

Akne

Acne

Emel Güngör

Özet

Akne klinik olarak komedon, papül, püstül, nodül ve skarlar karakterize pilosebace ünitinin kronik bir hastalığıdır. 12-24 yaş arasındaki genç nüfusun %85'ini etkilemektedir. Akne patofizyolojisinde dört ana faktör rol alır. Bunlar; sebum sekresyonunda artma, anormal foliküler deskuamasyon, *P. acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur. Akne tedavisinde topikal retinoidler, topikal antimikrobialler, sistemik antibiyotikler, hormonal tedavi ve oral izotretinoin kullanılır. Topikal retinoidler komedonal akne için ilk seçenektir, hafif orta şiddetteki akne için topikal ve/veya sistemik antimikrobiyal ilaçlarla beraber kullanılır ve lezyonlar iyileştiğinde idame tedavisinde kullanılır. Topikal ve sistemik antibiyotikler orta şiddette inflamatuvar akne için kullanılır, tek başına kullanılmamalı, topikal benzoil peroksit veya retinoidlerle beraber kullanılmalı ve en kısa zamanda kesilmelidir. Hormonal tedavi oral kontrasepsiyon isteyen kadınlar için mükemmel bir seçenektir, ayrıca şiddetli seboresi olanlar, geç başlangıçlı akne ve kanıtlanmış hiperandrogenizmi olan kadınlarda da kullanılabilir. Oral izotretinoin aknenin dört ana patofizyolojik faktörüne etki eder ve şiddetli akne için ana tedavi yöntemidir. Akne tedavisinin etkinliği ve hastanın tedaviye uyumu birçok genel stratejiyle artırılabilir. Akne ve tedavisine ilgili eğitim, deri bakımı, diyet ve yardımcı diğer yöntemler bu stratejilere örnek verilebilir.

Anahtar kelimeler: Akne, patogenez, tedavi

Abstract

Acne is a chronic disorder of pilosebaceous unit clinically characterized by comedones, papules, pustules, nodules and scarring. It affects almost 85% of young people between 12-24 years of age. Four main pathophysiologic factors that influence the development of acne are; increased sebum secretion, abnormal follicular desquamation, *P. acnes* colonization of the follicle and inflammation. The treatment of acne includes; topical retinoids, topical antimicrobial agents, systemic antibiotics, hormonal therapy and oral isotretinoin. Topical retinoids should be used as the first choice in comedonal acne, in combination with topical and/or systemic antimicrobials for mild to moderate inflammatory acne and as maintenance therapy once clearance has been achieved. Topical and systemic antibiotics which are used to treat moderate inflammatory acne should not be used as monotherapy but combined with topical benzoyl peroxide or topical retinoids and should be stopped as soon as possible. Hormonal therapy is an excellent choice for women, especially if oral contraception is desired. It may also be used for female patients with severe seborrhea, late onset acne and with proven hyperandrogenism. Oral isotretinoin targets all pathophysiologic factors in acne and is the mainstay of therapy for severe acne. It has to be kept in mind that the management of acne and compliance of the patient to the treatment can be enhanced by a number of general strategies such as education about acne and treatment, skin care, diet and adjuvant procedures.

Key words: Acne, pathogenesis, therapy

Akne pilosebace üniteyi tutan multifaktöryel bir hastalıktır. Başlangıç zamanı çoğu kişide puberte olup, halk ve bazı hekimler akneyi büyümenin bir göstergesi olarak düşünürler. Yaklaşık %60 kişide akne kısa süreli ve hafif tedavilerle kontrol edilebilmesine ve kendini sınırlamasına karşın, kalan %40 kişide erişkin yaşa kadar sebat etmektedir. On iki-24 yaş arasındaki populasyonun %85'ini etkilemektedir. Otuzlu yaşlarda kadınların %35'de, erkeklerin %20'sinde akne görülürken, 40'lı yaşlarda bu oran kadınlar ve erkekler için sırasıyla %26 ve %12'dir. Hastalık seyrinin uzun olması ve rekürrensler göstermesi yanında oluşturduğu psikolojik ve sosyal etki de göz önünde tutularak aknenin kronik hastalıklar arasında değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüş ve idame tedavisinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (1, 2).

