkileri eritem, soyulma, kuruluk, yanma, kaşıntı ile karakterize olan irritasyondur. İritasyon, ürünün konsantrasyonu ve formülasyonuna ve uygulanan alanın hassasiyeti gibi faktörlere bağlıdır. Topikal retinoid kullanan hastaların güneş ışığı toleransında azalma olmaktadır. Bu tarz yan etkiler meydana geldiği zaman hastada uygun alternatif tedaviler düşünülmeli, uygun güneşten koruyucular ve güneş maruziyetinden kaçınılması önerilmelidir (144). Topikal retinoid kullanımında 30 dakikadan kısa süreli uygulama ve kullanım sıklığının azaltılması (ör.gün aşırı kullanım)

gibi uygulamalar, hasta tarafından iyi tolere edilebilen retinoid tercih edilmesi ilacı tolere edilmesini kolaylaştırır (301-304). BPO deri irritasyonuna yol açan bir başka ajandır. Bu durumun önlemek için ya uygulama sıklığı ya da ilacın konsantrasyonu azaltılmaktadır (150). Eğer mevcut topikal retinoid uygulaması sonrası irritasyon gibi yan etkiler gelişirse, uygulama sıklığı veya doz ayarlanarak yeni düzenlemeler yapılmalıdır (305, 306).Deri irritasyonu riskine karşı, ayrıca mutlaka hastanın günlük deri bakım uygulamaları kontrol etmelidir. Hastalar deri temizliğinde uygun ürünlerin kullanılması konusunda yönlendirilmelidir, temizleyici ürünler içerisinde alfa veya beta hidroksil asit bulunmaması gerektiği belirtilmelidir (307-309). Hasta, yan etkiler nedeniyle mevcut tedavisinden memnun değilse, alternatif tedavi yöntemleri veya mevcut tedavinin sıklığı ve dozunun azaltılması açısından değerlendirilmelidir (305, 306, 310).

XXIII. Oral Antibiyotikler

2017 yılında yayımlanan kanıta dayalı bir derlemede, akne etkileri üzerine randomize plasebo kontrollü çalışma yapılmış olan altı antibiyotik saptanmıştır (311). Bunlardan klindamisin psödomembranöz enterokolit yapma olasılığı açısından pek yeğlenmeyeceği için, ayrıca minosiklin ülkemizde satışta

Tablo 3. Akne Tedavi Rehberlerinin İdame Tedavisi İle İlgili Önerileri

	HAFİF ŞİDDETLİ AKNE	ORTA ŞİDDETLİ AKNE	ŞİDDETLİ AKNE
Zaenglein AL28 2016	Topikal Retinoid veya BPO	Topikal Retinoid veya BPO	Topikal Retinoid veya BPO
Goh CL25 2015	Topikal Retinoid ± BPO	Topikal Retinoid ± BPO	Topikal Retinoid ± BPO
Thiboutot D13 2009 Abad-Casintahan F139 2011	Topikal Retinoid	Topikal Retinoid ± BPO	Topikal Retinoid ± BPO
Nast A12 2016	Azelaik asit veya Topikal Retinoid	Azelaik asit veya Topikal Retinoid	- Sabit doz adapalen+BPO kombinasyonu veya azelaik asit veya BPO veya Topikal Retinoid - Düşük doz oral izotretinoin (en fazla 0,3 mg/kg/gün)
Gollnick HP138 2016	Topikal Retinoid > Azelaik asit - Salisilik asit konsantrasyonu %5 üzerinde 12 haftadan fazla, %10 üzerinde haftadan fazla kullanılmamalı - BPO monoterapisinden kaçınılmalı - Kesinlikle topikal antibiyotik monoterapi olarak kullanılmamalı	Topikal Retinoid > Azelaik asit - BPO monoterapisinden kaçınılmalı - Kesinlikle topikal antibiyotik monoterapi olarak kullanılmamalı	Topikal Retinoid > Azelaik asit - Topikal Retinoid+BPO kombinasyonu düşünülenilir, fakat BPO monoterapisinden kaçınılmalı - Kesinlikle topikal antibiyotik monoterapi olarak kullanılmamalı

olmadığı için, öteki dördü üzerinde durulacaktır: Tetrasiklin, doksisisiklin, roksitromisin ve trimetoprim/sülfametoksazol.

i. Kimler Kullanmalı?

Oral antibiyotiklerin kullanılması, orta ile şiddetli inflamatuvar akne olguları için saklı tutulmalıdır (311). Ayrıca topikal tedaviye dirençli olgular ile geniş alanları kaplayan olgular için de yerindedir (312).

ii. Kimler Kullanamaz?

Tetrasiklin, gebelerde, emzirenlerde ve sekiz yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır (313). Bu ilaca karşı hipersensitivite varsa da kullanılamaz. Böbrek ve karaciğer hastalıklarında dozu düzenlenmelidir. Fotosensitif hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlara sakınılarak önerilmelidir.

Doksisisiklin için tetrasiklin ile ilgili sözü edilenler geçerlidir.

Roksitromisin, emzirenlerde kullanılmamalıdır (314). Gebeler için kategori B1'dir, bir başka deyişle güvenli olduğu düşünülür. Ancak bu düşüncenin kısıtlı veriye dayandığı unutulmamalıdır (315). Makrolid antibiyotiklere karşı hipersensitivite, karaciğer disfonksiyonu ve eşlik eden ergo alkaloidi kullanımı varsa da kullanılamaz (314).

Trimetoprim/sülfametoksazol, gebelerde kullanılmamalıdır (316). Bir emzirende kullanılacaksa, bebğin hiperbilirubinemi ve sarılık açısından izlenmesi gerekir. Yalnız bu ilaca karşı değil, öteki sülfonamidler, furosemid, tiyazid diüretikler, sülfonilürealar ve karbonik anhidraz inhibitörleri gibi başka ilaçlara karşı da hipersensitivite varsa kullanılamaz. Folik asit eksikliği, G6PD eksikliği, agranülositoz ve trombositopeni gibi hematolojik sorunlar, böbrek ve karaciğer hastalıkları, hiponatremi, hiperkalemi ve porfiri de kullanımının yasak olduğu durumlardır. Fotosensitif hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kalp hastalığı ve hipotiroidisi olanlara sakınılarak önerilmelidir.

iii. Öncesinde Hangi İncelemeler Yapılmalı?

Amerika ve Avrupa dergilerinde son yıllarda yayımlanmış kılavuzlarda akne tedavisinde oral antibiyotiklerin kullanılmasıyla ilgili olarak ön incelemeler-

den söz edilmiyor olsa da (317, 318). söz konusu ilaçlara başlamadan önce kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmasında yarar vardır. Trimetoprim/sülfametoksazol için G6PD, sodyum ve potasyum düzeyleri de ölçülmelidir

iv. Dozu Nedir?

Tetrasiklin, bölünmüş dozlarda günde 1000 mg (sekiz yaş üstü çocuklarda günde 25-50 mg/kg) verilir (317). Bir-iki haftada düzelme olunca, günde 125-500 mg'lık idame dozuna yavaşça inilir.

Doksisisiklin, ilk gün 12 saat arayla olmak üzere iki kez 100 mg (sekiz yaş üstü ve 45 kg altı çocuklarda iki kez 2 mg/kg), daha sonraki günlerde bir kez 100 mg verilir (317).

Roksitromisin, günde iki kez 150 mg verilir (319).

Trimetoprim/sülfametoksazol, günde iki kez 160/800 mg verilir (320). Daha sonra uzun süreli idame tedavisi için günde bir keze inilir.

v. Süresi Nedir?

2017 yılında yayımlanan kanıta dayalı bir derlemede, aknede antibiyotik kullanma süresinin olanaklıysa 3 ay ile kısıtlanması önerilmiştir (311). Bu öneriye gerekçe olarak antibiyotik direncindeki yükselişi dizginlemek öne sürülmüştür. Yine bir Amerika dergisinde yayımlanmış yeni bir kılavuzda sistemik antibiyotik kullanılmasının olanaklı olan en kısa süreyle kısıtlanması gerektiği vurgulanmıştır (317). Üstelik, akne için uzun süreli antibiyotik kullanılmasının bakteriyel ekolojiye ve sağlık sonuçlarına etkisini ele alan bir derlemede, uzun süreli antibiyotik kullanılmasının, seyrek de olsa üst solunum yolu enfeksiyonlarını sıklaştırdığı, kollajen vasküler hastalıklara, inflamatuvar barsak hastalığına ve kansere yol açabildiği belirtilmiştir (321).

Oysa 30 yıl önce 6 ay süreyle günde 1000 mg tetrasiklin kullanılmasının oral tedavi için minimum kür olduğu söylenmekteydi (322). Yakın geçmişte de sistemik bir antibakteriyelin etkisiz olduğunu düşünebilmek için en az 2-4 ay kullanılması gerektiği belirtilerek, 6 aylık süre önerilmekteydi (312, 323). Üstelik, 2011'de yayımlanan bir çalışmada, güncel dogmanın tersine, akne için uzun süreli antibiyotik

kullanılmasının Staphylococcus aureus kolonizasyonunu azalttığı, ancak antibiyotiklere karşı direnci arttırmadığı gösterilmiştir (324). Bu bulgular 2016'da yayımlanan bir başka çalışma ile doğrulanmıştır (325).

Bu bilgilerin ışığında görüşüm şudur: Akne tedavisinde oral antibiyotikler, en az 3 ay, en çok 6 ay kullanılmalıdır. Bununla birlikte roksitromisin için önerilen süre 4 haftadır (319).

Akne için antibiyotik kullanırken bilinmesi gereken bir sorun da gram-negatif follikülitidir. Uzun süreli tetrasiklin kullanımında perioral ve perinazal bölgelerde üniform erüptif püstüller ve seyrek nodüller ile kendini gösterir (317). Kültür ile tanısı konur. Oral isotretinoin veya antibiyograma göre seçilmiş antibiyotik ile tedavisi yapılır.

vi. Nelerle Etkileşebilir?

Tetrasiklin emilimi, antiasitler (alüminyum, bizmut, kalsiyum ve magnezyum), çinko bileşikleri, demir, kaolin-pektin, kolestipol ve simetidin ile azalır (317, 326). Kalsiyum içeren yiyecekler (özellikle süt ürünleri) de tetrasiklin emilimini azaltır. Bu nedenle tetrasiklin, aç karnına alınmalıdır. Tetrasiklin, asitretin veya isotretinoin ile birlikte kullanılırsa, psödötümör serebri riski artar. Tetrasiklin, bir takım ilaçların (atovakuon, demir, penisilinler ve oral kontraseptifler) etkisini azaltır; bir takım ilaçların (digoksin, ergo deriveleri, fenformin, halofantrin, kinin, kumarinler, meflokuin ve metoksifluran) ise etkisini veya yan etkilerini artırır.

Doksisiklin emilimi, antiasitler (alüminyum, bizmut, kalsiyum ve magnezyum) ve demir ile azalır (317, 326). Doksisiklin, süt ürünlerinden tetrasikline göre daha az etkilenir. Bu nedenle doksisiklin, tok karnına alınabilir. Alkoliklerde serum doksisiklin düzeyi düşebilir. Barbitüratlar, fenitoin ve karbamazepin gibi antiepileptikler ve rifampisin de bu düzeyi düşürebilir. Doksisiklin, asitretin veya isotretinoin ile birlikte kullanılırsa, psödötümör serebri riski artar. Doksisiklin, bir takım ilaçların (penisilinler ve oral kontraseptifler) etkisini azaltır; bir takım ilaçların (ergo deriveleri, kumarinler ve metoksifluran) ise etkisini veya yan etkilerini artırır.

Roksitromisin, sitokrom P450 3A4 izozimin güçlü inhibitörleri arasında yer alır, dolayısıyla ergotaminler ile birlikte kullanılmamalıdır (327). Yine QT aralığını uzatıcı etkisi olan ilaçlar arasında yer alır (328). dolayısıyla böyle etkisi olan öteki ilaçlar ile birlikte kullanılması sakıncalıdır. Roksitromisin, bir takım ilaçların (antikonvülzanlar, digoksin, kumarinler, siklosporin ve statinler) etkisini veya yan etkilerini artırır (329).

Trimetoprim/sülfametoksazol, bir takım ilaçların (oral kontraseptifler ve trisiklik antidepresanlar) etkisini azaltır; bir takım ilaçların (ACE inhibitörleri, dapson, digoksin, dofetilid, fenitoin, kumarinler, lityum, metotreksat, oral antidiyabetikler, pirimetamin, potasyum koruyucu diüretikler, prilokain/lidokain, prokainamid ve takrolimus) etkisini veya yan etkilerini artırır (317, 326). Bir takım ilaçlar (rifampisin ve sidofovir), trimetoprim/sülfametoksazolun etkisini azaltır; bir takım ilaçlar (dapson ve rifabutin) trimetoprim/sülfametoksazolun etkisini veya yan etkilerini artırır.

vii. Yan Etkileri Nelerdir?

Tetrasiklin, gastrointestinal sorunlar, hepatotoksisite, nefrotoksisite, hematolojik sorunlar (örneğin anemi, nötropeni ve trombositopeni), nörolojik sorunlar (örneğin psödötümör serebri), hipersensitivite reaksiyonları (örneğin anafilaksi, ürtiker, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ve makülopapüler döküntü) ve fotosensitivite yapabilir (317). Sekiz yaş altında kullanılırsa, yaşam boyu sürecek dış diskolorasyonuna neden olabilir.

Doksisiklin için tetrasiklin ile ilgili sözü edilenler geçerlidir. Ancak daha az hepatotoksiktir (330).

Roksitromisin, öteki makrolidler gibi QT aralığını uzatabilir (318). Gastrointestinal sorunlar, hepatotoksisite, nörolojik sorunlar (örneğin baş ağrısı, baş dönmesi, paresteziler ve halüsinasyonlar) ve hipersensitivite reaksiyonları da yapabilir (317).

Trimetoprim/sülfametoksazol, gastrointestinal sorunlar, hepatotoksisite, nefrotoksisite, hematolojik sorunlar (örneğin anemi, nötropeni ve trombositopeni), nörolojik sorunlar (örneğin aseptik menenjit), psikiyatrik sorunlar (örneğin depresyon ve halüsi-

nasyonlar), pnömoni ve hipersensitivite reaksiyonları (örneğin anafilaksi, ürtiker, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ve makülopapüler döküntü) yapabilir (317). Fulminan hepatik nekroz, aplastik anemi, agranülositoz, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz sonucu ölüme yol açabilir.

viii. Kullanırken Hangi İncelemeler Yapılmalı?

Yukarıda yan etkiler bölümünde görüleceği gibi, akne tedavisinde söz konusu olan oral antibiyotiklerin neredeyse hepsi, gerek hematolojik, gerek hepatik, gerekse renal yan etkiler yapma gücündedir. Bu nedenle bunları kullanırken ayda bir kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmasında yarar vardır.

XXIV. Hormonal Tedavi

Aknede hormonal tedavi, iki gruba ayrılabilir (331). Androjen sentezi inhibitörleri ve androjen reseptörü antagonistleri. Birinci grupta kombine oral kontraseptifler, ikinci grupta ise siproteron asetat, spironolakton ve flutamid yer alır. Bu başlık altında düşük doz kortikosteroidleri ele alanlar da vardır (312). Bir Amerika dergisinde yayımlanmış yeni bir kılavuzda akne tedavisinde flutamid kullanmanın, özellikle fatal hepatotoksisite riskinden dolayı, göz korkutucu olduğu belirtilmiştir (317). Yine uzun süreçteki yan etkilerinden dolayı, akne için primer tedavi olarak kortikosteroid kullanmanın yasak olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle bu derlemede yalnız kombine oral kontraseptifler, siproteron asetat ve spironolakton üzerinde durulacaktır.

i. Kimler Kullanmalı?

Hormonal tedavi, gerek erişkin gerekse adolesan kadınlarda aknenin tüm tipleri için isotretinoinin yerine geçebilecek kullanışlı bir seçenektir (312). Çoğunlukla şunların varlığında düşünülür: Hiperandrojenizm, geç (25 yaş üstü) başlangıçlı akne, çene çizgisi boyunca akne, menstrüel alevlenme gösteren akne, sebore ile birlikte olan komedonal akne ve konvansiyonel tedavilere dirençli olan akne (331). Hiperandrojenizmin başlıca klinik belirtileri, adet düzensizliği, hirsutizm ve androgenetik alopesidir.

ii. Kimler Kullanamaz?

Kombine oral kontraseptifler, birçok kardiyovasküler sorun, bir takım kanserler, hepatik disfonksiyon, gebeliğe veya önceki oral kontraseptif kullanımına bağlı kolestaz, bu ilaçlara karşı hipersensitivite, migren, tanı konmamış genital kanama, gebelik ve 35 üstü vücut kitle indeksi varlığında kullanılmamalıdır (317, 331, 332).

Konuya ilişkin kardiyovasküler sorunları açacak olursak, öncelikle oral kontraseptiflerin tromboembolizm riskini arttırdığı bilinmelidir. Bu nedenle derin ven trombozu, koroner arter hastalığı, komplikasyonlu kalp kapak hastalığı, serebrovasküler hastalık ve trombofili (örneğin protein C eksikliği, protein S eksikliği ve faktör V Leiden mutasyonu) öyküsü verenler, kombine oral kontraseptifleri kullanmamalıdır. Yalnız bu olayların öyküsünü verenlerde değil, sigara içmek, hipertansiyon ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda da bu ilaçlar sakıncalıdır. Uzun süreli immobilizasyonlu cerrahiler de sakıncalı durumlar arasında yer alır.

Konuya ilişkin kanserlere gelecek olursak, meme, endometriyum ve karaciğer karsinomları sayılabilir. Karaciğer adenomları varlığında da oral kontraseptifler sakıncalıdır.

Siproteron asetat, bu ilaca karşı hipersensitivite, hepatik disfonksiyon, renal disfonksiyon, meninjiyom öyküsü, orak hücreli anemi ve şiddetli depresyon varlığında kullanılmamalıdır (332, 333). Ayrıca etinil östradiol ile kombine bir preparat biçiminde kullanıldığında, yukarıda kombine oral kontraseptifler için sözü edilen sakıncalar da geçerlidir.

Spironolakton, renal disfonksiyon, Addison hastalığı, hiperkalemi, eşlik eden eplerenon ve triamteren kullanımı, tanı konmamış genital kanama ve gebelik varlığında kullanılmamalıdır (317, 331).

iii. Öncesinde Hangi İncelemeler Yapılmalı?

Gerek adet düzensizliği ve hirsutizm başta olmak üzere yukarıda sayılan kullanım gerekçeleri gerektirdiği için, gerekse polikistik over sendromu gibi olası bir reproduktif endokrin bozukluğun tedavi seçenekleri arasında yer aldıkları için, hormonal ilaçlara başlamadan önce, hormon ölçümleri yapmak

yerindedir. LH, FSH, serbest testosteron, DHEA-S ve 17-hidroksiprogesteron düzeyleri ölçülmelidir (312). Ek olarak over ve sürrenal bez ultrasonografisi de yararlı olacaktır. Bununla birlikte yıllarca böyle olguları izlemiş bir uzman olarak edindiğim deneyim, bana şu yolun daha doğru olduğunu söyletmektedir: Hormonal ve ultrasonografik incelemeleri bir dermatolog olarak istemek ve değerlendirmek yerine, doğrudan jinekoloji ve/veya endokrinoloji konsültasyonu istemek, daha yerindedir. Böyle bir konsültasyon isteminde düşünülen hormonal tedavinin gerekçeleri ve hormonal sorunları düşündürülen klinik belirtiler belirtilmelidir. Düşünülen hormonal tedavi seçeneği konusunda görüş istenmeli, başka bir seçeneğin daha yerinde olup olmayacağı sorulmalıdır.

Ayrıca gerek söz konusu seçeneklerde hepatik ve/veya renal disfonksiyon sakınca yarattığı için, gerekse uzun süre kullanılacak bu ilaçların kan üzerinde de yan etki yapma olasılıkları olduğu için, hormonal tedaviye başlamadan önce kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmasında yarar vardır. Kombine oral kontraseptifler için glikoz, spironolakton için ise potasyum düzeyi de ölçülmelidir

iv. Dozu Nedir?

Kombine oral kontraseptifler, östrojen ile birlikte progesteron içeren oral kontraseptiflerdir (334). Akne tedavisi için önerilen kombine oral kontraseptifler, östrojen olarak etinil östradiol içerir (335). Progesteron olarak ise desogestrel, drospirenon, gestoden, levonorgestrel, noretindron veya norgestimat içerebilir. Ayrıca yukarıda androjen reseptörü antagonisti olarak nitelenen siproteron asetat da bir progesteron olarak kombine oral kontraseptifler içinde yer alabilir. 2012 yılında basılmış olan Oral Kontrasepsiyon Kılavuzu'na göre (334). Türkiye'de satışta olan akne tedavisi için uygun kombine oral kontraseptifler, bir tablet/drajede içerdikleri etinil östradiol (μg) + progesteron (mg) dozları ile birlikte şunlardır:

Desogestrel içerenler: Desolett (30 μg + 0.15 mg), Myralon (20 μg + 0.15 mg).

Drospirenon içerenler: Yasmin (30 μg + 3 mg), Yaz (20 μg + 3 mg).

Gestoden içerenler: Ginera (30 μg + 0.075 mg).

Levonorgestrel içerenler: Microgynon (30 μg + 0.15 mg), Jerbera (30 μg + 0.15 mg), Miranova (20 μg + 0.1 mg).

Siproteron asetat içerenler: Diane 35 (35 μg + 2 mg), Gynelle (35 μg + 2 mg), Ellecnelle (35 μg + 2 mg).

Bu kombine oral kontraseptiflerin bir kutusu, 21 veya 28 tablet/draje içerir. Yirmibirlik ise 21 gün boyunca günde birer alınır, sonra 7 gün ara verilip, yeni kutuya geçilir. Yirmisekizlik ise 28 gün boyunca günde birer alınır, bitince ara vermeden, yeni kutuya geçilir.

Siproteron asetat içeren kombine oral kontraseptiflerin dışında yalnız 50 veya 100 mg siproteron asetat içeren tabletler de satışta bulunmaktadır. Siproteron asetatlı bir kombine oral kontraseptifin siklusunun ilk 10 günü boyunca günde ek 50 veya 100 mg siproteron asetat kullanmak, daha iyi bir sonuç verebilir (312).

Spironolakton, günde iki kez 25-100 mg verilir (312, 317). Kombine oral kontraseptifler ile birlikte kullanmak, yan etkilerini azaltabilir.

v. Süresi Nedir?

Akne hormonal tedaviler, altı aydan uzun süre kullanılır (312). Düzelmeyen ancak 2-4 ay sonra başlayacağı bilinmeli ve hastaya beklentinin bu olduğu vurgulanmalıdır. Bu süreyi 6 aya dek uzatanlar vardır (331). Bu konudaki görüşüm şöyledir: Akne hormonal tedavi, 3 aylık kullanımlar sonrası değerlendirilmeli, ilk değerlendirmede yanıt yoksa kesilmeli, varsa 3 ay daha uzatılmalı, daha sonraki değerlendirmelerde iyileşme sağlanmışsa veya tersine artık düzelme olmuyorsa kesilmeli, iyileşme sağlanmasa da düzelme sürüyorsa 3 ay daha uzatılmalıdır. Düzelmeye sürüyor olsa bile, 12 aydan uzun süreli kullanımlar için jinekoloji ve/veya endokrinoloji uzmanlarından görüş alınmalıdır.

vi. Nelerle Etkileşebilir?

Kombine oral kontraseptifler, bir takım ilaçların (amitriptilin, diazepam, fenitoin, imipramin, isotretinoin, selegilin, siklosporin ve teofilin) etkisini veya yan etkilerini artırır (316, 334). Bir takım ilaçlar (an-

tibakteriyellerden eritromisin, penisilinler, rifabutin, rifampisin, sefalosporinler, spiramisin, tetrasiklinler ve trimetoprim/sülfametoksazol, antifungallerden griseofulvin, antivirallerden nelfinavir, nevirapin ve ritonavir, antikonvülzanlardan fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon ve topiramet, ayrıca aprepitant, beksaroten, bosentan, modafinil ve sarı kantaron otu) kombine oral kontraseptifleri başarısızlığa uğratabilir (317, 326, 334). Bir takım ilaçlar (asetaminofen, eritromisin, flukonazol, fluvoksamin, itrakonazol, nefazadon, traneksamik asit, vit amin C ve vorikonazol), kombine oral kontraseptiflerin etkisini veya yan etkilerini arttırabilir (317, 326, 334).

Siproteron asetat, alkol ile etkileşebilir (326). Aşırı alkol tüketimi, hiperseksüalite tedavisinde siproteron asetatın antiandrojenik etkisini azaltabilir.

Spironolakton, bir takım ilaçlar (ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, drospirenon ve trimetoprim) ile birlikte kullanılırsa, hiperkalemi gelişme olasılığı artar (326). Potasyum takviyeleri ve tuz yerine geçen potasyum içeren ürünler de spironolakton kullanılırken bu açıdan sakıncalıdır. Kolestiramin ise spironolaktona bağlı hiperkloremik asidoz olasılığını arttırır. Aspirin ve indometasin ise spironolaktonun etkisini azaltır. Spironolakton, bir takım ilaçların (karbenoksolon ve mitotan) etkisini azaltır; bir takım ilaçların (lityum) ise etkisini veya yan etkilerini arttırır. Digitoksinin etkisini ise azaltabilir de arttırabilir de.

vii. Yan Etkileri Nelerdir?

Kombine oral kontraseptifler, yan etki olarak özellikle ilk üç ayda adet düzensizliği, bulantı, kilo artışı, duygudurum değişiklikleri, memelerde duyarlılık ve baş ağrısı yapar (334). En önemli yan etki konuları, kardiyovasküler ve onkolojik olanlardır. Kardiyovasküler yan etkilerin en önemlileri, venöz tromboembolizm, miyokard infarktüsü ve inmedir. Ötekileri, ödem ve hipertansiyondur (317). Büyük çalışmaların tutarsız sonuçlarından dolayı, kombine oral kontraseptifler ile meme kanseri arasındaki ilişki, şimdilik tartışmalıdır (331). Öte yandan oral kontraseptiflerin 5-7 yıl kullanılması, hepatik adenom riskini 5 kat; 9 yıl veya daha uzun kullanılması, 25 kat arttırır

(336). Kombine oral kontraseptifler, ayrıca melazma, kan folat düzeyinde düşüklük ve kolestatik sarılık da yapabilir (317).

Siproteron asetat, yan etki olarak en sık memelerde duyarlılık, baş ağrısı, bulantı, kusma ve ara kanamaları yapar (332, 335). Ara kanamaları, genellikle ikinci siklusla iyileşir. Önemli bir yan etkisi ise fatal hepatotoksisitedir.

Spironolakton, kadınlarda genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır (335). En sık adet düzensizliği ve memelerde duyarlılık/büyüme yapar. Üç ay içinde adet düzensizliği (metroraji, amenore ve ara kanamaları) düzelmezse, (311). doz günde 50-75 mg'a inilmeli, (312).bir oral kontraseptif eklenmeli veya (313).spironolaktonu 21 gün verip 7 gün ara verme biçiminde dönüşümlü uygulamaya geçilmelidir (337). En korkulan yan etkisi hiperkalemidir. Günde 100 mg'dan yüksek dozlarda, özellikle kardiyak veya renal sorunlar varsa daha olasıdır (337). Spironolakton, hipotansiyon, libido azalması ve yorgunluk da yapabilir (332, 337). Ayrıca hipersensitif (makülopapüler döküntü, Stevens-Johnson sendromu ve sin stemik lupus eritematozus), renal (böbrek yetmezliği), hematolojik (agranülositoz), nörolojik (baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik ve konfüzyon) ve gastrointestinal (iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal) yan etkileri de vardır (317, 335).

viii. Kullanırken Hangi İncelemeler Yapılmalı?

Akne vulgarisli yirmi yaş sonrası kadınlarda oral spironolaktonu konu alan bir derlemede, kan basıncı ölçümü ve serum potasyum ölçümü için “tedavi öncesi evet”, “tedavinin birinci ayı evet”, “daha sonra üç ayda bir isteğe bağlı”, “tedavinin son ayı evet” denmektedir (337). Tam kan sayımı için ise “hepsinde isteğe bağlı” yazılmıştır. Potasyumun düzenli ve sık izlenmesi gerektiğini vurgulayanlar da vardır (332).Kardiyak ve renal sorunları olanlarda potasyuma ek olarak BUN ve kreatinin ölçümü de önerilmektedir (337).İzlemeyi 15 gün sonra ve doz yükseltmelerinden sonra kan sayımı, üre ve elektrolit ölçümleri biçiminde önerenler de vardır (338). Tüm bu önerileri yalınlaştıracak olursak: Spironolakton tedavisinin ikinci haftasının sonunda, daha sonra üç

ayda bir kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve potasyum ölçümü yapılmalıdır.

Oral kontraseptif kullananlarda üç aydan sonra, ardından 6-12 ayda bir kan basıncı ölçümü ve risk faktörlerinin yeniden değerlendirilmesi önerilir (338). Yüksek doz siproteron asetat alanlarda ek olarak düzenli aralıklarla kan sayımı ve kan biyokimyası (glikoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolitler) gerekir (338).

XXV. İsoetretinoin

Oral isotretinoin, günümüzde akne tedavisinde eldeki en etkili ilaçtır (312). Bu ilaç ile %90'a varan uzun süreli remisyon oranları bildirilmektedir.

i. Kimler Kullanmalı?

Oral isotretinoin, şiddetli nodülökistik akne ile ilk basamak ilaç olarak kullanılır (312). Uzun süreli oral veya topikal tedaviye dirençli orta - dahası hafif - akne ile, şiddetli sikatris gelişimi ile birlikte olan akne, önemli psikolojik komplikasyonlar ile birlikte olan akne, yüz ve gövdeyi tutan yaygın akne de kullanılabilir. Aknenin seyrek görülen varyantları olan akne fulminans, gram-negatif follikülit ve piyoderma fasiyale de önemli endikasyonları arasındadır.

ii. Kimler Kullanamaz?

Oral isotretinoin, retinoidlere veya vitamin A'ya karşı hipersensitivite, gebelik, emzirme ve kontrol edilemeyen şiddetli hiperlipidemi varsa kullanılamaz (317, 339). Şu durumlarda ise daha düşük dozlarda kullanılmalı ve izleme daha sık yapılmalıdır: Karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, öteki hiperlipidemiler, diyabet, obezite, aşırı alkol kullanımı ve mental sağlık sorunları (339). Gece görmesinde azalma olasılığından dolayı pilotlar, isotretinoin kullanmamalıdır (339).

iii. Öncesinde Hangi İncelemeler Yapılmalı?

Oral isotretinoin kullanmaya başlamadan önce üreme çağındaki tüm kadınlara gebelik testi yapılmalı, etkili bir doğum kontrol yöntemi başlatılmalı ve teratojenite konusunda bilgi verilmelidir

(339). Tüm hastalarda duygudurum/mental sağlık durumu yazıya dökülmelidir. Kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, açlık glikoz ve lipid ölçümleri yapılmalıdır. Doğum kontrolü, tedaviden en az 4 hafta önce başlatılmalı, bittikten sonra en az 4 hafta daha sürdürülmelidir.

iv. Dozu ve Süresi Nedir?

Oral isotretinoin için konvansiyonel doz, günde 0.5-1.0 mg/kg'dır. Bu doz, bölünerek günde iki kezde verilir (312). Biyoyararlanımı en yükseğe çıkarmak üzere, özellikle biraz yağ içeren yiyecekler veya bir bardak süt ile birlikte alınmalıdır (339). Günde 1.0 mg/kg'lık doz, daha iyi sonuçlar verir. Ancak bu doz ile başlamak, akne alevlenmesi olasılığını artırır (339). Bu yüzden kimileri, günde 0.5 mg/kg'lık doz ile başlamayı, bir ay sonra hasta tolere ettikçe dozu günde 1.0 mg/kg'a doğru yükseltmeyi önerir (317).

Tedavi süresi için 15-20 haftayı önerenler olduğu gibi (317). total kümülatif doz 120-150 mg/kg oluncaya dek tedavinin sürdürülmesinin yararlı olacağını vurgulayanlar da vardır (312, 317). Bu aralığın altında iyileşme olsa da yinelemenin daha sık olacağı, bu aralığın üstünde ise ek bir yararın sağlanamayacağı belirtilmektedir. Süre konusunda bilinmesi gereken başka durumlar ise klinik düzelmenin ilk 6-8 hafta boyunca belirgin olmayabileceği ve tersine tedavi kesildikten sonra bile sürebileceğidir (339).

Tedavinin ilk iki ayı içinde akne ile alevlenme bile görülebilir (312, 339). Böyle bir alevlenme şiddetli ise, prednizon, günde 0.5-1.0 mg/kg dozda 2-3 hafta verilir, daha sonra yavaş yavaş azaltılıp kesilir. En şiddetli olgularda ve sistemik belirtiler de varsa, isotretinoin azaltılır, gerekirse kesilir. Kesilmişse, yeniden başlanırken ilk doz, günde 0.1 mg/kg olmalıdır.

Orta şiddette aknesi olanlarda düşük-doz isotretinoin (günde 0.25-0.40 mg/kg) de etkili bulunmuştur (317, 339).

v. Nelerle Etkileşebilir?

Oral isotretinoin için önemli etkileşimler, alkol, karbamazepin, metotreksat, tetrasiklinler ve vitamin A ile olur (339). Aşırı alkol ve metotreksat, isotreti-

noine bağlı hepatotokisite riskini artırır. İso-tretinoin, karbamazepinin etkisini azaltır. Tetrasiklinler ile birlikte kullanım, psödötümör serebri riskinden dolayı sakıncalıdır. Vitamin A ile birlikte kullanım, hipervitainoz ve retinoid toksisitesi açısından önerilmez. Oral isotretinoin kullanılırken, doğum kontrolü oral kontraseptifler ile yapılıyorsa, yukarıda da belirtildiği gibi, sarı kantaron otunun oral kontraseptifleri başarısızlığa uğratabileceği anımsanmalıdır. Bu arada kombine oral kontraseptiflerin güvenilirliği, isotretinoinden etkilenmez (326). Bununla birlikte isotretinoin ile kombine oral kontraseptiflerin plazma lipidleri üzerine yan etkileri birbirlerine eklenebilir.

Oral isotretinoin alan hastalar, tedavi süresince ve kesildikten sonra en az bir ay süreyle kan bağışlamamalıdır (339).

vi. Yan Etkileri Nelerdir?

Deri ve mukoza kuruluğu, oral isotretinoinin en sık yan etkisidir (339). Neredeyse tüm hastalarda görülür. Dudaklar çatlar. Burun kanamaları olur. Nemlendiriciler ile düzeltilir. Burun için vazelin ve topikal antistafilokoksik ilaçlar uygundur. Dermatolojik olarak ayrıca epidermal frajilite, yara iyileşmesinde gecikme, fasiyal eritem, fotosensitivite, piyojenik granülom, paronişi ve diffüz alopesi görülebilir.

Hiperlipidemi, hastaların %30-40'ında görülür (339). Familial hiperlipidemiler, diyabet, obezite, aşırı alkol kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı varsa daha sıktır. Doza bağlıdır. Tedavi kesildikten sonra 4-8 hafta içinde düzelir. Hiperlipidemi gelişince önce uygun diyet ve balık yağı kapsülleri önerilir, düzelmezse lipid düşürücü ilaçlar başlanır.

Psikiyatrik sorunlar olarak duygudurum değişiklikleri, depresyon ve özkiyım bildirilmiştir (339). Yeni yayımlanmış bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde akne için isotretinoin tedavisinin depresyon açısından artmış risk taşımadığı, üstelik akne tedavisinin depresif belirtileri düzeltebileceği belirtilmektedir (340). Öte yandan bir psikiyatri dergisinde yayımlanmış bir değerlendirmede, dermatoloji toplumunun “akne depresyona yol açar ve isotretinoin

ile akneyi tedavi etmek depresyon için bir tedavidir” söylemi sürdürülmekte olan bir yanlışlık olarak nitelendirilmiştir (341). İso-tretinoinin depresyona ve özkiyımaya yol açabileceğini gösteren çok sayıda kanıt sunulmuştur. Bipolar bozukluk özgeçmiş ve psikiyatrik hastalık soygeçmiş olan hastalar yüksek risklidir (339). Sonuç olarak isotretinoin tedavisine başlanmadan önce yalnız hastaya değil yakınlarına da psikiyatrik riskler açıklanmalı, yakınlarından hastanın duygudurumunu gözlemeleri ve bir değişiklik görürlerse hastayı en kısa sürede hekime getirmeleri istenmeli, kontrol muayenelerinde de hekim olarak hastanın duygudurum değişikliği olup olmadığına özellikle bakılmalıdır.

Psödötümör serebri, seyrek görülse de isotretinoinin kesilmesini gerektiren bir yan etkidir (339). Basit analjeziklere yanıt vermeyen persistan bir baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğu ile kendini gösterir.

Hepatotoksisite, karaciğer enzimleri üst sınırın iki katının üzerine çıkmışsa, ilacın kesilmesini gerektirir (339). Bu enzimlerdeki daha az yükselmeler, daha sık ölçümler ile izlenmelidir.

Oküler yan etkiler olarak konjonktivit, kuruluk, kontakt lens toleransında azalma ve gece görmesinde azalma bildirilmiştir (339).

Müskuloskeletal yan etkiler olarak kas ağrıları ve katalığı, epifizlerin erken kapanması, hiperostoz, tendon ve ligament kalsifikasyonları bildirilmiştir (339). Kas belirtileri özellikle ağır egzersiz yapanlarda görülür.

Öteki yan etkiler, kardiyovasküler (göğüs ağrısı, ödem, flaşing, çarpıntı ve tromboz), nörolojik (inme, senkop ve konvülsiyon), endokrin (adet düzensizliği, hiperglisemi ve hiperürisemi), gastrointestinal (bulantı, jiniyit, özofajit, pankreatit ve kolit), hematolojik (anemi, agranülositoz ve trombositopeni), otik (işitme kaybı) ve respiratuvar (bronkopazmlar) olarak sayılabilir (317).

vii. Kullanırken Hangi İncelemeler Yapılmalı?

Üreme çağındaki kadınlarda ayda bir gebelik testi yapılmalıdır (317, 339). Karaciğer fonksiyon testleri

ve açlık lipid ölçümleri, bir ay sonra ve normal ise daha sonra üç ayda bir yinelenmelidir. Açlık glikoz ölçümü, yalnız diyabetik ve glikoz toleransı bozuk hastalarda önerilmekte (339). Kan sayımı ise gereksiz görülmektedir(317). İsoetretinoinin olası yan etkileri arasında hiperglisemi, anemi, agranülositoz ve trombositopeni olduğu için, bu konudaki görüşüm, gerek glikoz ölçümünün gerekse kan sayımının da düzenli aralıklarla yinelenmesidir.

XXVI. Lazer Ve Işık Kaynakları İle Tedavi

Akne vulgaris tedavisinde farklı seçenekler olmakla birlikte, tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler ve direnç hastaların farklı tedavi arayışlarına girmelerine neden olmaktadır. Uzun süreli tedavide ortaya çıkan uyum zorlukları, sistemik tedavi kullanma konusundaki endişeler ve modern tedavi yöntemlerine olan ilgi nedeni ile son yıllarda lazer ve ışık kaynaklı tedavilere olan ilgi giderek artmaktadır. Akne tedavisinde kullanılan lazer ve ışık kaynaklarının en önemli avantajı hasta uyumunun iyi olması ve sistemik yan etkilerinin olmamasıdır (342).

Aktif akne tedavisinde son yıllarda çeşitli ışık kaynakları, fotodinamik tedavi ve lazer sistemleri daha sık kullanılmaya başlamıştır. Bu tedavilerden bazıları FDA ve Avrupa birliği ülkelerinde onaylanmakla birlikte ülkemizde bu tedaviler sağlık bakanlığı tarafından onaylanmamıştır ve geri ödeme kapsamında değildir.

Bu amaçla kullanılan ışık kaynakları; geniş spakt-rumlu sürekli ışımaya yapan görünür ışık kaynakları (kırmızı ve mavi ışık), fotodinamik tedavi (PDT), yoğun ışık kaynağı (IPL), lazerler, mikrodermbraz-yon ve fotopnömotik teknolojidir (343). Ultraviyole fototerapisi karsinojenik etkileri nedeni ile akne tedavisinde kullanılmamaktadır (342).

i. Etki mekanizması

Işık kaynaklı tedavilerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genelde öne sürülen mekanizmalar fotokimyasal etki (\pm fotosensitizan madde), fototermal etki veya her ikisinin kombinasyonu şeklindedir. Ayrıca Propionibacterium acnes (*P. acnes*), folliküler infundibulum ve sebace glandların hedeflemesi ile ortaya çıkan antiinflatuvar etki de

akne lezyonların iyileşmesine neden olmaktadır (344, 345, 346, 347).

Mavi ve kırmızı ışık için *P. acnes* tarafından üretilen porfirinlerin ışığı absorbe ederek etkili olduğu düşünülmektedir (348, 349). Porfirinlerin absorpsiyon spektrumu 400-700 nm arasında olup en etkili dalga boyu 410 nm civarındadır ve bu da mavi ışık spektrumuna uymaktadır. Işık ile aktive olan porfirinler serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bakterilerin ölümüne neden olurlar. Kırmızı ışığın porfirin aktivasyonu daha zayıf olmakla birlikte daha derine penetre olması avantaj sağlamaktadır.