Patogenez

Akne hedef organ pilosebace foliküldür. Akne gelişiminden sorumlu patofizyolojik faktörler dört ana başlık altında toplanır (1, 3).

1. Sebum üretiminde artma
2. Anormal foliküler deskuamasyon
3. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizasyonu
4. İnflamasyon oluşumu

Yakın zamana kadar bu faktörlerden mikrokomedon oluşumundan sorumlu foliküler deskuamasyondaki anormallik ve hipersebo en önemlileri olarak kabul ediliyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla sebace lipidlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin rolü üzerinde durulmuş ve erken dönemde henüz duktal hiperproliferasyon gelişmeden önce immün değişikliklerin ve inflamatuvar yanıtların ortaya çıktığı gösterilmiştir (1-3).

Sebum üretiminde artma: Sebace bezler endokrin kontrol altındadır. Androjenler hem sebace bez dışında, pituitar bezin kontrolünde adrenal bezler ve gonadlar tarafından üretilir, hem de sebace bezlerde lokal olarak bulunan 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (HSD), 17 β -HSD ve 5 α -redüktaz tip 1 enzimleriyle

Acıbadem Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi
Submitted
02.10.2012

Kabul Tarihi
Accepted
11.11.2012

Yazışma Adresi
Correspondence

Emel Güngör
Acıbadem Fulya Hastanesi,
Dikilitaş Mah.
Hakkı Yeten Cad.
Yeşilçimen Sok. No: 23
34349 Fulya, Beşiktaş,
İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 533 573 01 78
E-posta:
emelgungor81@gmail.com

©Telif Hakkı 2012
Türk Dermatoloji Derneği
Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com
web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2012
by Turkish Society of
Dermatology - Available
on-line at www.
turkdermatolojidergisi.com

metabolize edilir. 3β -HSD ve 17β -HSD enzimleri DHEAS'den testesteron oluşumunda, 5α -redüktaz ise testesterondan dihidrotestesteron (DHT) oluşumunda görev alır. Androjen reseptörleri yoğun olarak sebaze bezlerin bazal tabaka hücrelerinde ve kıl folikülünün dış kök kılıfında bulunur. Sebum üretiminden esas sorumlu androjenler testesteron ve ondan 5-10 kat daha güçlü etkiye sahip DHT'dir. Normal kontrollerle kıyaslandığında akneli hastalarda sebum üretiminde artış vardır ve akne şiddetiyle koreledir. Bunun nedeni androjenlerin artmış üretimi, sebaze bezlerin normal androjen seviyelerine artmış cevabı veya her ikisi beraber olabilir. Erken puberte döneminde temel androjen DHEAS olup, adrenallerden salgılanmakta ve sebaze bez büyüklüğünü ve sebum üretimini artırarak komedon oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Sebaze bezler ortalama 7-8 yaşlarında androjenlerin etkisiyle (adrenarş) büyümeye başlar ve sebum sekresyonu artar. Prepubertal kızlarda komedonal aknenin şiddeti serum DHEAS düzeyiyle koreledir (1, 3-5).

Son yıllarda sebaze bezlerde sebum üretimini uyaran farklı reseptörler de tanımlanmıştır. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), nöropeptid reseptörleri ve PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)'lerdir. IGF-1 reseptörlerinin akne ile diyet arasındaki ilişkide de rol aldığı ve sütün doğrudan, Batı tipi glisemik indeksi yüksek gıdalarla beslenmenin hiperinsulinemiye yol açarak, IGF-1 düzeylerini artırdığı, bunun da sebogenezisi fosfatidil inositol 3 (PI3)/protein kinaz (Akt) yolu üzerinden uyardığı öne sürülmüştür. Nöropeptid reseptörleri sebositlerde inflamatuvar sitokinlerin üretimini, proliferasyon ve farklılaşmasını, lipogenezi ve androjen metabolizmasını modüle eder. Nöropeptid reseptörleri stres ile akne lezyonlarının alevlenmesi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmesi açısından önemlidir. PPAR reseptörleri öncelikle kolesterol ve serbest yağ asitleri tarafından uyarılır ve sebositler ile keratinositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenler (4, 6-8).

Anormal foliküler deskuamasyon (Duktal hiperkornifikasyon):

Klinik olarak komedonlarla kendini gösterir. Komedogenezis pilosebase kanalda korneositlerin birikimiyle oluşur. Artmış kornifikasyon korneositlerin artmış çoğalmasına veya birbirlerinden ayıramamalarına ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Korneositlerin artmış adezyonu yönünde çok az delil vardır. Yapılan araştırmalarda komedonlarda artmış duktal hiperproliferasyon gösterilmiştir, ayrıca akneli hastalarda normal görünümlü deriden alınan biyopsilerde de duktal hiperproliferasyon tespit edilmiştir. Androjenler sebum üretimi yanında, hiperproliferasyonda da rol oynamaktadır, zaten antiandrojen tedavilerin komedonları azaltması da bunu desteklemektedir. Sebumun lipid kompozisyonu da komedon oluşumunda önemlidir. Serbest yağ asitleri ile skualen ve skualen oksitte artma, sebaze linoleik asitte azalma duktal hiperproliferasyonu artırır (3, 7, 9).

Aknenin komedon oluşum evresinde *P. acnes* henüz yoktur ve komedogenezis başlangıcında rol almaz. Ama sebum ve korneositlerden oluşan bu mikroçevre *P. acnes*'in aşırı çoğalmasına yol açar ve kolonizasyon gelişir. Bu durum anormal olan deskuamasyonu *P. acnes* aracılı birkaç yolla artırabilir. *P. acnes* tarafından indüklenen IL-1 α foliküler korneositlerin anormal deskuamasyonuna yol açar. *P. acnes* tarafından salgılanan lipazlar serbest yağ asidi oluşumuna yol açarak komedogenezisi indükler. *P. acnes* biofilmi keratinositlerin adhezivitesini artıran biyolojik bir yapışkandır. Ayrıca, *P. acnes* porfirin üretimi yoluyla skualen oksidasyonunda katalitik ajan olarak rol oynar ve okside skualen komedojeniktir. Antibiyotik tedavisi sırasında komedonların sayısında azalma olmasının sebebi de bu sayılan *P. acnes* komedogenezis bağlantısı olabilir (3, 10, 11).

***P. acnes* kolonizasyonu:** Gram pozitif, anaerob/mikroarofil, hareketsiz bir bakteri olan *P. acnes* derinin kalıcı flora elemanıdır ve sebaze bezlerden zengin bölgelerde daha yoğun olarak bulunur. Normal derinin *P. acnes* ile kolonizasyonu yaş ve vücut bölgesine göre farklılık gösterir. Saçlı deri ve yüz gibi sebaze bezlerin yoğun olduğu lokalizasyonlarda daha yoğundur. *P. acnes* infantlarda bulunur, ancak prepubertal dönemdeki çocuklarda nadiren saptanır. Sebaze bez fonksiyonlarının puberteye maturasyonunu takiben deride görülmeye başlar. Sebum üretimiyle *P. acnes* seviyeleri arasında yüksek derecede korelasyon vardır. Bu bulgular sebumun *P. acnes* büyümesi için bir substrat olduğunu gösterir. Ancak deri yüzeyindeki *P. acnes* sayısı akne şiddeti arasında korelasyon yoktur. *P. acnes* akne patogenezi hem komedogenezis hem de inflamasyon üzerinden etkili olmaktadır. Komedogenezisdeki etkilerinden yukarıda bahsedilmiştir, inflamasyon üzerindeki etkileri aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (1, 2, 4, 10, 11). *P. acnes*;

1. Lipaz, proteaz, hyaluronidaz ve nötrofil kemotaktik faktörler üretir.
2. TLR (toll-like receptor)'ler yoluyla pilosebase ünitedeki keratinosit ve sebositleri aktiveştirir.
3. Keratinositlerde TLR-2, TLR-4 ve MMP-9 ekspresyonunu artırır.
4. TLR-2 üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 α , IL-8, IL-12, TNF- α) üretimini uyarır.
5. Keratinositlerden antimikrobiyal peptidlerin ve sitokinlerin salınımına yol açar.