Infrared lazerler (1320 nm, 1450 nm), radyofrekans cihazları ve fotodinamik tedavi ise sebace glandlarda termal hasar oluşturarak sebum üretimini azaltır. Fotodinamik tedavi aynı zamanda follikül obstrüksiyonunu, hiperkeratozu ve inflamasyonu da azaltır (350). IPL (400 - 1200 nm), pulse boya lazeri (585 to 595 nm) ve KTP lazerler (532 nm) *P. acnes* inhibisyonu ve/veya sebace gland hasarı yaparak etki etmektedir (351).

ii. Etkinlik

Akne vulgaris tedavisinde ışık kaynaklı yöntemlerin etkinliği konusundaki araştırmalar devam etmektedir. Ama bunların rutin tedavide önerilmeleri ile ilgili yüksek kalitede delil oluşturacak çalışmalar yoktur (352). Bunların arasında fotodinamik tedavi ve diğer ışık kaynakları ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte etkinliği ve optimal tedavi protokolü ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Örneğin en iyi fotoduyarlandırıcı, bu duyarlandırıcının uygulanması, ideal kontak zamanı, tercih edilen ışık kaynağı, dozu ve optimal tedavi aralıkları konusunda hala belirsizlikler vardır (353).

Işık kaynaklı tedaviler çok az çalışmada geleneksel tedavilerle karşılaştırılmıştır (352). Küçük randomize bir çalışmada, inflamatuvar lezyonlarda, mavi ışık %5 benzoil peroksitten daha etkili bulunmuş, iyileşme oranları arasında % 17.6 fark saptanmıştır (354).

Küçük randomize kontrollü çalışmalarda ise etkinlik açısından mavi ışık tedavisi ve klindamisin %1 solusyon arasında (354). IPL+ benzoil peroksit (BP) ile sadece BP (355).veya pulse dye lazer (PDL)+ to-

pikal BP-klindamisin ile sadece topikal BP-klindamisin arasında fark bulunmamıştır (356). Diğer küçük randomize çalışmada PDT ile inflamatuvar lezyonlarda gerileme adapalen %0.1 jel den daha az olarak bulunmuştur (357).

iii. Görünür Işık Kaynakları

Akne tedavisinde kullanılan görünür ışık kaynakları; mavi ışık, kırmızı ışık ve bunların kombinasyonlarını içermektedir (347). Düşük seviyede sürekli ışınım yapan, non-koherent mavi ve/veya kırmızı ışık yayan diode lambalar (LEDs) aknele fotokimyasal etkileri nedeni ile kullanılmaktadır.

iv. Mavi Işık

Mavi ışığın deri penetrasyonu 407-420 nm de oldukça az olmasına rağmen (<100 micron), porfirin fotoeksitasyon katsayısı çok güçlü olduğu için en etkili dalgaboyudur (358). Bu tedavide *P. acnes* tarafından üretilen coproporfirin kromofor olarak hedeflenir. Porfirinin mavi ışık ile aktive edilmesinin *P. acnes* membranında yapısal hasara neden olarak ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (349).

Mavi ışık kullanımı ile ilgili en önemli kısıtlılık penetrasyonunun az olması, doku içinde dağılmaya bağlı etki kaybı ve melanin tarafından absorpsiyonudur. Bu nedenle temel hedefi folliküler infundibulumdur. Aknele mavi ve kırmızı ışıkla yapılan çalışmalarda uygulama protokolleri farklılıklar göstermektedir (344, 359, 360, 361-363). Bunların çoğu açık etketli ve yarım yüz karşılaştırmalı ve az sayıda hasta ile yapılmış çalışmalardır ve bu çalışmaların hepsinde akne lezyonlarında iyileşme bildirilmiş olup etkinlik oranları %25-52 arasında değişmektedir. Etkinlik farklılıkları kullanılan cihazların ışınım spektrumuna ve UVA ile overlap göstermesine bağlıdır (347).

v. Kırmızı (± mavi) Işık

Kırmızı ışık daha derine sebace gland seviyesine penetre olur, hem makrofajlardan sitokin salınımını etkileyerek antiinflamatuvar etki hem de sebace glandları direkt hedefleyerek fototermal etki ortaya çıkarır (342). Kırmızı ± mavi ışığın uygulama protokolü farklılıklar göstermektedir, etkinlik oranları da uygulama protokollerine bağlı olarak %46-76

arasında değişmektedir (347). Sadece kırmızı ışık ile yapılan bir çalışma mevcuttur ve yarım yüz kontrollü çalışmada inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyon sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (362). Kırmızı ve mavi ışığı kombine eden beş açık etiketli çalışmada ise inflamatuvar lezyonlardaki iyileşmenin non inflamatuvar olanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (342). Akne tedavisinde kırmızı ve mavi ışık; bakteriyel (mavi ışık) ve antiinflamatuvar (kırmızı ışık), sinerjistik etki yaratmaktadır.

vi. Fotodinamik Tedavi (PDT)

PDT tüm ışık kaynakları arasında akne tedavisinde üzerinde en çok çalışılan ışık kaynaklı tedavi yöntemidir (363). PDT de fotoduyarlandırıcı olarak 3 topikal ajan kullanılmaktadır. En sık aminolevulinic acid (ALA), daha az oranda da methyl aminolevulinate ve indocyanine green kullanılır. Bu fotoduyarlandırıcı ajanlar deriye uygulanıp bir süre bekletilir (15 dakika-3 saat). Bu sürede fotoduyarlandırıcının pilosebace ünite tarafından absorbe edilip sebositler tarafından alınması beklenir. Sonrasında fotoduyarlandırıcıyı aktive etmek için ışık kaynağı kullanılır, bu şekilde serbest oksijen araürünleri oluşur ve sonrasında sebace glandların parçalanması ile *P. acnes* kolonizasyonu azaltılır. Bu tedavi çok ümit verici olsa da optimal fotosensitizan madde, inkubasyon süresi ve ışık kaynağının belirlenmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (363).

PDT nin aknedeki etkinliğini araştıran çalışmaların çoğu az sayıda hasta içermekte ve kontrol grubu bulunmamaktadır, kanıt değeri iyi olan çalışma sayısı oldukça azdır (352, 364). Bu çalışmalarda birbirlerinden farklı inkubasyon süreleri, total enerji dozları ve ışık kaynakları, ve tedavi seansları kullanılmıştır. Potansiyel yan etkileri azaltmak için daha kısa inkubasyon süresi ve gücü daha az olan fotoduyarlandırıcı kullanma eğilimi vardır (364). İnflamatuvar akne, komedonal akneye göre daha iyi yanıt vermektedir. PDT, mikrodermabrazyon veya ablatif raksiyonel lazer ile kombine edildiğinde aknele sikatris oluşumunu azaltabilmektedir (365). Standart akne tedavisine ek olarak, topikal retinoid+BP tedavisine yanıt vermeyen hafif aknele, oral antibakteriyel veya hormonal tedaviyi tolere edemeyen yada yanıt

vermeyen orta şiddetli aknede ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.

PDT, bazı hastalarda monoterapi olarak da kullanılabilir. Hastaların çoğu tedavi aralarında topikal veya hormonal tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Özellikle oral antibakteriyel veya hormonal tedavi alan hastalarda, tedaviye tam yanıt yoksa sistemik retinoid tedavisine geçmeden önce ara basamak olarak kullanılması önerilmektedir (364). Etkinliği Oral antibiyotiklerden daha yüksek ama sistemik retinoidlerden düşüktür (365).

PDT ile ilişkili yan etkiler; genellikle geçicidir, fotosensitizan maddenin aktivasyonu sırasında ağrı, işlem sonrasında eritem, ödem ve ekfoliasyon görülebilmektedir. Nadiren kendiliğinden gerileyen steril püstüller veya milia oluşumu gözlenebilir. Koyu deri tiplerinde postenflamatuvar hiperpigmentasyon görülebilir, sikatris oluşumu oldukça nadirdir. PDT akne tedavisinde etkilidir, hafiften ciddi inflamatuvar akneye kadar değişen spektrumda, farklı deri tiplerinde, yüz ve gövde lezyonlarında kullanılabilir ama uygulamada kesin belirlenmiş standartlar henüz yoktur.

XXVII. Lazer Tedavileri

Uzun dalga boylu infrared lazerler, epidermise zarar vermeden, dermise penetre olarak, sebace glandları hedefleyip aktif akne tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların sebace glandlarda ve kıl folliküllerinde termal koagülasyona neden olarak sebun üretimini azalttığı öne sürülmektedir (366,367). Infrared lazerler ilk olarak akne sikatris ve ince kırışıklıklar gibi fotoyaşlanma belirtilerinin tedavisinde dermal remodeling için kullanılmıştır. Akneye olan etkileri akne sikatrislerinin bu ışınlarla tedavi edilmesi sırasında farkedilmiştir (368).

Bu amaçla 1550 nm erbium glass, 1064 nm Nd:YAG, ve 1320 nm Nd:YAG lazerler kullanılmaktadır. Ayrıca Diode, pulse dye ve potassium titanyl phosphate (KTP) lazerler de akne tedavisinde kullanılmaktadır.

Diode lazerler epidermal soğutma ile birlikte kullanıldığında, suyu hedefleyerek yüzeysel dermis ve epidermisi koruyarak, derin dermiste ısı oluştururlar.

PDL için aknedeki etki mekanizmasının sebace glandların ısınması ile sebun üretiminin azalması şeklinde olduğu öne sürülse de sebun üretimini veya P acnesi etkilemez (369,370). KTP'nin akne tedavisinde önerilen etki mekanizması ise porfirin fotoaktivasyonu ile *P. acnes*'in yok edilmesidir (371).

i. Erbium Lazerler

1550 nm fraksiyonel erbium glass lazer daha çok akne sikatrislerinin tedavisi için kullanılmaktadır, ama son zamanlarda aktif akne tedavisinde de inflamatuvar ve noninflamatuvar akne lezyonlarında, %75 e varan azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (374). Uygulama dozları kullanılan cihazların özelliklerine göre değişmekte ve uygulama sıklığı 2-4 haftada bir minimum 4 uygulama şeklinde yapılmaktadır. 1550 nm erbium glass lazer ile yapılan çalışmalarda klinik yanıtın uzun süre devam ediyor olması öne çıkan özelliklerinden birisidir. Bu uzun süreli iyileşme yanıtının isotretinoide olduğu gibi, sebace gland boyutundaki azalmaya bağlı olduğu histolojik incelemelerde de gösterilmiştir (369).

Az sayıda kontrolsüz çalışmada 1540-1550 nm erbium laser ile akne lezyonlarında uzun süreli iyileşme bildirilmiş ve tedavi iyi tolere edilmiştir. Bu tedavi ile geçici püstüller lezyonlar, nazolabial bölgede ve dudak kenarlarında kuruluk gibi yan etkiler olmuştur. Tedavi sonrasında iyileşme zamanı çok uzun olmamakla birlikte birkaç gün içinde gerileyen eritem olabilir (369,374, 375). Yan etkileri az olsa da bu çalışmalarda kontrol grupları yoktur, iyileşmeyi değerlendiren metodlar objektif değildir ve çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır.

ii. Nd:YAG Lazerler

1064 nm Nd:YAG lazer dermisi hedeflediği için daha çok akne sikatrislerinin tedavisinde kullanılmakla beraber, aktif aknede de etkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, 1550 nm erbium lazere benzer şekilde, sebun üretimini ve inflamasyonu azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir. 1064 nm Nd:YAG lazer ile yapılan 2 adet geniş kapsamlı çalışmada, etkinliği inflamatuvar lezyon sayıları, sebun salgısı, inflamatuvar hücre ve sitokin salınımlarında azalma ile gösterilmiştir (357,358). Bu çalış-

malarda gösterilen etkinlik kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir. Diğerlerinde olduğu gibi uygulama dozları, sıklığı ve seans sayıları konusunda yeterli kanıt yoktur. Akne tedavisinde Nd:YAG lazer rölatif olarak güvenlidir, uygulama sonrası en sık kızarıklık, kuruluk ve hassasiyet gözlenmektedir. Tedavi sonrasında iyileşme için gereken zamanın kısa olması avantaj sağlamaktadır (374).

Fraksiyonel 1320 nm Nd:YAG lazerin aknedeki etkinliğini değerlendiren bir çalışmada 6 uygulama sonrasında inflamatuvar lezyonlarda %57 ve noninflamatuvar lezyonlarda %30 iyileşme ve sebumetre ile sebum seviyesinde belirgin azalma saptanmıştır. Tedavi edilen hastalarda 3 gün süren eritem dışında yan etki gözlenmemiştir (375). Bununla birlikte 1320 nm Nd:YAG lazer ile yapılan çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyon sayılarında hiç, hafif ve orta düzeyde iyileşme şeklinde olup iyileşme gözlenenlerde etkinlik uzun süreli devam etmemiştir. Tedavi ile orataya çıkan yan etkiler hafif olduğu için etkinliği yüksek olmasa da hastaların tedavi memnuniyetini arttıran faktörlerden birisidir.

iii. Diod Lazerler

1450 nm diode lazerin aknedeki etkinliği bazı kontrolsüz çalışmalarda gösterilmiştir, elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. Bir ay ara ile 4 uygulama sonrasında %70 lere varan iyileşme saptanmış ve bunun tedavi sonrasında da devam ettiği gözlenmiştir (376, 377). Koyu deri tiplerinde (FP IV-V) kullanıldığında, 4 haftada bir 4 kez uygulama ile tedavi sonrasında lezyon sayılarında %40 a varan azalma ve hastaların %3.8 inde geçici postenflamatuvar hiperpigmentasyon saptanmıştır (378).

Fasiyal aknede 1450 nm diode lazer ile tedavi parametrelerinin optimizasyonu için yapılan çalışmalarda, “stack pulses” ile “double-pulse” tedavi karşılaştırılmış. Stacked pulse tedavinin biraz daha fazla etkili olduğu ama geçici hiperpigmentasyon riskinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (379). Az sayıda kontrolsüz çalışmada koyu renk ciltlerde bile uzun dönem etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Bununla birlikte sebum salınımında değişiklik sap-

tanmayan bir çalışmada ise etki mekanizmasının bu olmadığı belirtilmiştir (380).

iv. Pulse Dye Lazer

585 ve 595 nm pulse-dye lazerler esas olarak vasküler lezyonların tedavisinde kullanılmakla birlikte yakın zamamnda aktif akne lezyonlarının tedavisinde de kullanılmıştır (381). Aknedeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aknedeki etkisinin sebese glandlardan sebum salgısının azaltılması şeklinde olduğu öne sürülse de PDL'nin bu etkisi yoktur, etkinliği daha çok kızarıklık üzerine olup, altta yatan nedeni etkilemediği de düşünülmektedir (366).

Bazı kontrollü çalışmalarda PDL in aktif aknedeki etkinliği değerlendirilmiş ve ümit vadeden sonuçlar elde edilmiştir. PDL, tek başına yada kimyasal peeling, infrared lazerler ile kombine olarak da kullanılmıştır. Kombine edildiğinde etkisi daha yüksek olmaktadır. Farklı dozlar kullanılarak yapılan çalışmalarda ise doz artımının iyileşme oranını etkilemediği gözlenmiştir. Bunların yanısıra bazı çalışmalarda da etkisi gösterilememiştir. Ayrıca BP-topikal klinikdamisin kombine preparatları ile birlikte uygulanması PDL'nin tedavi başarısını arttırmamıştır (366).

Aknede PDL in etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı ve çalışmalardaki hasta sayıları yeterli değildir. Ayrıca çalışmaların çoğu şimdilerde çok kullanılmayan 585 nm PDL ile yapılmış olup günümüzde artık kullanılmamaktadır. PDL aktif akne tedavisinde diğer lazerlere göre daha az etkilidir. Ama yine de diğer tedvilere dirençli ve ışık tedavisi isteyen hastalarda, eritem, ödem hiperpigmentasyon gibi yan etkilerinin az olması nedeni ile tercih edilebilir.

v. KTP Lazer

KTP lazer, 532 nm dalga boyunda yeşil ışımaya yapan lazerdir, kromoforu hemoglobün ve melanindir. Esas olarak vasküler lezyonların tedavisi için kullanılmaktadır. Aknedeki etki mekanizması porfirinlerin fotoaktivasyonu ile *P. acnes*in yıkımı şeklindedir (366).

KTP nin aknedeki etkinliği çok az çalışmada değerlendirilmiştir ve sonuçlar tutarlı değildir. Farklı lazer kaynakları ile 4 haftada bir yapılan toplam 4 seans

uygulama ile istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulunmayan çalışmalar olmakla birlikte yarım yüz karşılaştırmalı bir çalışmada, uygulama yapılan tarafta MASS skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiş olup bu etkinin geçici ve doz bağımlı olmadığı öne sürülmüştür. Uygulama sırasında ortaya çıkan yan etkiler hafif ve geçicidir, eritem, ödem, ve geçici krutlanma gözlenebilir (382).

vi. Lazer ve PDT

PDT için diodeme lambalar (LEDs), floresan lambalar, akkor ampuller, lazerler, ve yoğun ışık kaynakları (IPL) gibi farklı ışık kaynakları kullanılabilir. Mavi ve kırmızı ışık ile yapılan PDT'nin aknede etkili olduğu bildirilmekle birlikte PDL ve KTP lazer ile yapılan PDT'nin sonuçları çelişkilidir. 532 nm KTP kullanılarak yapılan ALA ile yarım yüz karşılaştırmalı bir çalışmada ALA uygulanan tarafta, uygulanmayan tarafa göre daha fazla iyileşme sağlanmıştır (%52 - %32) (383).

PDL ile yapılan PDT lerde, ALA ile PDL-PDT uygulanan hastalarda %77, sadece PDT uygulananlarda %32 ve kontrol grubunda ise %20 iyileşme sağlanmıştır. PDL-PDT uygulanan grupta tam iyileşme oranı daha yüksek bulunmuştur (384).

Sadece PDL in, PDL-PDT ile karşılaştırıldığı çalışmada ise inflamatuvar lezyonlarda PDL-PDT uygulanan alanda daha belirgin iyileşme kaydedilmiştir (385). PDL; PDT şeklinde uygulandığında daha etkili olmaktadır.

PDT nin lazerlerle birlikte kullanılması konusundaki veriler oldukça olumlu olmakla birlikte yeterli değildir. Diğer tedavilerde lazer sonrasında iyileşme için geçen zaman kısa ve yan etkiler hafif olmakla birlikte, fotosensitizan madde eklenmesi ile ağrı, sürekli ışıktan korunmayı gerektirecek fotosensitizasyon ve tedavi sonrasında artmış inflamatuvar yanıtlar gözlenebilmektedir.

vii. Lazer ve Mikropartiküller

Aktif akne tedavisinde lazer tedavisi altın kaplı, ışığı absorbe eden partiküllerle birlikte kombine edilebilmektedir. Altın kaplı slika partiküllerinin optik absorpsiyonu 800 nm aralığında maksimumdur ve bu dalga boyu epilasyon için kullanılan bir çok lazere

uyumaktadır. Bu partiküller sadece sebase ünite tarafından absorbe edilmeyip, aynı zamanda lazer ile birlikte kullanıldıklarında sebase folliküllerde selektif termal hasara neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan 2 küçük çaplı çalışmada kontrol gruplarına göre inflamatuvar lezyon sayılarında daha iyi iyileşme sonuçları elde edilmiş ve tedavi iyi tolere edilmiştir. 800 nm diode lazer ile altın kaplı mikropartikül kombinasyonu akne tedavisinde ümit vaatmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar az sayıda hasta ile yapılmakla beraber, çalışma modelleri ve kontrol grubu içermeleri açısından geçerlidir. Bu nedenle bu tedavilerin geçerliliğinin kanıtlanması için gelecekte yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (386).

viii. Fotopnömotik Teknoloji

Aknede kullanılan yeni bir tedavi yöntemidir. Hafif negatif basınç uygulaması ile birlikte geniş bant pulse ışığın (400 to 1200 nm) birlikte kullanılması temeline dayanır. Emme basıncı folliküler ositumu açarak sebumun dışarı çıkmasına ve sebase ünitenin yüzeye yaklaşmasına neden olur. Geniş bant ışığın antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkileri vardır (387, 388). Bu cihaz 2007 de FDA tarafında onaylanmıştır. Bu protokole 3 hafta ara ile 4 uygulama yapılır. Bu uygulama ile bir tedavi sonrasında lezyonlarda %50, 3 tedavi sonrasında %78 azalma olduğu bildirilmiştir.

ix. Evde Kullanılan Cihazlar

Evde kullanılan diode lambaların kullanımı günümüzde popüleritesi artan bir uygulama olmakla birlikte, etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren çalışmalar kısıtlıdır (389).

x. Sonuç

Aknede lazer ve ışık tedavileri konusundaki deliller son yıllarda giderek artmaktadır ve medikal tedavi ile birlikte kullanıldıklarında tedavinin etkinliğini de arttırmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar genellikle az sayıda hasta ve kontrol grubu yoktur ve günümüzde geçerli medikal tedaviler ile karşılaştırmalı çalışmaları yapılmamıştır. Genel olarak lazer tedavileri uygulama aralıklarının kısa olması, sistemik toksisitelerinin ve ilaç etkileşimlerinin olmaması ve hasta uyumu açısından avantajlı tedavilerdir. Ayrıca

akne tedavisinde kullanılan birçok lazer tedavisinin etkinliği aylarca ve bazen yıllar sonrasında da devam etmektedir. Teknolojideki gelişmelere paralel olarak gelecekte lazer tedavileri akne vulgaris için günlük pratiğimizin önemli bir kısmında yer alacak gibi görünmektedir ama bunların rutinde kullanımlarına kanıt oluşturacak geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

XXVII. Akne Sikatrislerinin Tedavisi

Akne vulgaris, adölesan ve genç erişkinlerde yüz, göğüs ön yüzü, üst kollar ve sırtta pilosebace ünite-leri tutan inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Toplumda en sık görülen dermatozlardan biridir. Akne vulgarisli hastalarda %95'e varan oranlarda sikatris gelişmektedir, bu hastaların %30 kadarında ise sikatris derecesi ağırdır. Genel popülasyonda akne sikatris prevalansı %1-%11 arasındadır (390-392). Akne sikatrisi, kutanöz inflamasyona yanıt olarak gelişen yara iyileşmesi sırasında kollajen biyosentezi ve mat-riks degradasyonundaki dengesizlik sonucu oluşur (392). Sikatris gelişimi, akne derecesi ve tedavisin-deki gecikme ile ilişkilidir (393). Akne sikatrisinin olumsuz etkileri sadece estetik görünüm üzerine sınırlı değildir, hastaların duygusal ve psikolojik du-rumunda sorunlara yol açarak hayatlarının tüm alanlarını etkileyebilmektedir. Depresyon, anksiyete, intihar düşüncesi, özgüven eksikliği, genel sosyal ilişki bozukluğu, düşük akademik başarı ve işsizlik ile ilişkilendirilmiştir (390, 392). Akne sikatrisi teda-visi zordur, zaman alıcıdır, yüksek maliyetlidir ve çoğu zaman tam tedavi edilememektedir. Bu neden-lerle, akne sikatrisi gelişimini önlemek ve en aza in-dirmek amacıyla akne vulgarisli hastaların erken ve etkin tedavisi; sikatris gelişmiş hastaların da iyi bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilerek ve has-tanın beklentileri göz önünde bulundurularak uygun bir sikatris tedavi planı oluşturulması önemlidir (390, 393).