Inflamasyon: Son yıllarda yapılan araştırmalarda akne lezyonlarının başlangıcında immün değişikliklerin ve inflamatuvar yanıtın keratinositlerin hiperproliferasyonundan önce ortaya çıktığı gösterilmiş ve tip IV hipersensitivite reaksiyonuna benzetilmiştir. Başlangıç IL-1 α 'nın azalmış linoleik aside cevap olarak uyarılmasıdır ki, linoleik asitteki eksiklik artmış sebum üretimi ve bozulmuş bariyer fonksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (2).

Akne Patogenezi Etkileyen Diğer Faktörler

Genetik: Sebaze bezlerin sayısı, büyüklüğü ve aktivitesi kalıtsal özelliklerdir. Aile öyküsü olması durumunda aknenin hem görülme olasılığı, hem de akne şiddeti artmaktadır (1, 4).

Diyet: Akne ile ilişkisi son yıllarda güncel olup, fazla miktarda süt ve batı tipi yüksek glisemik indeksli gıdalarla beslenmenin akne patogenezi üzerindeki rolüyle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (1, 4, 12, 13).

Klinik Özellikler

Akne yüz, sırt, göğüs ve omuzlar gibi pilosebase foliküllerden zengin olan deri bölgelerinde görülür. Nadiren yüz tutulumu olmaksızın trunkal akne görülebilir. Akne bulguları sebore, inflame olmayan lezyonlar (kapalı ve açık komedonlar), yüzeysel inflame lezyonlar (papüller ve yüzeysel püstüller) ile derin inflame lezyonlar olan nodüllerden oluşur. Skar gelişimi lezyonların şiddetinden ve hastanın yaşından bağımsız olarak gelişebilir (1).

Aknenin ilk klinik belirtisi genellikle yüz ortasında yerleşen komedonlardır. Açık komedonlar veya siyah noktalar mikroskopik veya 2-3 mm çapında olabilir. Siyah renk melaninin depolanmasına ve lipidlerin oksidasyonuna bağlıdır, kirle alakası yoktur. Kapalı komedonlar açık komedonlardan sayıca 10-20 kat daha fazla olduğu halde, ilk bakışta farkedilmeyebilirler, ancak iyi bir ışık altında hatta lens yardımıyla deri gerilerek saptanabilirler. Bunlar genellikle bir milimetre, deri renginde, pembe veya beyaz renkte papül şeklindedirler. Inflame lezyonlara öncülük ederler (1).

Pilosebaze folikülün kıl folikülüne benzer şekilde siklik bir gelişimi olduğu öne sürülmüştür. Bazı komedonların kendiliğinden kaybolması bu hipotezi desteklemektedir (8, 14).

Komedon tipleri seçilecek tedavi açısından önemlidir. Mikrokomedonlar akneli hastalarda normal deriden alınan histopatolojik kesitlerde gösterilebilir. Sıradan komedonlar dermatologlar tarafından kolaylıkla tanınırlar. Kayıp komedonlar deri gerginleştirilerek, iyi bir ışık altında ve yandan bakılarak ancak görülebilir. Zımpara kağıdı komedonlar çok küçük kapalı komedon topluluklarıdır ve daha çok alında görülürler. Gömülü komedonlar normalde kolaylıkla gözden kaçabilen, deri gerginleştirildiğinde belirginleşen ve 1 cm'ye varan büyüklükte olabilen komedonlardır ve tekrarlayan inflame lezyonlara yol açarlar. Makrokomedonlar 1 mm'den daha büyük olan komedonlar olup, daha çok kapalı komedonlardır. Konglobat komedonlar daha çok erkeklerde ense ve üst gövdede görülün açık ve kapalı komedon topluluklarıdır. Bunlardan başka ilaçla indüklenen komedonlar, pomad akne, klorakne ve nevoid komedonlar vardır (9).