Akne vulgaris lezyonlarının iyileşme sürecinde kol-lajenin abartılı üretimi veya degradasyonu iki tip si-katrisine yol açar. Hastaların %80-90'ında dermisteki kollajenin yıkımı ve kaybına bağlı deride çöküklük oluşturan atrofik sikatris; daha az sıklıkta kollajen artışına bağlı hipertrofik veya keloid sikatris gelişir (391,393).

Atrofik sikatrisler morfolojik özelliklerine (kollajen kaybını derinliği ve şekline) göre ice pick, rolling ve boxcar sikatrisler olmak üzere 3 alt gruba ayrılır (394). Genellikle bir hastada birden fazla sikatris tipi birarada görülür. Ice pick sikatrisler, atrofik sikatrislerin %60-%70'ini oluşturur. Dar, sıklıkla 2 mm'den küçük, derin dermis veya subkutan dokuda tek bir noktada birleşen keskin kenarları olan konikal depresyonlardır. Derin olmaları nedeniyle tedaviye en dirençli olan tiptir. Boxcar sikatrisler, atrofik sikatrislerin %20-%30'unu oluşturur. Daha geniş, 1,5 - 4 mm, keskin ve vertikal inen kenarları olan yuvarlak veya oval depresyonlar şeklindedir. Yüzeyleri gibi tabanları da geniş ve düzdür. Yüzeysel (<0,5 mm) ve derin (>0,5 mm) olabilirler. Yüzeysel boxcar si-katrisler, yüzeysel soyucu tedavilere daha iyi yanıt verirken derin olanlar dirençlidir. Rolling sikatrisler, atrofik sikatrislerin %15-%20'sini oluşturur. En geniş, 4-5 mm, daha yüzeysel, kenarları eğimli, yu-varlak depresif sikatrislerdir. Dermis ve subkutan arasındaki fibröz bantlara bağlı olarak deri yüze-yinde dalgalı bir görünüm oluşturur. Bu fibröz bant-lar nedeniyl e tedavileri subdermal seviyede olmalıdır (390, 393,394).

Akne sikatrislerinin derecelendirmesi için Goodman ve Baron tarafından oluşturulan 4-nokta dere-celendirme skalası kullanılmaktadır (395). Bu skala (Tablo 4)'de verilmiştir.

Hipertrofik akne sikatrisleri, artmış kollajen içeri-ğine bağlı deriden kabarık, sabit, akne lezyonu ala-nına sınırlı sikatrislerdir (392). Bu tip sikatrisler, yüz laterali, alt çene hattı, ense, göğüs ön yüzü, sırt ve omuzlarda daha çok görülür (390).Atrofik sikatris-lere oranla daha az sıklıkta görülen hipertrofik si-katrislerin tedavisinde intralezyonel triamsinolon aset onid, 5-fluorourasil, bleomisin enjeksiyonları, pulsed-dye lazer (PDL), silikon jel uygulaması, kri-yoterapi, cerrahi eksizyon, radyoterapi ve fraksiyo-nel lazer yer almaktadır (390, 392, 396).

i. Akne Sikatrisli Hastanın Değerlendirilmesi

Öncelikle hastanın o anki hastalık durumu değ-erlendirilmelidir. Aktif akne lezyonları var ise sikatris tedavisi öncesinde akne tedavi edilmelidir. Ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Hastanın daha önce aldığı veya

halen almakta olduğu tedaviler not edilmelidir. En önemlisi; sistemik isotretinoin kullanımı sorgulanmalıdır çünkü yakın zamanda isotretinoin kullanımı sikatris tedavisini ertelemeyi gerektirir (390, 394).

Daha sonra hastanın kendi düşünceleri ve tedaviden beklentileri öğrenilmelidir. Hastanın en çok rahatsız olduğu sikatrisler ve alanları, sikatrislerin hayatını nasıl ve ne derecede etkilediği sorgulanmalıdır. Hastayı en çok rahatsız eden sikatrislerin hedeflenmesi, tedavi başarısını ve hasta memnuniyetini artırmaktadır.

Hastanın özgeçmiş, kişisel ve ailesel deri hastalıkları varlığı, ailede akne sikatrisi öyküsü, hastada postinflamatuar hiperpigmentasyon öyküsü, yara iyileşmesini etkileyen ve enfeksiyon riskinde artışa yol açabilecek hastalıklar varlığı açısından değerlendirilmelidir. Hastanın ağrı eşiği, çalıştığı işin yoğunluğu, finansal durumu, tedaviden beklenti düzeyi tedavi planı oluştururken göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta değerlendirilmesinde ikinci aşama fizik muayenedir. Hastanın uygun ışık altında inspeksiyonu ve derinin palpasyonu ile aktif akne lezyonu varlığının, sikatris tiplerinin ve derecesinin tespiti yapılmalıdır. Deride herhangi bir renk değişikliği; kırmızı-mor renk, hiper- veya hipopigmentasyon araştırılmalıdır. Hastanın deri fototipi belirlenmelidir. Koyu renkli hastalarda hiperpigmentasyon varlığı, tedavi için uygulanacak işlemler sonrası hiperpigmentasyon gelişim riskini artırır. Sikatrisler hipopigmentasyon içeriyorsa tedavisi daha zor olmaktadır. Kırmızı-mor renk değişikliği sıklıkla nodüloistik akne lezyonlarının iyileşmesiyle ortaya çıkan geçici bir pigment değişikliği olup sikatrisleri olduğundan daha kötü gösterir. Geçici oldukları için sikatris tedavisi renk değişikliği solana kadar bekletilebilir veya önce vasküler lazer yapılarak daha hızlı geçmeleri sağlanabilir. Derinin palpasyonu ile sikatris altında fibrozis tespiti dolgu işlemi veya subsizyona yanıtın az olacağını, eksizyonel prosedürler ile tedavi edilebileceğini düşündürür. Derinin el ile gerilmesi sonucu kaybolan sikatrisler ise dolgu veya facial lifting işlemlerinden fayda görür (390, 396, 397, 398).

Hasta değerlendirilmesinde son olarak ; hastaya tedavi sonuçlarının tam olarak öngörülemediği, gerçekçi tedavi beklentileri, birden fazla tedavinin gerekebileceği, tedavinin zaman alacağı, maliyeti, yan etkileri konusunda bilgi verilmeli, hastanın da isteği ve tedaviden beklentisi hesaba katılarak sikatris tedavi planı oluşturulmalıdır.

Akne sikatris tedavisinde yer alan uygulamalar 4 ana grupta toplanır (397).

a. Yüzey Soyucu İşlemler

Kimyasal peeling (tüm yüz ve CROSS teknik)
Dermabrazyon

Lazer (ablatif/nonablatif/fraksiyonel fototermodoliz)

b. Lifting İşlemleri

Subsizyon

Yumuşak doku dolguları (direk sikatris altına uygulananlar veya volüm artırıcılar)

Punch elevasyon

c. Eksizyonel Teknikler

Punch eksizyon

Eliptik eksizyon

Punch greftleme

d. Diğerleri

Deri iğneleme, facelifting ve kombine teknikler

Akne sikatrisi tedavisinde algoritmik bir yaklaşım takip edilmelidir (Tablo 5). Eğer varsa; sikatris ilişkili eritemin tedavisi ile başlanmalıdır. Eritemin tedavisi önemlidir çünkü eritem akne sikatrisinin daha kötü görünmesine yol açar. Tedavi edildiğinde de, belirgin düzelme sağlanır. Eritem tedavisi sonrasında atrofik sikatrisler üzerine odaklanarak mevcut sikatris tipleri, generalize veya tekli lezyonlar şeklinde olup olmadığı belirlenir. Hastaya özel tekli veya kombine tedavi planı oluşturulur (391).

Sikatris ilişkili eritemin tedavisinde pulsed dye lazer (PDL), potasyum titanil fosfat (KTP), erbiyum-doped fraksiyonel lazer (EDL) ve intense pulsed-light (IPL) kullanılmaktadır. Eritem tedavisinde PDL altın standarttır(391,399). (2,10). PDL, selektif termoliz ile dermisteki vasküler komponentleri yok

Tablo 4. Goodman ve Baron Tarafından Oluşturulan 4-Nokta Derecelendirme Skalası

Skatris Derecesi		Skatris Özelliği
Derece 1	Maküler	Yapısal bir değişiklik olmaksızın eritematöz , hipo- veya hiperpigmente maküller
Derece 2	Hafif şiddette skatris	Hafif atrofi, makyajla veya saçla kapatılabilir
Derece 3	Orta şiddette skatris	Makyajla kapatılmayan, deri el ile gerildiğinde düzleşen skatris
Derece 4	Ağır şiddette skatris	Deri el ile gerildiğinde düzleşmeyen skatris

eder böylece eritemi klinik olarak düzeltir. Sıklıkla birden fazla sayıda seans gerektirir. PDL'nin majör kromoforu kutanöz damarlardaki oksihemoglobindir. Bir avantajı da; kollajen yeniden yapılanmasını uyarak atrofik sikatrislerde de düzleşme sağlamaktır. Yan etki olarak, purpura görülebilir. Koyu tenli hastalarda postinflamatuvar hipo- ve hiperpigmentasyon riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (391, 400).

XXIX. Lazer Tedavileri

Akne sikatrisi tedavisinde etkili ve uygulama kolaylığı olan yöntemlerdir. Oluşturdukları termal hasar yoluyla fibroblast uyarımı yaparak sikatris dokusundaki elastin ve kollajen kaybını yerine koyarlar(401). Akne sikatris tedavisinde kullanılan lazerler ablatif (geleneksel ve fraksiyonel) ve nonablatif (geleneksel ve fraksiyonel) olmak üzere 2 ana grupta incelenir (391). Ablatif lazerler epidermal hasara yol açarken nonablatif lazerler üstteki epitele zarar vermeden selektif olarak dermal tabakayı hedef alır (392). Genel olarak ablatif lazerler, nonablatiflere oranla daha etkilidir ancak işlem hasta için daha zor, iyileşme süreci daha uzun, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, işlem sonrası eritem ve yeni sikatris oluşumu gibi yan etkiler daha sık görülür (402). Nonablatif lazerler daha iyi tolere edilir, iyileşme süreci daha kısadır ancak etkisi daha azdır ve optimal yanıt için multipl seans gerektirir (391).Fraksiyonel fototermoliz, deride belirli bir derinlikte homojen bir termal hasar amacıyla mikroskobik termal yaralar oluşturmayı sağlayan yeni bir teknolojidir (403). Fraksiyonel lazerin geleneksel lazerlere üstünlüğü iyileşme süresinin daha kısa olması, daha az yan etki görülmesi ve doku rejenerasyonunda daha etkin olmasıdır (404).

i. Geleneksel Ablatif Lazerler

Kollajen kontraksiyonu, yeniden yapılanması ve deri sıkılaşması ile sikatris görünümünde belirgin düzelme sağlar. Klinik düzelme ablatif lazerler ile tek seansta sağlanırken nonablatif lazerler ile çok sayıda seans gerekir. Ancak etkinlik artışına paralel olarak yan etki olasılığı da daha fazladır. İşlem öncesinde profilaktik antiviral ve antibiyotik tedaviler uygulanması gerekmektedir. Kollajen yeniden yapılanması 12 ay sürdüğü için tedavinin etkinliğini ve yeniden tedavi uygulama ihtiyacını değerlendirmek için 18 aya kadar beklenmelidir (391, 405).

Akne sikatris tedavisinde en çok kullanılan geleneksel ablatif lazerler; 10,600 nm karbondiyoksit (CO₂) lazer ve 2,940 nm pulsed erbium:yttrium-aluminum garnet (Er:YAG) lazerdir. Bu lazerlerin hedef kromoforu derideki sudur. Bu iki lazer kıyaslandığında, CO₂ lazer ile daha hızlı yanıt alınırken iyileşme süreci daha uzun olmaktadır (391, 393, 401).

ii. Ablatif Fraksiyonel Lazerler

Geleneksel ablatif lazerler kadar etkili olup yan etkileri daha azdır. Tek seansta farkedilir klinik düzelme sağlamaktadır, ancak daha iyi sonuçlar için çok sayıda seans önerilmektedir. Yan etkileri işlem sonrası eritem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyondur. Geleneksel ablatif lazer ile benzer şekilde; agresif ve ağırlı bir işlem olduğundan tüm yüz anestezi gerektirir (406).

Fraksiyonel 10,600 nm CO₂ lazer, fraksiyonel 2,940 nm Er:YAG lazer ve fraksiyonel 2790 nm Er:yttrium skandiyum galyum garnet (Er:YSGG) lazer akne sikatris tedavisinde kullanılan fraksiyonel ablatif lazerlerdir (393, 347).

iii. Geleneksel Nonablatif Lazerler

Primer kromoforları olan suyu hedef alarak termal indüksiyon yoluyla dermiste kollajen yeniden yapılmasını amaçlar, suyun yanında hemoglobin ve melanin tarafından da bir miktar emilir. Yüzeydeki epidermisi soymadan etki gösterir. Yan etkileri ve işlem sonrası bakım ihtiyacı daha az olmakla beraber etkinliği de ablatif lazerlere oranla daha kısıtlıdır (391, 393).

1064 nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG lazer), 1320 nm Nd:YAG lazer, 1450 nm diode lazer, 755 pikosekand pulse duration lazer, 585 nm PDL, 595 nm PDL, 532 nm KTP bu amaçla kullanılan lazerlerdir (291,401).

1,064 nm Nd:YAG lazer, papiller ve retiküler dermiste kollajen yeniden yapılanmasını artırır. Dağınık olmayan ve daha derin penetrasyonu sayesinde koyu tenlilerde minimal pigment değişikliği riski nedeniyle tercih edilebilir. 1,064 nm Nd:YAG lazerin short-pulsed, long-pulsed ve Q-switch lazer şeklinde alt çeşitleri vardır (401).

iv. Fraksiyonel Nonablatif Lazerler

Geleneksel nonablatif lazerlerde olduğu gibi; majör kromoforu olan suya ek olarak hemoglobin ve melanin de değişik oranlarda emilim yapar. Ablatif lazerler deriyi uniform şekilde horizontal düzlemden etkiler, reepitelizasyon için arada intakt deri alanları bırakmaz. Fraksiyonel nonablatif lazerler ise ışığı mikroskobik kolonlar halinde yayar, böylece arada sağlam deri alanları kalır, epidermal hasar en aza indirgenir ve bu da işlem sonrası iyileşme sürecini hızlandırır. Hızlı iyileşme süreci hastanın çalışma hayatını dönüş süresini kısaltır, hasta toleransını artırır. Ancak geleneksel nonablatif lazerler gibi etkinliği daha azdır ve multipl tedavi seansı gerektirir (401, 403).

Fraksiyonel 1550 nm Er:doped ve fraksiyonel 1540 nm Er:glass lazerler fraksiyonel nonablatif lazerlerdir (401).

v. Gelişmekte Olan Lazer Teknolojileri

Pikosekand 755 nm Alexandrite lazer , daha kısa atım süresi ile daha düşük enerji akımı ve böylece

de daha az yan etki ile ilişkilendirilir. Fraksiyonel ablatif lazerlere benzer şekilde atrofik rolling sikatrislerde görünüm ve yapıyı düzeltir. Ayrıca tüm deri fototiplerinde güvenle kullanılır (407).532 nm ve/veya 1,064 nm Alexandrite pikosekand lazereler de akne sikatrisinde son yıllarda geliştirilen yeni teknolojilerdendir (391).

XXX. Radyofrekans

Radyofrekans 3-300 GHz frekansta iyonize olmayan elektromanyetik radyasyondur (393). Dermis boyunca elektrik akımı ileterek termal hasar oluşturur, sonrasında gelişen yara iyileşmesi yanıtı ile dermal kollajen yeniden yapılanması ve sikatris dokusunda yumuşama sağlar (392, 408). Önceleri unipolar veya monopolar radyofrekans uygulaması yapılmaktaydı. Bu yolla tek bir elektrot dermis derinlerine penetre olmaktadır, ağrılı ve rahatsız edici bir işlemdir. Yeni geliştirilen yöntemlerle ise daha derin dokulara, üstteki epidermise daha az hasarla enerji iletimi sağlanmaktadır. Bu yeni yöntemler tüm deri tiplerinde güvenle kullanılabilir. Mikroigneleme bipolar radyofrekans ve fraksiyonel bipolar radyofrekans özellikle ice pick ve boxcar olmak üzere akne sikatris tedavisinde iyi sonuçlar vermektedir (409, 410). 3-4 seans sonrası %25-%75 oranında iyileşme bildirilmiştir. Fibroblast aktivasyonu ve yeni kollajen yapımı için zaman gerekeceğinden, son seanstan 3 ay sonra optimal etkinlik elde edilir. Radyofrekans işlemine bağlı yan etkiler geçici ağrı ve eritem ile yüzde birkaç günde kaybolan kabuklanmadır. Radyofrekans tedavisi ile hastalarda akne sikatrisi yanında, deri yapısında, ince kırışıklık ve çizgilerde düzelme, deri sıkışması ve gözeneklerde küçülme gibi ek yararlar da gözlenmiştir (408).

XXXI. Dermabrazyon

Akne sikatrisi tedavisinde ilk kullanılan işlemlerden biridir. Manuel veya yüksek hızlı fırça, dörtgen silindir, silisyum karpit zımpara kağıdı gibi bir alet yardımıyla epiderminin tek başına veya derminin bir bölümüyle beraber kaldırılması esasına dayanır. Oluşturulan hasar yara iyileşme süreci ve yeni kollajen üretimi ile sonuçlanır. Dermabrazyon retiküler dermisi hasarlamadan papiller dermiste yeni kollajen üretimini hedefler. (391,392) ..

Dermabrazyon, akne sikatris tedavisinde lazer kadar etkilidir ancak yan etkileri daha fazladır. Ağrı, eritem, ödem, yeni sikatris oluşumu, pigment değişiklikleri ve milia formasyonu yan etkileri arasındadır. Hiperpigmentasyon riski nedeniyle işlem sonrası birkaç ay boyunca güneşten korunmalıdır (391, 393). Yakın zamanda isotretinoin kullanmış hastalarda uygun bir tedavi seçeneği değildir (392, 394). Mikrodermabrazyon, bir başlık yardımıyla ali-

minyum oksit kristallerinin deri yüzeyine püskürtülerek mikrolaserasyon oluşturulmasıdır. Yüzeysel boxcar ve rolling sikatrislerde etkilidir (393).

XXXII. Kimyasal peeling

Küçük, yüzeysel akne sikatrislerinde etkili bir işlemdir (391). Deride kontrollü bir kimyasal hasar oluşturarak deri rejenerasyonu ve yeni kollajen üretimini stimüle eder. Oluşturduğu hasarın derinliğine

Tablo 5. Akne Sikatris Tiplerine Uygun Tedavi Seçenekleri ve Etkinlikleri

Akne sikatris tipi		Tedavi seçeneği		Tedavi etkinliği	
Sikatris ilişkili eritem		*PDL *KTP *IPL		++ + +	
Atrofik Sikatris	İçe pick sikatris	Generalize	*Lazer (ablatif fraksiyonel) *Deri iğneleme +/- PRP *Radyofrekans: mikroiğneleme veya fraksiyonel bipolar	+ + +	
		Tek	*Punch eksizyon *CROSS teknik	++ ++	
	Boxcar sikatris	Generalize	* Lazer (ablatif/nonablatif) *Deri iğneleme +/- PRP *Radyofrekans: mikroiğneleme veya fraksiyonel bipolar *Yüzeysel ise: Dermabrazyon Kimyasal peeling	++ ++ ++ + ++	
		Tek	*Dolgu enjeksiyonu *Punch elevasyon *Punch eksizyon *Dar ise: CROSS teknik	+ ++ ++ ++	
	Rolling sikatris	Generalize	* Lazer (ablatif/nonablatif) *Deri iğneleme +/- PRP *Radyofrekans: mikroiğneleme veya fraksiyonel bipolar * Dermabrazyon * Kimyasal peeling	++ ++ + + +	
		Tek	*Dolgu enjeksiyonu *Subsizyon	++ ++	
	Hipertrofik Sikatris		*İntralezyonel steroid enjeksiyonu *PDL *Silikon jel uygulama *İntralezyonel sitotoksik enjeksiyonu		++ + + +

göre; çok yüzeysel (sadece stratum korneumda hasar), yüzeysel (sadece epidermal hasar), orta (epidermis ve papiller dermiste hasar) ve derin (retiküler dermisi de içeren hasar) kimyasal peeling vardır (391, 393, 411). Uygulanan kimyasal ajanın konsantrasyonu ve uygulama süresi hasarın derinliğini belirler. %30-%50 glikolik asit 1-2 dakika uygulama, Jessner solüsyonu 1-3 kat uygulama, %10 Trikloroasetik asit (TCA) tek kat uygulama ile çok yüzeysel; %50-%70 glikolik asit 2-20 dakika arası uygulama, Jessner solüsyonu 4-10 kat uygulama ve %10-%30 TCA uygulaması yüzeysel; %70 glikolik asit 3-30 dakika arası uygulama, %35-%50 TCA, Jessner solüsyonunun %35 TCA ile kombinasyonu, %70 glikolik asitin %35 TCA ile kombinasyonu orta derinlikte; fenol ise derin kimyasal peeling oluşturur (393, 396, 411). Kimyasal peeling işlemine bağlı yan etkiler uzamış eritem, enfeksiyon, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve yeni sikatris oluşumudur. Hastaların deri fototipi ve peeling derinliği arttıkça yan etki olasılığı da artar (391). Sistemik isotretinoin kullanan hastalarda peeling öncesi 6 ay beklenmelidir. Derin peeling ajanı olan fenol kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir. Fenolün sistemik emilimi kardiyo-toksisite, nefrotoksisite ve solunum depresyonuna neden olabilir (411). TCA, kimyasal peeling tedavisinde altın standart ajandır. Kullanılan konsantrasyonuna göre yüzeysel, orta ve derin peeling yapar. Protein denatürasyonu ile epidermis, papiller dermis ve üst retiküler dermiste destrüksiyon ile yüzde gözle görünür beyaz frosting oluşturur. Beyaz frosting işlem sırasında peeling derinliğinin kontrol edilmesini sağlar. TCA'nın akne sikatris tedavisinde etkisi dermal kollajen, glikozaminoglikan ve elastin miktarını artırmasıyla olur. Düzgün uygulandığında akne sikatris tedavisinde en etkili yöntemlerden biridir. Ancak koyu renkli hastalarda postinflamatuar hiperpigmentasyon açısından dikkatli olunmalıdır (411, 412).

Son yıllarda; ice pick ve derin boxcar sikatrislerde TCA'nın fokal uygulandığı yeni bir teknik geliştirilmiştir. CROSS (deri sikatrislerinin kimyasal rekonstrüksiyonu) adı verilen bu yöntem; yüksek konsantrasyonda (%50-%100) TCA'nın izole atrofik akne sikatrislerine tahta aplikatörler yardımıyla sikatris içinde beyaz frosting oluşuncaya kadar birkaç saniye uygulanması işlemidir. Bu yöntemle etkinlik fazla,

etraf doku ve adneksal yapılar korunduğu için iyileşme süreci hızlı, yan etki olasılığı düşüktür. 4 hafta aralıklarla 3 uygulama yapılması önerilmektedir. Özellikle ice pick sikatrislerde faydalı bir işlemdir (413, 414).

XXXIII. Deri İğneleme

Kollajen indüksiyonu tedavisi de denmektedir. Rolling ve yüzeysel boxcar sikatrislerde etkilidir (391, 392). Çeşitli aletler yardımıyla çok sayıda iğne ile deride delikler açarak dermiş içine doğru mikrokanallar oluşturulması esasına dayanır. Dermal travma yara iyileşmesi, büyüme faktörü salınımı ve yeni kollajen üretimi ile sonuçlanır. 6 haftadan itibaren klinik düzelme görülmekte olup kollajen yeniden yapılandırılması zaman alacağından tam etkisini değerlendirmek için 6-12 ay beklemek gerekmektedir. Epidermis intakt kaldığı için kimyasal peeling, dermabrazyon ve lazer gibi yüzeysel soyucu işlemlere oranla yan etki olasılığı düşüktür, iyileşme süreci hızlıdır. Tüm deri fototiplerinde güvenle uygulanabilir. Bir diğer avantajı da maliyeti düşük bir yöntem olmasıdır (391, 393, 397, 412). Deri iğneleme, topikal ajanların (trombositten zengin plazma gibi) emilimini artıracığından beraber uygulanmaları ile daha iyi kozmetik sonuçlar alınabilir (391).

XXXIV. Yumuşak doku dolguları

Rolling ve yüzeysel boxcar akne sikatrislerinin tedavisinde etkilidir. Dolgular 2 yolla uygulanırlar. Birincisi; tek tek sikatrislerin altına dolgu maddesinin direk enjeksiyonu şeklindedir ve işlem sonrası hemen klinik yanıt gözlenir. İkincisi; volüm artırıcı dolgu maddelerinin derinin gevşek olduğu veya derin atrofilerin olduğu bölgelere enjekte edilerek sikatris görünümünde düzelme sağlanması şeklindedir. En sık görülen yan etkiler ağrı, enfeksiyon, eritem, yumru ve şişlikler, abse oluşumudur (396, 397, 412). Dolgular geçici, yarı kalıcı ve kalıcı özellikte olabilir. Geçici dolgular, tipik olarak birkaç ay kalır, bu nedenle tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç vardır, bu da maliyeti artırır. Hiyaluronik asit geçici dolgudur. Yumuşak, elle gerildiğinde düzelen rolling sikatrislerde en etkili olmaktadır. Yarı kalıcı dolgular, 2 yıla kadar kalır, biyostimülandır, fibröz doku olu-

şumunu indüklerler. Poli-l-laktik asit ve kalsiyum hidroksilapatit yarı kalıcı, volüm artırıcı dolgulardır. Kalıcı dolgular, uzun yıllar kalabilen büyük partiküllerdir. Dezavantajı, yan etkileri de kalıcı olabileceğinden tamamen çıkarılmaları gerekebilmektedir. Silikon, ucuz ve 10-20 yıl kalan bir kalıcı dolgudur ama uygulanması tecrübe gerektirir (391). Polimetilmetasirilat , sıgır kollajeni içinde çözelti halinde hazırlanmış sentetik kalıcı bir dolgudur. Polimetilmetasirilat ve otolog fibroblast transferi son yıllarda geliştirilmiş ve etkinliğinin yüksek olduğu bildirilmiş yeni dolgu uygulamalarıdır (391).

XXXV. Subsizyon

Rolling akne sikatrislerinde en iyi sonuçların alındığı, ice pick ve boxcar sikatrislerde sınırlı etkisi olan bir yöntemdir. Bir iğnenin akne sikatrisi altına yerleştirilerek, sikatrisi alttaki dermişe bağlayan fibröz komponentleri ayırmaya yarayan bir işlemdir. Fibröz bağların serbestleşmesi ile sikatris yukarı kalkar. İşlem başarılı olursa; herhangi bir depresyon olmaksızın fizyolojik yara iyileşmesi ile beraber yeni kollajen üretimi olur. Optimal sonuçlar için multipl seanslar gerekir. Yan etkileri depresyon oluşumu, şişkinlik, yanma, kanama ve enfeksiyondur (391, 392, 415).

XXXVI. Punch teknikleri

Özellikle diğer tedavi seçeneklerinin etkisiz olduğu derin atrofik sikatrislerin tedavisinde uygulanır. Punch eksizyon, ice pick ve derin boxcar sikatrislerin tedavisinde endikedir. İce pick ve dar boxcar sikatrislerin, sikatris duvarlarını da içerecek şekilde punch biyopsi aletiyle eksize edilmesi ve yaranın sütüre edilmesi esasına dayanır. Sikatris yayılımı ve sütün izi, punch eksizyon sonrası görülebilecek sorunlardır. 3,5 mm'den daha geniş sikatrisler için eliptik eksizyon daha uygundur (391, 394, 397).Eksizyon sonrası yaranın sütüre edilmesi yerine deri grefti konulabilir ancak kozmetik sonuç çok iyi olmamaktadır (392, 394). Punch elevasyon, altında fibrozis olmayan geniş boxcar sikatrisler için uygun bir tedavi seçeneğidir. Sikatrisin iç yüzey boyutunda bir punch biyopsi aleti ile subkutan dokuya kadar sikatris eksize edilir. Daha sonra doku yukarı kaldı-

rılır, etrafındaki dokudan hafifçe yüksek olacak şekilde sütüre edilir, böylece yara iyileşmesi sırasında olan kontraksiyon ile yükseklik farkı ortadan kalkar (394, 412).

i. Akne Sikatrisi Tedavisinde Yeni Uygulamalar

Trombositten zengin plazma (PRP) ve multipotent mezenkimal kök hücreler (MSC) , yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri nedeniyle akne sikatrisi tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.Doku hasarı bölgesine ilk ulaşan hücreler trombositlerdir. Trombositlerden salınan büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinler doku onarımına aracılık eder. PRP'nin intradermal enjeksiyonları yüz gençleştirme işlemi amacıyla kullanılırken akne sikatrislerini de düzelttiği gözlenmiştir.Atrofik akne sikatrisi tedavisinde topikal PRP, deri iğneleme ile sinerjistik etki gösterir.Deri iğneleme, PRP'nin emilimini artırır, trombositler de yara iyileşmesine katkıda bulunur. Fraksiyonel ablatif CO2 lazer tedavisi sonrası gerek intradermal gerekse topikal PRP uygulaması iyileşme sürecini hızlandırmakta, akne sikatrisi görünümünde düzelme sağlamaktadır (391, 416, 417). MSC'ler umbilikal kord kanından elde edilir ve çoğaltılır. Çeşitli hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğindedirler ve yara iyileşmesini desteklerler (391).

ii. Hipertrofik Akne Sikatrisi Tedavisi

İntralezyonel tedavi: İntralezyonel steroid enjeksiyonu hipertrofik akne sikatrisi tedavisinde temel tedavi yöntemidir. Fibroblast proliferasyonunu baskılayarak ve kollajen degradasyonunu artırarak etki gösterir (392). 10-20 mgr/ml triamsinolon asetonid , 4-6 hafta aralıklarla 4 seans uygulanır (396). Hipopigmentasyon, dermal atrofi ve telenjiektazi potansiyel yan etkilerdir. İntralezyonel steroid enjeksiyonunun başarısız olduğu durumlarda intralezyonel 5-fluorourasil, bleomisin ve verapamil kullanılabilir ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu ajanlar da etkilerini fibroblast proliferasyonunu baskılayarak gösterirler. Enjeksiyon bölgesinde ülserasyon ve hiperpigmentasyon istenmeyen etkileri arasındadır (392).

Pulsed Dye Laser (PDL): Sikatris boyutu, kalınlığı, rengi, lokalizasyonu ve hastanın deri fototipine göre ayarlanan dozlarda kullanılır. İşleme bağlı purpura ve ödem olası yan etkileridir (396).

Silikon Jel Uygulaması: Kanıtlanmış etkinlikleri ve minimal yan etkileri ile hipertrofik akne sikatrisi tedavisinde uygun bir seçenektir. Akne sikatrisleri üzerine günlük olarak ince silikon jel tabakaları topikal olarak uygulanır. Basınç ve hidrasyon aracılığıyla terapötik etkisini gösterdiğine, fibroblastlar ve kollajen üretimi üzerine inhibitör etkileri olduğuna inanılmaktadır. Yan etkileri kaşıntı ve lokal deri maseasyonu ile sınırlıdır (418).

Kriyoterapi: Donma ve tromboz ile oluşturduğu fiziksel hasarın sonucu kollajen rekonstrüksiyonuyla etki gösterdiği düşünülmektedir (392).

iii. Sonuç

Akne sikatrisi, akne vulgarisin istenmeyen ancak sık görülen bir sonucudur. Hastalığın şiddeti ve tedavisinin gecikmesi sikatris gelişim riskini artırmaktadır. Hasta için hem kozmetik hem psikolojik sorun oluşturur. Farklı akne sikatrisi tiplerinde daha etkili olabilecek çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Aynı hastada sıklıkla birden fazla sikatris tipi bir arada bulunduğundan farklı tedavi kombinasyonları tercih edilmektedir. Genel olarak tedavi zor, zaman alıcı, yüksek maliyetlidir. Sikatris tipi ve hastanın beklentisi dikkate alınarak her hasta için uygun tedavi planı oluşturulması, en iyi kozmetik sonuçların alınmasını ve yüksek hasta memnuniyetini sağlayacaktır. Sikatris gelişimini önlemek veya en aza indirmek amacıyla akne vulgarisin erken ve etkin tedavisi, en iyi ve en kolay yol olarak görülmektedir.

XXXVII. Akne Kılavuzları

Akne vulgaris kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Açık-kapalı komedonların yanı sıra papül, püstül, nodül ve psödokistler gibi polimorfik lezyonlarla da seyredebilir. Oniki - 24 yaş arasındaki popülasyonda prevalansının %85 olduğu tahmin edilmektedir. Yetişkin kadınlar arasındaki prevalansının ise %12 civarında olduğu düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 50 milyon akne vulgaris hastası vardır. Hastalığın yaşam kalitesi üzerinde etkileri, psikolojik sorunlara yol açabilmesi ve deri üzerindeki kalıcı sikatrislere sebep olması nedeniyle, her yıl tedavi amaçlı milyonlarca dolar harcanmaktadır (363). Patogenezinde; pilosebase ünite üzerindeki birçok iç ve dış etkenlerin kompleks ilişkisi sonucu oluşmaktadır. Akne patogenezindeki bilgiler giderek artmakta olsa da hâlâ hastalığın etiopatogenezi tam olarak anlaşılammıştır (419). Bu basit gibi görünen ama kompleks hastalığın tedavisi ve sikatris oranını en aza indirmeye yönelik her yıl bir çok makale yayınlanmaktadır.

Bu derlemede akne tedavisi üzerine yazılan güncel kılavuzlar incelenerek, akne tedavi algoritması gözden geçirilmiştir. Kılavuzlar, belirli bir durum için uygun tedavi hakkında karar vermede; klinisyenlere yardımcı olan sistematik beyanlardır. Özellikle; bir tedavi algoritmasında, akne tipini ve hastalığın şiddetini dikkate alarak uygun tedavi seçeneklerini sunarak, doğru bir tedavi seçimi yapılmalıdır. Akne kılavuzlarının bir diğer amacı ise, uygun tedavilerin zamanında uygulanmasıyla, komplikasyonların önlenmesi, ciddi yara izi ve olumsuz psikososyal etkinin azaltılmasıdır. Ayrıca kılavuzlar hazırlanırken; sosyal güvenlik sigortalarındaki ilaç geri ödemeleri ve maliyetleri göz önüne alınmaz. Bu tür farmakoeconomik hususlar daha çok yerel kılavuzların hazırlanmasında önem taşır (420, 127). Bu yazıda kılavuzların; akne şiddetini skorlama, tedavi algoritması, tedavi önerileri açısından benzer ve farklı yönlerini vurgulamak amaçlanmıştır.

i. Akne Şiddetinin Skorlanması

Akne şiddetinin belirlenmesi tedavide en önemli basamağı teşkil etmektedir (127). Ancak standartize olarak belirlenmiş net global bir sistem yoktur. Skorlamalar genellikle nicel ölçütlerden (örneğin lezyon sayıları, büyüklüğü ve aralığı) niteliksel açıklamalara dayanmaktadır.

Amerikan Akademi grubunun yayınladığı skorlama kılavuzunda hastalık; hafif, orta ve şiddetli olarak 3 ana başlığa ayrılmıştır. Bu sınıflama lezyonların yerleşimi, hastalık şiddeti, sikatris oranı klinisyen tarafından değerlendirilir ve klinisyenin deneyimine

göre akne skorlanır. Bu kılavuzda vurgulanan bir diğer nokta ise globalize edilmiş akne skorlama sistemlerinin günlük pratikte kullanımlarının çok zor ve zaman alıcı olduğu belirtilmiştir. Kılavuzda belirtilen farklı bir ayrıntı ise, skorlama sistemlerine göre hafif olarak değerlendirilebilecek bir akne, bırakacağı sikatris oranına göre klinisyen tarafından şiddetli bir akne olarak değerlendirilebilir. Özellikle yakın gelecekte gelişecek olan dijital teknoloji ve fotoğrafik cihazlar teledermatolojiye izin vereceğidir. Bu teknolojilerin akne skorlanmasında daha nesnel olacağı düşünülmektedir (363).

Kanada ve Avrupa Dermatoloji grubunun yayınladığı kılavuz ise birçok noktada bir birbirleriyle uyum göstermektedir, bu iki kılavuz akneyi şu şekilde sınıflandırmıştır (127, 253).

- 1- Komedonal akne
- 2- Hafif-orta derecede papülopüstüler akne
- 3- Şiddetli papülopüstüler akne, orta derecede nodüler akne
- 4- Şiddetli nodüler akne, akne konglobata

Global (Küresel) akne grubunun önerdiği akne skorlama sisteminde ise diğer skorlama sistemlerine göre günlük pratikte kullanımı daha zor ve zaman alıcı olarak görülmektedir. Skorlama şu şekildedir (253).

- 0- İnflamatuvar veya non-inflamatuvar lezyonlar deride yok
- 1- Deri neredeyse temiz; nadiren non-inflamatuvar lezyonlar, birden fazla küçük inflamatuvar lezyonlar
- 2- Hafif şiddetli; 1. dereceden daha şiddetli birkaç non-inflamatuvar lezyon ve az sayıda inflamatuvar lezyon (sadece papül-püstül, nodüler lezyon olmayacak)
- 3- Orta şiddetli; 2. dereceden daha şiddetli çok sayıda non-inflamatuvar lezyon ve bazı inflamatuvar lezyonlar (1 nodüler lezyon)

4- Şiddetli; 3. dereceden daha şiddetli çok sayıda non-inflamatuvar ve inflamatuvar lezyonlar (1'den fazla nodül)

ii. Akne Tedavisine Algoritmik Yaklaşım

%50'sinin tedaviye uyum göstermediği saptanmıştır. Tedaviye bağlılık için her hastanın tedavisi bireysel olarak belirlenmelidir (127). Yayımlanan akne kılavuzları incelendiğinde gerek akne skorlaması gerekse tedavi seçiminde farklılıklar göze çarpmaktadır. Özellikle Avrupa ve Kanada kılavuzu bir birleriyle oldukça uyumludur. Ancak Amerikan kılavuzu ve Avrupa kılavuzları arasında farklılıklar mevcuttur.

Amerikan Akademi kılavuzunda birincil tedaviler ve alternatif tedavi ajanları (Tablo 6) 'de detaylı bir şekilde gösterilmiştir. Avrupa çalışma grubunun yayınladığı tedavi algoritmasında ise; yayınların kanıt düzeylerine ve uzman görüşlerine göre, tedavi tavsiye gücüne göre sınıflandırılmıştır (127). (Tablo 7)

benzer tavsiyelerin yanında, birbirleriyle uyumsuz veya farklı önerilerde göz çarpmaktadır. Tedavi ajanlarına yönelik benzerlikler ve farklılıklar tek tek ele alınmıştır.

iii. Topikal ve Sistemik Antibiyotik Kullanımı

Bütün kılavuzlarda vurgulanan en önemli noktalardan biri, akne tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik antibiyotiklere bağlı gelişen antibiyotik direncidir. Topikal antibiyotiklerin kullanımı büyük ölçüde tedavi edilen bölgelerin derisine sınırlı bir dirençle sonuçlanabilirken, oral antibiyotikler tüm vücutta komensal florada dirence yol açabilmektedir (363, 127). Topikal antibiyotiklerde en yüksek direnç oranı eritromisin ve klindamisindedir. Tetrasikline bağlı direnç daha az bildirilmiştir (127). Global akne kılavuzunda topikal ve sistemik antibiyotik direncini azaltmak için önemli önerilerde bulunulmuştur. Birinci basamak akne tedavisindeki seçeneklerin topikal retinoid ve BP olması önerilmiştir. Topikal antibiyotiklerin monoterapide seçilmesi hızlı direnç gelişimine neden olur. Eğer topikal antibiyotik reçete edilecekse mutlaka BP ve/veya topikal retinoidli kombinasyonlar tercih edilmelidir. Çünkü P.

acnes'in bütün suşlarının BP'ye duyarlıdır. Aknenin idame tedavisinde topikal antibiyotik ve/veya antibiyotik kombinasyonlarının tercih edilmemelidir (421).

Sistemik antibiyotikler için yapılan risk-yarar analizlerinde ise, direnç gelişimini azaltmak için özellikle orta-şiddetli inflamatuvar lezyonlarda tercih edilmesi diğer durumlarda mümkün olduğunca alternatif tedavilere yönelim önerilmektedir. Sistemik antibiyotik monoterapisinden mümkün olduğunca kaçınılıp tedavinin topikal BP veya retinoidle kombine edilmesi tavsiye edilmektedir (127). Sistemik antibiyotiklerin sub-antimikrobiyal dozlarda kullanımı ki bu dozlar anti-inflamatuvar özelliğe sahiptir. Bu dozlarda direnç gelişimini minimize edeceği Global akne kılavuzunda vurgulanmıştır (421).

Sistemik antibiyotiklerin yan etkilerine bütün kılavuzlarda değinilmekle birlikte Amerikan Akademi grubu bu yan etkileri detaylı bir şekilde açıklamıştır. Amerikan kılavuzu özellikle bütün tetrasiklin grubu antibiyotiklerde fotosensitivite görülebileceğini ancak doksisisiklinin minosiklininden daha fotosensitif olduğu vurgulanmıştır. Doksisisiklinin yüksek dozlarının gastrointestinal yan etkilere neden olabileceği, minoksiline bağlı ise; baş dönmesi, kulak çınlaması, dişlerde ve mukozalarda pigment birikiminin daha sık olduğu vurgulanmıştır. Trimetoprin/sulfametaksazol ise birçok kutanöz reaksiyonun en sık görüldüğü antibiyotik olarak vurgulanmış. Özellikle Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizisin HIV pozitif bireylerde daha sık olduğuna dikkat çekilmiştir (419).

Amerikan kılavuzu ve Global akne kılavuzunda belirtilen; sistemik düşük doz antibiyotik kullanımının direnç gelişimine neden olmadığı belirtilirken, Avrupa kılavuzunda bu konunun net olmadığı vurgulanmıştır. Avrupa kılavuzunda belirtilen bir çalışmada ise düşük doz doksisisiklinle periodontal enfeksiyonu tedavi edilen bir hastanın subgingival plaklarında antibiyotik direnci geliştiği vurgulanmıştır (127).

Sistemik ve topikal antibiyotik kullanımı ile ilgili tavsiyeler özetlenecek olursa; bütün kılavuzlarda bu konuyla ilgili tavsiyeler ortaktır. Gerek sistemik gerekse de topikal tedavide tek başına antibiyotiklerin kul-

lanılmaması, mutlaka başka bir ajanla kombine edilmeleri önerilmektedir. Bütün kılavuzlar ayrıca aknenin idame tedavisinde sistemik, topikal antibiyotiklerin veya antibiyotik kombinasyonların kullanılmamasını tavsiye etmiştir. Ancak kılavuzlar arasındaki en büyük farklılık, düşük doz sistemik antibiyotik kullanımına ilişkindir. Önemli iki ana kılavuz olan Amerikan ve Avrupa kılavuzundaki farklılık göze çarpmıştır. Amerikan kılavuzunda düşük doz antibiyotik kullanımının bakteriyel direnç gelişimine neden olmadığını savunmaktadır, Avrupa kılavuzu ise tam tersine direnç gelişimini gösteren çalışmaların olduğunu vurgulamıştır.

iv. Topikal ve Sistemik Retinoid Kullanımı

Topikal retinoid kullanımına bağlı sık görülen bir yan etki olan ve hastaların tedaviyi bırakmalarına neden olan irritasyonu bütün kılavuzlarda vurgulanmıştır. Global akne kılavuzu diğer kılavuzlardan farklı olarak, tedavi uyumunu artıracak önerilere geniş ölçüde yer vermiştir. Bu tavsiyeler arasında hastaya hafif dereceli bir irritasyonun tedavinin bir parçası olduğu bilgisi verilmeli ve genellikle 2 hafta içinde azalacağı belirtilmelidir. Tedaviye küçük dozlarla başlanmalı ve deriye ince bir tabaka halinde sürülmesi önerilmektedir. Topikal retinoid kullanan hastaların aşırı deri temizliğinden kaçınmaları ve komedojenik olmayan bir nemlendirici kullanmaları irritasyon riskini azaltacaktır. Özellikle ilk 2-4 hafta sürekli retinoid kullanımının irritasyona neden olması muhtemeldir. Bu dönemde önerilen kısa süreli temas yöntemidir (hasta ilk 2-4 hafta bütün yüzüne topikal retinoidi uygular ve uygulamadan 30-60 dakika sonra yüzü temizler (421).

Sistemik isotretinoin doz bilgisinde de kılavuzlar arasında belirgin farklılıklar mevcuttur. Kanada kılavuzunda doz bilgisine değinilmezken; Amerikan Akademi ve Avrupa Akademi kılavuzlarında doz bilgisine yer verilmiştir bununla birlikte bu iki kılavuzun doz önerileri de farklıdır. Amerikan grubu; şiddetli akne için 0.5-1 mg/kg/gün, orta şiddetteki akne için ise 0.3-0.5 mg/kg/gün dozunda önerilmiştir (363). Avrupa kılavuzunda ise şiddetli papülo-püstül akne ve orta şiddetteki nodüler akne için 0.3-0.5 mg/kg/gün dozunda, akne konglobata için ≥ 0.5 mg/kg/gün dozunda önerilmiştir (127). Global akne

Tablo 6. Amerikan Akademi Grubunun Akne Tedavi Algoritması

	Hafif Akne	Orta Akne	Şiddetli Akne
1. Tercih Tedavi	<p>Benzoil Peroksit (BP) veya Topikal retinoid veya Topikal kombinasyon tedaviler</p> <p>(BP+Antibiyotik veya Retinoid+antibiyotik, veya Retinoid+BP+Antibiyotik)</p>	<p>Topikal kombinasyon tedaviler</p> <p>(BP+Antibiyotik veya Retinoid+antibiyotik, veya Retinoid+BP+Antibiyotik) veya Oral Antibiyotik+ Topikal Retinoid+BP veya Oral Antibiyotik+Topikal Retinoid+BP+Topikal Antibiyotik</p>	<p>Oral Antibiyotik+Topikal Kombinasyon tedavileri</p> <p>(BP +Antibiyotik veya Retinoid+antibiyotik, veya Retinoid+BP+Antibiyotik) veya Oral İzotretinoin</p>
Alternatif Tedaviler	<p>Alternatif retinoid veya Topikal Dapson</p>	<p>Alternatif Kombinasyon Tedavisi veya Oral Antibiyotiğin değiştirilmesi veya Tedaviye Oral kontraseptif (OKS) veya spironolaktone ekle (Kadınlar için) veya Oral izotretinoin</p>	<p>Oral Antibiyotiği değiştir veya Tedaviye Oral kontraseptif (OKS) veya spironolaktone ekle (Kadınlar için) veya Oral izotretinoin</p>

kılavuzu ise; başlangıç dönemindeki akne alevlenmesini azaltmak için düşük dozlarla (0.2mg/kg/gün) tedaviye başlanmasını önerse de bazı otörler, bu akne alevlenmesinin doz bağımsız olduğunu belirtmiştir (421). Sistemik retinoid kullanımına ait önemli bilgilere Avrupa kılavuzunda yer verilirken diğer kılavuzlarda bu bilgilere rastlanmamıştır. Bu bilgiler; sistemik retinoid kullanımının kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar lazer epilasyon ve peeling tedavileri önerilmemektedir. Ayrıca 12 yaşın altına sistemik retinoid tedavisi tavsiye edilmemektedir. Retinoid takibi için bakılması gereken testler primer karaciğer enzimleri ve lipitler olması gerektiği; bu testlere tedaviden önce, tedavinin 1. ayında mutlaka bakılması gerektiği vurgulanmıştır. Testlerin normal olması durumunda her 3 ayda bir tekrar kontrolünün yeterli olacağı Avrupa kılavuzunda vurgulanmıştır (127). Global akne kılavuzunda diğer kılavuzlardan farklı olarak şiddetli akne tedavisinde kümülatif dozun birincil olarak dikkate alınmaması gerektiği ve özellikle ağır trunkal akne de daha yüksek kümülatif dozların gerektiği tavsiyeler arasında sunulmuştur (421).

v. Hormonal Tedaviler ve Oral Kontraseptif Kullanımı

Bütün kılavuzlarda hormonal tedavi ve oral kontraseptif (OKS) kullanımına değinilmiştir. Ancak Amerikan akademi ve Global akne kılavuzları bu ilaçların kullanımını çok detaylı bir şekilde ele alırken, Kanada kılavuzu ve Günlük akne kılavuzunda ise sadece tedavi algoritmaları içinde bir seçenek olarak sunulmuştur. Avrupa kılavuzunda ise OKS'lerin akne tedavisinde plaseboya göre etkili olduğu ancak bu tedavilerin tromboz gibi güvenlik unsurlarının düşülmesi gerektiği belirtilmiştir (127).

Amerika kılavuzunda hormonal testlerde detayları ile belirtilmiştir. Akne patogeneğinde androjenlerin rolünün iyi bilindiği ancak çoğu akne hastasında androjen seviyeleri normal sınırlarda olduğu vurgulanmıştır. Hormonal testler öncelikle klinik olarak hiperandrojenizm öyküsü olanlarda yapılmalıdır. Prepubertal dönemde erken başlangıçlı vücut koku, akne, aksiller-pubik kıllanma, hızlı büyüme, ileri kemik yaşı, genital olgunlaşması olan hastalarda

Tablo 7. Avrupa Akademi Grubu'nun Akne Tedavi Algoritması.

	Komedonal Akne	Hafif-Orta papülopüstüller Akne	Şiddetli papülopüstüller akne/ Orta nodüler akne	Şiddetli nodüler/ Akne Konglabata
Güçlü bir şekilde önerilenler	-	Adapalen+BP veya BP+Klindamisin	İzotretinoin	İzotretinoin
Orta düzeyde önerilenler	Topikal retinoid	Azeleik asit veya BP veya Topikal retinoid veya Topikal Klindamisin+Tretino in veya Sistemik Antibiyotik+ Adapalen	Sistemik Antibiyotik+Adapa-len veya Sistemik Antibiyotik+ Azeleik asit veya Sistemik Antibiyotik+Adapa- len+BP	Sistemik Antibiyotik+ Azeleik asit veya Sistemik Antibiyotik+Adapa- len+BP
Düşük Düzeyde önerilenler	Azeleik asit veya BP	Mavi ışık veya Oral Çinko veya Sistemik Antibiyotik+ Azeleik asit veya Sistemik Antibiyotik+Adapa- len+BP veya Sistemik antibiyotik+BP veya Topikal Eritromisin+İzotreti-noin veya Topikal eritromisin+Tretinoin	Sistemik Antibiyotik+BP	Sistemik Antibiyotik+Adapa-len veya Sistemik Antibiyotik+BP
Kadınlar için alternatif tedaviler			Hormonal Anti- androjenler+ sistemik antibiyotik+ Topikaller veya Hormonal Anti- androjenler+Topikal tedaviler (Antibiyotikler dışındaki topikaller)	Hormonal Anti- androjenler+ sistemik antibiyotik+ Topikaller (Antibiyotikler dışındaki topikaller) veya Hormonal Anti- androjenler+Topikal tedaviler (Antibiyotikler dışındaki topikaller)

hormonal testler değerlendirilmelidir. Postpubertal dönemde ise; seyrek adetler, hirsutizm, androjenik alopesi, polikistik over, infertilite, klitoromegali ve trunkal obezitede hormonal testler mutlaka istenmelidir (363, 231). Özellikle kadınlarda ve erkeklerde dirençli aknelere 21-hidroksilaz eksikliği gibi hormonal problemler de yol açabilir (363, 422).

Amerikan kılavuzu hormonal testlerin isteneceği durumlara bu şekilde detaylı olarak değinmiştir. Amerikan kılavuz ve Global akne kılavuzu 4 kuşak OKS bulunduğu, bunlardaki maddelerin ve içeriklerin farklı dozlarda olduğunu da belirtmiştir. Bu iki kılavuz FDA tarafından akne tedavisi için onaylanan OKS kombinasyonlarını da vermiştir. Bu kombi-

nasyonlar; ethinyl estradiol/ norgestimate, ethinyl estradiol/norethindrone acetate/ferrous fumarate, ethinyl estradiol/drospirenone, ve ethinyl estradiol/drospirenone/levomefolate'dir. OKS'lerdeki temel mekanizma anti-androjenik etkidir (363). Enjektabl kontrasepsiyon (medroksiprogesteron asetat) sadece ise sadece progestin içerir ve bu kontrasepsif ajanın akneyi şiddetlendirebileceği de belirtilmiştir (421).

Kılavuzlarda oral kontraseptiflerin akne üzerine etkilerinin nispeten yavaş olduğu, etkinliğin ortaya çıkması için 3 ay beklenmesi gerektiği ve bu süre içinde tedaviye topikal bir ajanın eklenmesi de önerilmiştir. Papülo-püstüller aknedeki etkinliklerinin 6. ayda oral antibiyotiklere benzer olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (424). Amerikan kılavuzunda papülo-püstüller akneye sahip kadın hastalarda, OKS tedavisi A grubu tavsiyeler arasında yer almıştır. FDA'in OKS kullanım onay yaşınının 14 ve üzerindeki kadın popülasyonu içindir. Amerikan kılavuzunda OKS kontrendikasyonları ve yan etkilerine de geniş ölçüde yer verilmiş olup, klinisyeni bu konuda bilgilendirmiştir. Diğer kılavuzlar OKS'lerin yan etkilerine detaylı bir şekilde değinilmemiştir. Tedavi algoritmalarında OKS kadın hastalar için; 1. basamak tedaviler arasında gösterilmiştir.

Aldosteron reseptör antagonisti olan spironolakton tedavisine sadece Amerikan Akademi kılavuzu değinmiştir, bu ilacın akne tedavisinde bir antiandrojen olarak FDA onayı bulunmamaktadır. Çalışmalarda sebum üretimini azaltan günlük dozları 50 mg-200 mg arasındaki gösterilmiştir (363, 425). Yapılan çalışmalarda jinekomastiye neden olmasından dolayı erkeklerde hastalarda kullanılmaması, kadınlarda ise menstruasyon düzensizliklerine sıkça neden olduğu için OKS ile kombine edilmesi önerilmiştir. Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde erken gebelik haftalarında spironolakton kullanımın erkek fetüsta feminizan değişimlere neden olması nedeniyle olası bir gebeliği engellemek için de OKS ile kombinasyonu önerilir (426).

Flutamid hormonal tedavi ajanları arasında sadece Amerikan kılavuzunda yer almaktadır. Diğer kılavuzlarda bu ajandan söz dahi edilmemiştir. Bu ilaç selektif androjen reseptör blokörü olan ve prostat

kanserinde kullanılan bir tedavidir. Akne tedavisi için FDA'in onayı yoktur. Bu ilacı OKS ile kombinasyonunun 3. ayın sonundaki başarısının %80'lerde olduğu ve spironolaktona göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (363).

vi. Steroid Kullanımı

Akne tedavisinde düşük ve yüksek doz steroid kullanımı Amerikan kılavuzunda yer alırken diğer kılavuzlarda bu tedaviye hiç değinilmemiştir. Amerikan kılavuzu steroidi düşük doz ve yüksek doz kullanım şeklinde 2 gruba ayırmıştır. Düşük doz prednizolon (günlük 5-15mg/gün) akne tek başına veya yüksek doz östrojen içeren OKS'ler ile kombinasyon şeklinde kullanılabilirliği belirtilmiştir. Bu dozlarda akne tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak uzun süreli kullanımlarına bağlı oluşacak yan etkiler nedeniyle primer akne tedavisinde kullanımları yasaklanmıştır. Yüksek doz steroid (0.5-1 mg/kg/gün) kullanımı ise akne fulminans veya isotretinoin ile indüklenen akne fulminans benzeri reaksiyonları başlatılmasında birkaç ay kullanımı tavsiye edilmektedir (363). İntralezyonel steroid tedavisi sadece Amerikan kılavuzunda tedavi ajanları arasında küçük bir noktada değinilirken diğer hiçbir kılavuzda yer almadığı görülmüştür. Amerikan kılavuzunda intralezyonel steroid doz bilgisine de yer verilmiştir. Nodüler akne ve akne keloidaliste triamsinolon asetonid dozunu 10 mg/ml dozunda önerilmektedir (363).

vii. Azeleik Asit Kullanımı

Amerikan akademi ve Global akne kılavuzunda azeleik asit önemli bir tedavi ajanı olarak gösterilmiştir. Ancak ilgi çekici olarak Kanada kılavuzunda azeleik asite hiç değinilmemiştir. Avrupa kılavuzunda ise bir tedavi alternatifi olarak sunulan azeleik asitin BP ve topikal retinoidlere göre daha iyi tolere edilebilen topikal tedavi seçeneği olduğu üzerinde durulmuştur (127). Amerikan akademi ve Global akne kılavuzunda azeleik asitin komedolitik, anti-bakteriyel ve antiinflamatuvar olduğu belirtilmiştir. Bu iki kılavuz öze llikle postinflamatuvar pigmentasyonu önlenmesinde başarılı olduğu ve gebelik kategorisinin-B olması nedeniyle gebelerde de güvenle kullanılabilir.

lecek bir ajan olduğu kılavuzun birçok noktasında vurgulanmıştır (363,421).

XXXVIII. Diğer Topikal Ajanlar

Ülkemizde bulunmayan akne tedavisinde kullanılan %5 dapson jele sadece Amerikan kılavuzunda ve Global akne kılavuzunda yer verilmiştir. Diğer kılavuzlarda tedavi algoritmalarına dahi girmemiş olduğu görülmüştür. Amerikan Akademi kılavuzunda kanıt düzeyi yüksek çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olan bir ajan olan dapsonun özellikle inflamatuar lezyonlarda başarılı olduğu saptanmıştır. Kılavuzda topikal dapson kullanımına başlamadan önce glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyine bakılması gerektiği vurgulanmıştır. Topikal dapsonun *P. acnes* üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli sayıda çalışma olmadığı vurgulanmıştır. Topikal dapsonun BP ile birlikte kullanımında oksidasyona bağlı deride turuncu-kahverengi değişikliği olabileceği, bu renk değişikliğinin fırçalama ve yıkamayla deriden çıkarılabileceği söylenmiştir (363).

Topikal salisilik asit tedavisine de Avrupa kılavuzunda ve Kanada kılavuzunda hiç değinilmediği görülmüştür. Ancak günlük akne kılavuzunda komedolitik etkisi ve tirozinaz aktivitesini azaltıcı etkisi vurgulanmıştır. Amerikan Akademi kılavuzunda günlük %0.5-%2 konsantrasyonlarını iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Günlük akne kılavuzunda ise ilaçla ilgili potansiyel bir toksisiteye dikkat çekilmiştir. Bu kılavuz özellikle %5'lik konsantrasyondaki salisilik asitin 12 haftada uzun süreli, %10'luk konsantrasyonun ise 6 haftadan uzun süreli kullanımın tavsiye edilmediği vurgulanmıştır (251).

XXXIX. Alternatif Tedaviler

Oral çinko, mavi ışık, IPL lazer ve fotodinamik tedavi çoğu akne kılavuzlarına hiç girememiştir. Avrupa kılavuzunda kanıt düzeyi düşük ve sınırlı sayıda çalışmanın yapılmış olduğu bu tedavilerden sadece söz edilmiş olup orta şiddetli papülo-püstüler akne tedavisi algoritmasına girmiş olup, düşük düzeyde önerilen tedaviler olarak söz edilmiştir. Kılavuz ayrıca bu tedavilerin doz bilgisi ve süresiyle

ilgili standartize edilmiş bir protokolün bulunmadığını da belirtmiştir (419).

XL. Diyet ve Yaşam Tarzı için Öneriler

Kanada kılavuzu dışında bütün kılavuzlarda diyet ve yaşam tarzına değinilmiştir. Avrupa kılavuzunda diyete sadece akne epidemiyolojisinde doğal yaşam tarzından uzaklaşılması ve batılı diyet tarzına geçilmesiyle akne gelişiminin kolere olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (127). Amerikan kılavuzunda ise akne yönetiminde spesifik bir diyetin olmadığına ancak glisemik indeksi yüksek gıdaların akne gelişimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu kılavuz günlük süt alımında kısıtlı olması gerektiği vurgulanmıştır. Sütün akne gelişimine neden olabileceği bilgisi verilmiştir (363). Global akne kılavuzunda beslenme tarzı ve diyetle ilgili önemli bir bilgi verilmiştir. Bu kılavuz yaşam tarzı ve insülin direncini azaltacak uygun diyetin, post-inflamatuar hiperpigmentasyon gelişimini azaltmaya olumlu katkı sağlayacağı vurgulanmıştır (421).

XLI. Gebelikte Akne Tedavisi

Gebelikte akne tedavisine dair bir tedavi algoritmasına hiçbir kılavuz yer verilmemiştir. Ancak Amerikan Akademi tarafından hazırlanan kılavuzda bütün ilaçların gebelik kategorileri verilmiştir (363). Diğer kılavuzda ise ilaçların gebelik kategorilerine hiç değinilmemiştir. Gebelik kategorisi-B olan ilaçlar; klindamisin, eritromisin, sefalekssin ve azeleik asittir. Yine bu kılavuz gebelik kategorisi-C olan ilaçları; tretinoin, adapalen, topikal dapson, spironolakton, BP, salisilik asit, TMP/SMX olarak sıralarken kinolon grubu antibiyotiklerin (tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin) D kategorisinde son olarak da tazoro-tenin X kategorisinde olduğu klinisyenlere hatırlatmıştır (363).

Sonuç olarak; kılavuzlarda birçok benzerlik ve farklılık olsa da, bütün kılavuzların temel hedeflerinin hastalara uygun zamanda uygun tedavinin başlaması ile sikatrislerin ve psiko-sosyal etkilenmenin minimale indirgenmesidir. Kılavuzların bir diğer temel hedefinin ise, tedavi uyumunu sağlamak olduğu dikkatimizi çekmiştir.

Kaynaklar

1. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. *Br J Dermatol* 2015; 172: 27–36.
2. Hay RJ, Johns NE, Williams HC ve ark. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2013; 134: 1527–1534.
3. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976; 30: 107–114.
4. Wolkenstein P, Grob JJ, Bastuji-Garin S ve ark.. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1614–1619.
5. Johnson MT, Roberts J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1–74 years. United States, 1971–1974. *Vital Health Stat* 11 1978; 212: 1–72.
6. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *BJD* 2013; 168: 474–485.
7. Doll R, Hennekens CH, Buring JE, Mayrent S, eds. *Epidemiology in Medicine*, Vol. XI–XII. Toronto, ON: Little, Brown, 1987.
8. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: S34–37.
9. Lucky AW, Biro FM, Simbart LA ve ark. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997; 130: 30–39.
10. Aktan Ş, İnanır I, Şanlı B, Uz N. Lise öğrencilerinde akne prevalansı: Epidemiyolojik bir çalışma. *TURKDERM*. 1999; 33: 37-39.
11. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D ve ark..Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145:100–104.
12. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *BMJ Case Rep* 1979; 1: 1109–1010.
13. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a communitybased study. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2136–2141.
14. Goncalves G, Amado JM, Matos ME, Massa A. The prevalence of acne among a group of Portuguese medical students. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 514–517.
15. Dunn LK, O'Neill JL, Feldman SR. Acne in adolescents: quality of life, self-esteem, mood, and psychological disorders. *Dermatol Online J* 2011; 17: 1.
16. Haider A, Mandani M, Shaw JC ve ark.. Socioeconomic status influences care of patients with acne in Ontario, Canada. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 331–335.
17. Al-Saeed WY, Al-Dawood KM, Bukhari IA, Bahnassy AA. Risk factors and co-morbidity of skin disorders among female schoolchildren in Eastern Saudi Arabia. *Invest Clin* 2007; 48: 199–212.
18. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol* 1986; 115: 386.
19. Freyre EA, Rebaza RM, Sami DA, Lozada CP. The prevalence of facial acne in Peruvian adolescents and its relation to their ethnicity. *J Adolesc Health* 1998; 22: 480–484.
20. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG ve ark.. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1054–1060.
21. Warriar AG, Kligman AM, Harper RA ve ark. A comparison of black and white skin using non-invasive methods. *J Soc Cosmet Chem* 1996; 47: 229–240.
22. Callender VD. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. *Dermatol Ther* 2004; 17: 184–195.
23. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ ve ark.. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1317–1322.
24. Friedman GD. Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris. *Acta Genet Med Gemellol* 1984; 33: 487–495.
25. Yang X-Y, Wu W-J, Yang C ve ark. Association of HSD17B3 and HSD3B1 polymorphisms with acne vulgaris in Southwestern Han Chinese. *Dermatology* 2013; 227: 202–208.
26. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu B-H. ve ark. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 2152–2160.
27. Hughes H, Brown BW, Lawlis GF, Fulton JE. Treatment of acne vulgaris by biofeedback, relaxation, and cognitive imagery. *J Psychosom Res* 1983; 27: 185–191.
28. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology* 2011; 3: 41–49.
29. Berksoy Hayta, S , Özyayın Yavuz, G , Kınıcı, M . "Akneli hastalarda akne şiddeti ve depresyon ilişkisi". *Cumhuriyet Medical Journal* 33 (2011): 430-434.
30. Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Morie T, Kubota Y. Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on the quality of life of female patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2006; 33 11: 745-752.
31. Şendur N. Akne vulgaris'in epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016; 9: 10-14.
32. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997;38: 115-123

33. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, ve ark. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121:120.
34. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, ve ark. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18: 821-832.
35. Thiboutot D M, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alpha reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis *Br J Dermatol* 1997; 136: 166-171.
36. Kurokawa I, Nakai Y, Nishimura K ve ark. Cytokeratin and filaggrin expression in nevus comedonicus. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 338-341.
37. Munro C S, Wilkie A O. Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet* 1998; 352: 704-705.
38. Logan AC. Linoleic and linolenic acids and acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 201-202.
39. Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol.*1986; 14: 221-225.
40. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalen and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol.* 1983; 109: 191-198.
41. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol* 2004; 150: 421-428.
42. Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 20-27.
43. Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, Furihata T, Chiba K. Constitutive androstane/active receptor is a target of retinoic acid receptor in humans. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 129-135.
44. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010. pii: 858176
45. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *Journal of Molecular Medicine.* 2006; 84: 75-87.
46. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc.* 2001; 34: 29-40.
47. Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, Konger RL. Involvement of PPAR γ in oxidative stress-mediated prostaglandin E2 production in SZ95 human sebaceous gland cells. *Journal of Investigative Dermatology.* 2006; 126: 42-48.
48. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, ve ark. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science* 2004; 305: 671-673
49. Brüggemann H. Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 67-72.
50. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dreno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by *Propionibacterium acnes* extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 441-447.
51. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, ve ark.. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012; 167:50-58.
52. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, ve ark.. IL-1 β drives inflammatory responses to *propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 677-685.
53. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, ve ark. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535-1541.
54. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One* 2010; 5:e12277.
55. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, ve ark. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 47-52.
56. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, ve ark. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1071-1079.
57. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, ve ark. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1120-1125.
58. Agak GW, Qin M, Nobe J, ve ark.. *Propionibacterium acnes* Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 366-373.
59. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 722-724
60. Norris JFB, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol.* 1988; 118: 651-659.
61. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. 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: 931-938.
62. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Müller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med.* 2006; 84: 75-87.

63. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD. ve ark. A new concept for acne therapy: A pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 668-670.
64. Layton AM, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 1998; 7: 191-197.
65. Kawai K, Shimura H, Minagawa M, ve ark. Expression of functional toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2002; 30: 185-194.
66. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 691-697.
67. Thiboutot D M, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type 1 5 alphareductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 166-171.
68. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, ve ark.. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 524-528.
69. James W, Berger T, Elston D, In Andrews' Disease Of The Skin. Twelfth Edition, Elsevier Philadelphia, 2016; 225: 44.
70. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, ve ark.. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994; 130: 308-314.
71. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, ve ark. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1-S37.
72. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, ve ark.. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 207-214.
73. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, ve ark. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J* 2006; 12: 1.
74. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, ve ark.. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 787-793.
75. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol* 2005; 141:333-338.
76. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 852-861.
77. Smith RN, Mann NJ, Braue A, ve ark. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 247-256.
78. Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol* 2009; 48:339-47.
79. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 124-141.
80. Lim S-K, Ha J-M, Lee Y-H, ve ark.. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case-Control Study Combined with a Randomized Controlled Trial. Shellman YG, ed. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0161162.
81. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 316-323.
82. Xu SX, Wang HL, Fan X, ve ark. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 602-605.
83. Taylor M, Gonzales M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 323-333.
84. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, ve ark. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 135-139.
85. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, ve ark. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* 2008; 159: 990-991.
86. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol* 1995; 22: 249-252.
87. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, ve ark. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1129-1135.
88. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol* 2012; 148: 131-132.
89. Gold MH, Andriessen A, Biron J, Andriessen H. Clinical Efficacy of Self-applied Blue Light Therapy for Mild-to-Moderate Facial Acne. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2009; 2: 44-50.
90. Schlessinger DI, Schlessinger J. Chloracne. In: *StatPearls . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan*
91. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, Tekin NS. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 763-767.
- Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15029.
93. Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller AS, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 8th Edition. New York, McGraw-Hill, 913-917.
94. Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea.* Springer, 2014; 213-221.
95. Zeichner JA, Joshua A. *Acneiform eruptions in dermatology a differential diagnosis.* New York, Springer, 2014; 13-17

96. Bologna J., Jorizzo J. L., & Schaffer J. V. *Dermatology*. Third Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 548-551.
97. Nast A, Dréno B, Bettoli V. ve ark. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 8: 1261-1268.
98. McCarty M. Evaluation and management of refractory acne vulgaris in adolescent and adult men. *Dermatol Clin* 2016; 34: 203-206.
99. Sun KL, Chang JM. Special types of folliculitis which should be differentiated from acne. *Dermatoendocrinol* 2017; 9: e1356519.
100. Wilkin J. Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 309-313.
101. Restrepo R, McKee PH, Calonje E. *Disease of the Hair. Pathology of the Skin with Clinical Correlations*'da. Ed. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Philadelphia, Elsevier, 1061-1126.
102. Mak HK. Differential diagnosis of acneiform eruptions. *Medical Session* 2002; 7: 1-3.
103. Ayers K, Sweeney SM, Wiss K. Pityrosporum folliculitis: Diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 64-67.
104. Böni R, Nehrthoff B. Treatment of Gram-negative folliculitis in patients with acne. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 273-276.
105. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 19-28.
106. Del Rosso JQ, Silverberg N, Zeichner JA. When acne is not acne. *Dermatol Clin* 2016; 34: 225-228.
107. Lambert WC, Bagley MP, Khan Y, Schwartz RA. Pustular acneiform secondary syphilis. *Cutis* 1986; 37: 69-70.
108. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol* 2014; 20: 24-34.
109. Gambichler T, Boms S, Freitag M. Contact dermatitis and other skin conditions in instrumental musicians. *BMC Dermatology* 2004; 4: 2-12.
110. Acar MA, Günaştı S, Aksungur VL. Akne ve benzeri hastalıklar. *Dermatoloji*'de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 1189-1217.
111. Mehrany K, Kist JM, Weenig RH, Witman PM. Acne fulminans. *Int J Dermatol* 2005; 44: 132-133.
112. Du-Thanh A, Frouin E, Durand L, Costes V, Dereure O. Unusual facial "acne": a quiz. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 414-415.
113. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P. Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. *Arch Dermatol* 2012; 148: 824-831.
114. Vieira ML, Marques ERM, Leda YLA, Noriega LF, Bet DL, Pereira GAAM. Chronic cutaneous lupus erythematosus presenting as atypical acneiform and comedonal plaque: case report and literature review. *Lupus* 2018; 27: 853-857.
115. Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol* 2017; 35: 138-146.
116. Akhavan A, Bershady S. Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 473-492.
117. Lee DJ, Van Dyke GS, Kim J. Update on pathogenesis and treatment of acne. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 405-410.
118. Tom WL, Friedlander SF. Acne through the ages: case-based observations through childhood and adolescence. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 639-651.
119. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 163-168.
120. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 274-279.
121. Amado JM, Matos ME, Abreu AM, ve ark. The prevalence of acne in the north of Portugal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1287-1295.
122. Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1998; 139: 840-845.
123. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Goldsmith L, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. 8. baskı. New York, McGraw-Hill Medical, 2012; 897-917.
124. Goulden V. Guidelines for the Management of Acne Vulgaris in Adolescents. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 301-313.
125. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 541-545.
126. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011; 183: E430-435.
127. Nast A, Rosumeck S, Erdmann R, Alsharif U, Dressler C, Werner RN. Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(8): e1-28.
128. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, ve ark. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1-50.
129. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012; 379: 361-372.
130. Kistowska M, Meier B, Proust T, ve ark. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 110-118.

- 131.Lee SE, Kim JM, Jeong SK, ve ark. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 745-756.
- 132.Harder J, Tsuruta D, Murakami M, Kurokawa I. What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris? *Exp Dermatol* 2013; 22: 386-391.
- 133.Güngör E. Akne ve depresyon. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007; 12: 39-44.
- 134.Zaenglein AL, Thiboutot DM. Akne vulgaris. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3.baskı. London, Elsevier 2012: 545-559.
- 135.Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004; 3: 220-229.
- 136.Güngör E. Akne. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 138-149.
- 137.Duman D. Aknede topikal tedavi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007; 12: 28-32.
- 138.Metin A, Çalka Ö. Aknenin güncel topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(48): 41-50.
- 139.Goh CL, Abad-Casintahan F, Aw DC, ve ark. South-East Asia study alliance guidelines on the management of acne vulgaris in South-East Asian patients. *J Dermatol* 2015; 42: 945-953.
- 140.Liao DC. Management of acne. *J Fam Pract* 2003; 52: 43-51.
- 141.Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000; 9: 179-187.
- 142.Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, ve ark. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 945-973.
- 143.Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Akne vulgaris and acneiform eruptions. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7.baskı. New York, McGraw Hill, 2008: 690-703.
- 144.Taşlı ML. Retinoidler. *Dermatoloji'de Tedavi*. Ed.Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, ve ark. 1.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2010: 962-968.
- 145.Gelmetti C. Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2008; 21: 18-95.
- 146.Lesher J, Woody CM. Antimicrobial drugs. *Dermatology*. Ed.Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Edinburg, Mosby, 2003: 2007-2031.
- 147.Krautheim A, Gollnick HP. Akne: topikal tedavi. *Clin Dermatol* 2004; 22: 398-407.
- 148.Kosmadaki M, Katsambas A. Topikal tedaviler için akne. *Clin Dermatol* 2017; 35: 173-178.
- 149.Bilen H, Akdeniz N, Karadağ AS. Aknede topikal tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016; 9: 53-56.
- 150.Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2555-2562.
- 151.Yentzer BA, Alikhan A, Teuschler H, ve ark. An exploratory study of adherence to topical benzoyl peroxide in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 879-880.
- 152.Ellis CN, Leyden J, Katz HI, ve ark. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxid/clindamycin topical gel in acne vulgaris. *Cutis* 2001; 67: 13-20.
- 153.Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S200-210.
- 154.Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, ve ark. 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: 590-595.
- 155.Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, ve ark. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 792-800.
- 156.Xu JH, Lu QJ, Huang JH, ve ark. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% once-daily gel versus clindamycin 1% twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1176-1182.
- 157.Zhou R, Jiang X. Effects of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in treatment or maintenance therapy of moderate or severe acne vulgaris: a metaanalysis. *Ann Dermatol* 2014; 26: 43-52.
- 158.Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, ve ark. Adapalene-BPO Study Group. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 791-799.
- 159.Feldman SR, Tan J, Poulin Y, Dirschka T, Kerrouche N, Manna V. The efficacy of adapalene-benzoyl peroxide combination increases with number of acne lesions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1085-1091.
- 160.James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14: 649-659.
- 161.Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1986; 172: 263-267.
- 162.Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986; 25: 664-667.
- 163.Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 479-488.

164. Pedace FJ, Stoughton R. Topical retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 84: 465-469.
165. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, ve ark. Comparative efficacy and safety of two 0.0025% tretinoin gels: results from a multicenter double blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 17-23.
166. Akay BN, Brasie R. Akne vulgariste topikal retinoidler ve türevleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 2: 7-13.
167. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, ve ark. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 117-121.
168. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zoubulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne-an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 1023-1031.
169. Tschan T, Steffen H, Supersaxo A. Sebaceous gland deposition of isotretinoin after topical application: an in vitro study using human facial skin. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 126-134.
170. Cunliffe WJ, Poncet P, Loesche C, ve ark. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a metaanalysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998; 139: 48-56.
171. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, ve ark. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris with alternate day applications of tazarotene 0.1% gel and once daily applications of adapalene 0.1% gel. *Cutis* 2001; 67: 10-16.
172. Gregoriou S, Kritsotaki E, Katoulis A, Rigopoulos D. Use of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 165-170.
173. Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: fascinating up and coming scenario. *J Dermatol* 2003; 30: 355-380.
174. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: Lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005; 153: 395-403.
175. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology* 1998; 196: 130-134.
176. Tan HH. Topical antibacterial treatments for acne vulgaris: Comparative review and guide to selection. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 79-84.
177. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64: 2389-2397.
178. Kılınc Karaarslan I, Özdemir F. Akne tedavisinde topikal antibiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 2: 18-21.
179. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 260-265.
180. Schlessinger J, Menter A, Gold M, ve ark. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 607-615.
181. Handojo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1979; 18: 489-496.
182. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. 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: 107-113.
183. 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: 331-336.
184. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziała B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 143: 498-505.
185. 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.
186. Tschen EH, Katz HI, Jones TM, ve ark. 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: 165-169.
187. Pariser DM, Rich P, Cook-Bolden FE, Korotzer A. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 3.75% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 1083-1089.
188. Leccia MT, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Corvec S, Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1485-1492.
189. Savage LJ, Layton AM. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3: 563-580.
190. Decker A, Graber EM. Over-the-counter acne treatments: A review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 32-40.
191. Eady EA, Cove JH, Holland KT, ve ark. Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated acne patients. *Br J Dermatol* 1990; 122: 233-244.

192. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl* 1984; 43: 71-75.
193. Stoughton RB, Cornell RC, Gange RW, ve ark. Double-blind comparison of topical 1 percent clindamycin phosphate (Cleocin T) and oral tetracycline 500 mg/day in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1980; 26: 424-425, 429.
194. Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116: 387-391.
195. Warner GT, Plosker GL. Clindamycin/benzoyl peroxide gel a review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 349-360.
196. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, ve ark. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 482-485.
197. Adışen E, Kaymak Y, Gurer MA, Durukan E. Topical tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 953-955.
198. Jung JY, Kwon HH, Yeom KB, Yoon MY, Suh DH. Clinical and histological evaluation of 1% nadifloxacin cream in the treatment of acne vulgaris in Korean patients. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 350-357.
199. Shah BJ, Sumathy TK, Dhurat RS, ve ark. Efficacy and tolerability of topical fixed combination of nadifloxacin 1% and adapalene 0.1% in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Indian patients: a multicenter, open-labelled, prospective study. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 385-389.
200. Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, Furukawa F, Noguchi N, Ito T; Acne Study Group. Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2013; 40: 620-625.
201. Kobayashi M, Nakagawa T, Fukamachi K, Nakamura M, Tokura Y. Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: a randomized study. *J Dermatol* 2011; 38: 1163-1166.
202. Doğan B, Bektöre B, Karabacak E, Özyurt M. İstanbul'da akne lezyonlarından izole edilen Gram-pozitif bakterilerin antibiyotiklere direnç durumu. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2017; 51: 32-36.
203. Bojar RA, Holland KT, Cunliffe WJ. The in-vitro antimicrobial effects of azelaic acid upon *Propionibacterium acnes* strain P37. *J Antimicrobial Chemother* 1991; 28: 843-853.
204. Bonner MW, Benson PM, James WD. Topical antibiotics. *Fitzpatrick's Dermatology of General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. 7.baskı. New York, McGraw-Hill, 2008; 2113-2116.
205. Leshner J, McConnell RC. Antimicrobial Drugs. In: JL Bolognia, JL Jorizzo, JV Schaffer, eds. *Dermatology*. 3.baskı. London, Elsevier, 2012: 2105-2129.
206. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 31-34.
207. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 35-39.
208. Briganti S, Flori E, Mastrofrancesco A, ve ark. Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photo-irradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPARgamma. *Exp Dermatol* 2013; 22: 41-47.
209. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, ve ark. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. *Exp Dermatol* 2010; 19: 813-820.
210. Coda AB, Hata T, Miller J, ve ark. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 570-577.
211. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S47-50.
212. Pazoki-Toroudi H, Nilforoushzadeh MA, Ajami M, ve ark. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2011; 30: 286-291.
213. Lebrun CM. Rosac cream with sunscreens (sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5%). *Skinmed* 2004; 3: 92.
214. Tarimci N, Sener S, Kilinc T. Topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22: 301.
215. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, ve ark. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 439.e1-10.
216. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, ve ark. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 981-987.
217. Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2012; 25: 6-11.
218. Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett* 2012; 17: 1-3.
219. Del Rosso JQ, Kircik L, Gallagher CJ. Comparative efficacy and tolerability of dapsone 5% gel in adult versus adolescent females with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8: 31-37.
220. Lynde CW, Andriessen A. Cohort study on the treatment with dapsone 5% gel of mild to moderate inflammatory acne of the face in women. *Skinmed* 2014; 12: 15-21.
221. Faghihi G, Rakhshanpour M, Abtahi-Naeini B, Nilforoushzadeh MA. The efficacy of 5% dapsone gel plus oral isotretinoin versus oral isotretinoin alone in acne vulgaris: A randomized double-blind study. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 177.

222. Tanghetti E, Harper JC, Oefelein MG. The efficacy and tolerability of dapson 5% gel in female vs male patients with facial acne vulgaris: gender as a clinically relevant outcome variable. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 1417-1421.
223. Swartzentruber GS, Yanta JH, Pizon AF. Methemoglobinemia as a complication of topical dapson. *N Engl J Med* 2015; 372: 491-492.
224. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, ve ark. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651-663.
225. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 170-176.
226. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle. *Cutis* 1981; 28: 556-558, 561.
227. Shalita AR. Comparison of a salicylic acid cleanser and a benzoyl peroxide wash in the treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 1989; 11: 264-267.
228. Garner SE. Acne Vulgaris. Evidence-based Dermatology. Ed. Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B. London, BMJ Publishing Group, 2003: 87-115.
229. Simpson RC, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 840-844.
230. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, ve ark. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 7-14.
231. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, ve ark. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131: S163-186.
232. Dos SK, Barbhuiya JN, Jana S, ve ark. Comparative evaluation of clindamycin phosphate 1% and clindamycin phosphate 1% with nicotinamide gel 4% in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69: 8-9.
233. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, ve ark. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995; 34: 434-437.
234. Khodaieani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2013; 52: 999-1004.
235. Morganti P, Berardesca E, Guarneri B, ve ark. Topical clindamycin 1% vs. linoleic acid-rich phosphatidylcholine and nicotinamide 4% in the treatment of acne: a multicentre randomized trial. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33: 467-476.
236. Hurley HJ, Shelley WB. Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. *Cutis* 1978; 22: 696-703.
237. Hjorth N, Storm D, Dela K. Topical anhydrous aluminum chloride formulation in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study. *Cutis* 1985; 35: 499-500.
238. Gupta AK, Nicol K. The use of sulfur in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 427-431.
239. Del Rosso JQ. The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: 26-29.
240. Breneman DL, Ariano MC. Successful treatment of acne vulgaris in women with a new topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *Int J Dermatol* 1993; 32(5): 365-367.
241. Elstein W. Topical deodorized polysulfides. Broadscope acne therapy. *Cutis* 1981; 28: 468-472.
242. Knutson DD, Swinyer LJ, Smoot WH. Meclocycline sulfosalicylate. Topical antibiotic agent for the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1981; 27: 203-204.
243. McHugh RC, Rice A, Sangha ND, ve ark. A topical azithromycin preparation for the treatment of acne vulgaris and rosacea. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 295-302.
244. Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, Zalupca L, Moro L, Celasco G. Cortexolone 17 α -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol* 2011; 165: 177-183.
245. Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, ve ark. Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2012; 23: 21-25.
246. Marcinkiewicz J, Wojas-Pelc A, Walczewska M, ve ark. Topical taurine bromamine, a new candidate in the treatment of moderate inflammatory acne vulgaris: a pilot study. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 433-439.
247. Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, ve ark. Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 133-141.
248. Baldo A, Bezzola P, Curatolo S, ve ark. Efficacy of an alpha-hydroxy acid (AHA)-based cream, even in monotherapy, in patients with mild/moderate acne. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145: 319-322.
249. Inui S, Aoshima H, Nishiyama A, Itami S. Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care. *Nanomedicine* 2011; 7: 238-241.
250. Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. Sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5% lotion for the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Cosmet Dermatol* 2010; 9: 22-27.
251. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, ve ark. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1480-1490.

252. Abad-Casintahan F, Chow SK, Goh CL, ve ark. Toward evidence-based practice in acne: Consensus of an Asian Working Group. *J Dermatol* 2011; 38: 1041-1048.
253. Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, ve ark. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ* 2016; 188: 118-126.
254. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, ve ark. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 242-250.
255. Berger R, Barba A, Fleischer A, ve ark. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults. *Cutis* 2007; 80: 152-157.
256. Irajı F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, ve ark. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 94-96.
257. Hamilton F, Car J, Layton A. Acne vulgaris. *BMJ* 2009; 338: a2738.
258. Tsatsou F, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Treatment of Skin Diseases*. Ed. Lebowhl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. 3. baskı. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2010: 6-11.
259. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 351-354.
260. Balkrishnan R, Bhosle MJ, Camacho F, Fleischer AB, Feldman SR. Prescribing patterns for topical retinoids: Analyses of 15 years of data from the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 193-200.
261. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, ve ark. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1180-1189.
262. Feldman SR, Werner CP, Alio Saenz AB. The efficacy and tolerability of tazarotene foam, 0.1%, in the treatment of acne vulgaris in 2 multicenter, randomized, vehicle-controlled, double-blind studies. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 438-446.
263. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, ve ark. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996; 57: 20-35.
264. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, ve ark. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 201-209.
265. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, ve ark. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009; 84: 110-116.
266. Tan JK. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%: a novel combination for treatment of acne vulgaris. *Skin Therapy Lett* 2009; 14: 4-5.
267. Fagundes DS, Fraser JM, Klauda HC. New therapy update-A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. *Cutis* 2003; 72: 16-19.
268. Eichenfield LF, Alio Saenz AB. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1382-1396.
269. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, ve ark. Simplifying regimens promotes greater adherence and outcomes with topical acne medications: a randomized controlled trial. *Cutis* 2010; 86: 103-108.
270. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, ve ark. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 597-602.
271. Alirezai M, George SA, Coutts I, ve ark. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 45-51.
272. Thielitz A, Lux A, Wiede A, ve ark. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 789-796.
273. Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, ve ark. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 639-648.
274. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 747-753.
275. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 372-378.
276. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 788-792.
277. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, ve ark. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 330-334.
278. Eady EA, Cove JH. Topical antibiotic therapy: current status and future prospects. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 423-433.
279. Leyden JJ. Antibiotic resistance in the topical treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2004; 73: 6-10.

280. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, ve ark. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2188-2195.
281. Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, ve ark. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 1992; 126: 586-590.
282. Leyden J, Levy S. The development of antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. *Cutis* 2001; 67: 21-24.
283. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 2002; 24: 1117-1133.
284. Jackson JM, Fu JJ, Almekinder JL. A randomized, investigator-blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/ clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 131-136.
285. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015; 172: 3-12.
286. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, ve ark. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18: 821-832.
287. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: S47-59.
288. Leyden JJ, Bruce S, Lee CS, ve ark. A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 658-663.
289. Bettoli V, Borghi A, Zauli S, ve ark. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. *Dermatology* 2013; 227: 97-102.
290. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 17-23.
291. Dreno B, Layton A, Zouboulis CC, ve ark. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1063-1070.
292. Del Rosso JQ. The role of the vehicle in combination acne therapy. *Cutis* 2005; 76: 15-18.
293. Draelos ZD, Callender V, Young C, ve ark. The effect of vehicle formulation on acne medication tolerability. *Cutis* 2008; 82: 281-284.
294. Baldwin HE. Tricks for improving compliance with acne therapy. *Dermatol Ther* 2006; 19: 224-236.
295. Kircik L, Friedman A. Optimizing acne therapy with unique vehicles. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: s53-57.
296. Chiou WL. Low intrinsic drug activity and dominant vehicle (placebo) effect in the topical treatment of acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 434-437.
297. Kircik LH. Evaluating tretinoin formulations in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 466-470.
298. Krautheim A, Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1287-1304.
299. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, ve ark. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *Int J Dermatol* 2010; 49: 448-456.
300. Snyder S, Crandell I, Davis SA, ve ark. Medical adherence to acne therapy: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 87-94.
301. Bershad S, Kranjac Singer G, Parente JE, ve ark. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. *Arch Dermatol* 2002; 138: 481-489.
302. Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 177-182.
303. Del Rosso JQ, Jitpraphai W, Bhambri S, ve ark. Clindamycin phosphate 1.2%- tretinoin 0.025% gel: vehicle characteristics, stability, and tolerability. *Cutis* 2008; 81: 405-408.
304. Kircik LH. Microsphere technology: hype or help? *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 27-31.
305. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 369-381.
306. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, ve ark. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998; 139: 34-40.
307. Korting HC, Borelli C, Schollmann C. [Acne vulgaris. Role of cosmetics]. *Hautarzt* 2010; 61: 126-131.
308. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 1-6.
309. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, ve ark. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004; 17: 16-25.
310. Tripathi SV, Gustafson CJ, Huang KE, ve ark. Side effects of common acne treatments. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 39-51.
311. Bienenfeld A, Nagler AR, Nagler SJ. Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 469-490.
312. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22: 412-418.
313. Prescribers' Digital Reference. Tetracycline hydrochloride. <http://www.pdr.net/> (erişim Şubat 2018).
314. National Information Program on Antibiotics. Roxithromycin. <http://www.antibiotics-info.org/> (erişim Şubat 2018).

315. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, ve ark.. Fetal safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3307–3311.
316. Prescribers' Digital Reference. Sulfamethoxazole /trimethoprim. <http://www.pdr.net/> (erişim Şubat 2018).
317. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, ve ark. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 945-973.e33.
318. Nast A, Dréno B, Bettoli V, ve ark. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 Suppl 1: 1-29.
319. Ferahbaş A, Utaş S, Aykol D, Borlu M, Ukşal Ü. Clinical evaluation of roxithromycin: a double-blind, placebo-controlled and crossover trial in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2004; 31: 6-9.
320. McCarty M, Rosso JQ. Chronic administration of oral trimethoprim-sulfamethoxazole for acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 58-66.
321. Garrett JPD, Margolis DJ. Impact of long-term antibiotic use for acne on bacterial ecology and health outcomes: a Review of observational studies. *Curr Derm Rep* 2012; 1: 23–28.
322. Cunliffe WJ. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 591-599.
323. Tan HH. Antibacterial therapy for acne: a guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 307-314.
324. Fanelli M, Kupperman E, Lautenbach E, Edelstein PH, Margolis DJ. Antibiotics, acne, and *Staphylococcus aureus* colonization. *Arch Dermatol* 2011; 147: 917-921.
325. Delost GR, Delost ME, Armile J, Lloyd J. *Staphylococcus aureus* carriage rates and antibiotic resistance patterns in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 673-678.
326. Baxter K. Stockley's drug interactions. Sekizinci baskı. London, Pharmaceutical Press, 2008; 1-1473.
327. Fröhlich G, Kaplan V, Amann-Vesti B. Holy fire in an HIV-positive man: a case of 21st-century ergotism. *CMAJ* 2010; 182: 378-380.
328. ADRAC. Medicines and QT prolongation. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2005; 24: 22.
329. ADRAC. Interactions with macrolides. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2006; 25: 7-8.
330. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 483-487.
331. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3: 44-52.
332. Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 241-248.
333. AA Pharma Inc. Product monograph: cyproterone. Vaughan, AA Pharma Inc., 2010; 1-21.
334. İtil İM. Oral kontrasepsiyon kılavuzu. İstanbul, Cortex İletişim Hizmetleri A.Ş 2012; 15-39.
335. Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: 16-22.
336. Lizardi-Cervera J, Cuéllar-Gamboa L, Motola-Kuba D. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review. *Ann Hepatol* 2006; 5: 206-211.
337. Kim GK, Del Rosso JQ. Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 37-50.
338. Zaheri S, Ali I. Antiandrogens. *Handbook of systemic drug treatment in dermatology*. Ed. Wakelin SH, Maibach HI, Archer CB. İkinci baskı. Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2015; 29-38.
339. Layton A. Isotretinoin. *Handbook of systemic drug treatment in dermatology*. Ed. Wakelin SH, Maibach HI, Archer CB. İkinci baskı. Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2015; 184-193.
340. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1068-1076.e9.
341. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 37-50.
342. Momen S, Al-Niaimi F. Acne vulgaris and light-based therapies. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2015; 17: 122-128.
343. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:267-278.
344. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 142:973 – 978.
345. Rai R, Natarajan K. Laser and light based treatments of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 300 – 309 .
346. Lloyd JR, Mirkov M. Selective photothermolysis of the sebaceous glands for acne treatment. *Lasers Surg Med* 2001; 31: 115–120.
347. Alexiades M. Laser and light-based treatments of acne and acne scarring. *Clinics in Dermatology* 2017; 35: 183–189.
348. Lee WL, Shalita AR, Poh-Fitzpatrick MB. Comparative studies of porphyrin production in *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum*. *J Bacteriol* 1978; 133: 811-815.
349. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 17-24.

- 350.Sakamoto FH, Lopes JD, Anderson RR. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:183-193.
- 351.Thiboutot D, Gollnick H, Thiboutot D, ve ark. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: S1-50.
- 352.Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, ve ark. Light therapies for acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: 61-75.
- 353.Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications--field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 672-679.
- 354.Gold MH, Rao J, Goldman MP, ve ark. A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 64-70.
355. Chang SE, Ahn SJ, Rhee DY, ve ark.. Treatment of facial acne papules and pustules in Korean patients using an intense pulsed light device equipped with a 530- to 750-nm filter. *Dermatol Surg* 2007; 33 :676-679.
- 356.Karsai S, Schmitt L, Raulin C. The pulsed-dye laser as an adjuvant treatment modality in acne vulgaris: a randomized controlled single-blinded trial. *Br J Dermatol* 2010; 163: 395-401.
- 357.Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, Yu CS, Kono T, Chan HH. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 1-6.
- 358.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- 117 .
- 359.Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA, Carter LN. The use of a novel intense pulsed light and heat source and ALA-PDT in the treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3: S15-19.
360. Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004; 20: 266-269.
- 361.Goldman MP, Boyce SM. A single-center study of aminolevulinic acid and 417 NMphotodynamic therapy in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2: 393-396.
- 362.Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 1093-1095.
- 363.Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 945-973
- 364.Boen1 M, Brownell J, Patel P, Tsouka MM. The Role of photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review *Am J Clin Dermatol* 2017;18: 311–321
- 365.Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, et al. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide. *Dermatol Surg*. 2016; 42: 804–827.
- 366.Wiznia LE, Mary L, Stevenson ML, Nagler AR. Laser treatments of active acne *Lasers Med Sci* 2017; 32: 1647–1658
- 367.Moneib H, Tawfik AA, Youssef SS, Fawzy MM Randomized split-face controlled study to evaluate 1550-nm fractionated erbium glass laser for treatment of acne vulgaris—an image analysis evaluation. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1191–1200
- 368.Bernstein EF. Double-pass, low-fluence laser treatment using a large spot-size 1,450 nm laser improves acne. *Lasers Surg Med* 2009;41:116–121
369. Seaton ED, Mouser PE, Charakida A, Alam S, Seldon PM, Chu AC Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 155: 748–755
- 370.Jasim ZF, Al-Qarqaz F, Handley JM. To the editor: effect of single pulsed dye laser treatment on acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1483
- 371.Sigurdsson V, Knulst AC, van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology* 1997; 194: 256-260
- 372.Liu Y, Zeng W, Hu D, ve ark. The long-term effect of 1550 nm erbium:glass fractional laser in acne vulgaris. *Lasers Med Sci* 2016; 31: 453–457
- 373.Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Mordon S. Evaluation of the 1,540-nm erbium:glass laser in the treatment of inflammatory facial acne. *Dermatol Surg* 2007; 33: 810–817
- 374.Jung JY, Choi YS, Yoon MY, Min SU, Suh DH. Comparison of a pulsed dye laser and a combined 585/1,064-nm laser in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1181–1187
- 375.Deng H, Yuan DF, Yan CL, Ding XA. Fractional 1320 nm Nd : YAG laser in the treatment of acne vulgaris: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 278-279
- 376.Konishi N, Endo H, Oiso N, Kawara S, Kawada A. Acne phototherapy with a 1450-nm diode laser: an open study. *Ther ClinRisk Manag* 2007; 3: 205-209
- 377.Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30: 147-151
- 378.Yeung CK, Shek SY, Yu CS, Kono T, Chan HH. Treatment of inflammatory facial acne with 1,450-nm diode laser in type IV to V Asian skin using an optimal combination of laser parameters. *Dermatol Surg* 2009; 35: 593-600

- 379.Uebelhoer NS, Bogle MA, Dover JS, Arndt KA, Rohrer TE. Comparison of stacked pulses versus double-pass treatments of facial acne with a 1,450-nm laser. *Dermatol Surg* 2007; 33: 552-559
- 380.Laubach HJ, Astner S, Watanabe K, ve ark. Effects of a 1,450 nm diode laser on facial sebum excretion. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 110-115
- 381.Patel N, Clement M. Selective nonablative treatment of acne scarring with 585nm flashpump pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2002; 28: 942-945
- 382.Yilmaz O, Senturk N, Yuksel EP, Aydin F, Canturk T, Turanli A. Evaluation of 532-nm KTP laser treatment efficacy on acne vulgaris with once and twice weekly applications. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 303-307
- 383.Sadick N. An open-label, split-face study comparing the safety and efficacy of levulan kerastick (aminolevulonic acid) plus a 532 nm KTP laser to a 532 nm KTP laser alone for the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 229-233
- 384.Alexiades-Armenakas M. Long-pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild to severe comedonal, inflammatory, or cystic acne. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 45-55
- 385.Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Longpulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 387-394
- 386.Paithankar DY, Sakamoto FH, Farinelli WA, ve ark. Acne treatment based on selective photothermolysis of sebaceous follicles with topically delivered light-absorbing gold microparticles. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1727-1734
- 387.Shamban AT, Enokibori M, Narurkar V, Wilson D. Photopneumatic technology for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 139-145.
- 388.Wanitphakdeedecha R, Tanzi EL, Alster TS. Photopneumatic therapy for the treatment of acne. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 239-241.
- 389.Hession MT, Markova A, Graber EM. A review of hand-held, home-use cosmetic laser and light devices. *Dermatol Surg* 2015; 41: 307-320.
- 390.Fife D. Evaluation of Acne Scars: How to Assess Them and What to Tell the Patient. *Dermatol Clin* 2016; 34: 207-213.
- 391.Connelly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10: 12-23.
- 392.Lanoue J, Goldenberg G. Acne scarring: a review of cosmetic therapies. *Cutis* 2015; 95: 276-281.
- 393.Pavlidis AI, Katsambas AD. Therapeutic approaches to reducing atrophic acne scarring. *Clin Dermatol* 2017; 35: 190-194.
- 394.Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 109-117.
- 395.Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1458-1466.
- 396.7)Aydın F, Şahin G. Akne sikatrisi tedavisi. *Dermatoz* 20017; 8: 17081d1.pdf
- 397.Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: tips for the general dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 50-57.
- 398.Goodman GJ. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg* 2000; 26: 857-871.
- 399.Alster TS, McMeekin TO. Improvement of facial acne scars by the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 79-81.
- 400.Seaton ED, Mouser PE, Charakida A, Alam S, Seldon PM, Chu AC. Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 155: 748-755.
- 401.Cohen BE, Brauer JA, Geronemus RG. Acne scarring: A review of available therapeutic lasers. *Lasers Surg Med* 2016; 48: 95-115.
- 402.Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I: a comparative review of laser surgical approaches. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13: 319-330.
- 403.Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 426-438.
- 404.Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med*. 2006; 38: 142-149.
- 405.Walia S, Alster TS. Prolonged clinical and histologic effects from CO2 laser resurfacing of atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 1999; 25: 926-930.
- 406.Ong MW, Bashir SJ. Fractional laser resurfacing for acne scars: a review. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1160-1169.
- 407.Brauer JA, Kazlouskaya V, Alabdulrazzaq H, ve ark.. Use of a picosecond pulse duration laser with specialized optic for treatment of facial acne scarring. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 278-284.
- 408.Simmons BJ, Griffith RD, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. Use of radiofrequency in cosmetic dermatology: focus on nonablative treatment of acne scars. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 335-339.
- 409.Lolis MS, Goldberg DJ. Radiofrequency in cosmetic dermatology: a review. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1765-1776.
- 410.Min S, Park SY, Yoon JY, Suh DH. Comparison of fractional microneedling radiofrequency and bipolar radiofrequency on acne and acne scar and investigation of mechanism: comparative randomized controlled clinical trial. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 897-904.

- 411.Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clin Dermatol* 2017; 35: 179-182.
- 412.Gozali MV, Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8: 33-40.
- 413.Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg* 2002; 28: 1017-1021.
- 414.Bhardwaj D, Khunger N. An Assessment of the efficacy and safety of CROSS technique with 100% TCA in the management of ice pick acne scars. *J Cutan Aesthet Surg* 2010; 3: 93-96.
- 415.Alam M, Omura N, Kaminer MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg* 2005; 31: 310-317.
- 416.Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg* 2011; 37: 931-938.
- 417.Gawdat HI, Hegazy RA, Fawzy MM, Fathy M. Autologous platelet rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 2014; 40: 152-161.
- 418.Puri N, Talwar A. The efficacy of silicone gel for the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Cutan Aesthet Surg* 2009; 2: 104-106.
- 419.Nast A, Dreno B, Bettoli V, ve ark. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 1: 1-29.
- 420.Younis S, Blumenberg M, Javed Q: Resistin gene polymorphisms are associated with acne and serum lipid levels, providing a potential nexus between lipid metabolism and inflammation. *Archives of dermatological research* 2016; 308: 229-237
- 421.Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, ve ark. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliaceto Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: S1-S23.e1
- 422.Caputo V, Fiorella S, Curiale S, Caputo A, Niceta M. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female patients. *Dermatology*. 2010; 220: 121-127. doi: 10.1159/000277608
- 423.Degitz K, Placzek M, Arnold B, Schmidt H, Plewig G. Congenital adrenal hyperplasia and acne in male patients. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 1263-1266.
- 424.Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 450-459.
- 425.Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 227-232.
- 426.George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27: 188-196