Aknenin inflamatuvar lezyonlarından eritematöz papüller 1-5 mm çapındadır, püstüller benzer büyüklükte olup normal florayı içeren irinle doludur. Lezyonların şiddeti arttıkça daha inflame, derin yerleşimli, endüre ve ağrılı nodüller gelişir. Nodulokistik akne yerine nodüler akne terimi kullanılmalıdır çünkü epitelle sınırlı gerçek kist oluşumu akne de yoktur. Bazı nodüller sinüslerle birbirleriyle bağlantı oluşturarak kompleks inflame plaklara yol açar. Skar gelişme riski akne şiddetiyle artmasına karşın, yüzeysel inflamatuvar akne lezyonları da skar bırakabilir. Hatta komedonlardan da buz sarkıtı benzeri skarlar gelişebilir. Dermatologlara başvuran hastaların %22'de ciddi skar gelişimi mevcuttur. Oluşan skar tipleri; buz sarkıtı benzeri, deprese fibrotik, atrofik, hipertrofik/keloidal olabilir. Akne lezyonlarında inflamasyonun gelişmesi 2-3 yıl sürebilir, bu yüzden erken evrede tedavi önemlidir (1, 15, 16).

Aknenin nadir görülen ama rahatsız edici komplikasyonlarından biri solid fasiyal ödem (Morbihan Hastalığı) olup, yüzün ortasında ve yanaklarda yumuşak dokuda ödem ile karakterizedir. Tahta sertliğinde indüre bu ödeme bazen eritem eşlik edebilir. Kendiliğinden gerilemez. Tedavide izotretinoin tek başına veya ketotifenle beraber kullanılabilir (1).

Akne Varyantları

Akne konglobata: Çoğunlukla erkeklerde, derin nodüller, birbiriyle bağlantılı sinüsler ve gruplaşmış komedonlar ve skarlarla karakterize çok şiddetli bir akne formudur. Genellikle gövde tutulumu görülür, fasiyal lezyonlar daha azdır. Bazen foliküler oklüzyon tetradın bir parçası olarak hidradenitis süpurativa, saçlı derinin disekan selülit ve pilonoidal sinüsle beraber görülebilir. Sistemik bulgular yoktur. Seyri kroniktir ve şiddetli skarlar, hatta bunlar üzerinden gelişecek deri malignansilerine neden olabilir. Tedavi zordur, oral izotretinoin birinci seçenektir, beraberinde sistemik antibiyotikler ile akut alevlenmeyi önlemek için oral steroidler kullanılabilir (1, 15).

Akne fulminans: Aknenin nadir görülen ülseratif bir varyantıdır. Genellikle erkek adolesanlar etkilenir. Ani başlangıçlı şiddetli ve ülseratif olabilen akneye, pyojenik granülom benzeri lezyonlar ve sistemik semptomlar eşlik eder. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, artralji, myalji, eritema nodosum ve hepatosplenomegali gelişebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, anemi ve proteinüri eşlik edebilecek laboratuvar anormalliklerdir. Eyopatogenezi kesin olarak belli olmasa da, *P. acnes*'e karşı oluşan anormal immunolojik cevap sorumlu olabilir. İzotretinoin tedavisi akne fulminansı indükleyebilir. Tedavide hemen oral steroid 0.5-1 mg/

kg/gün dozunda başlanmalı ve 6 haftada kesilmelidir. Oral izotretinoin 6 hafta sonra 0.5-1 mg/kg/gün dozunda tedaviye eklenmelidir. Oral salisilatlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar artralji, myalji tedavisinde kullanılabilir. Alternatif olarak TNF- α inhibitörleri, immünsupresif ilaçlar (azatiyopirin gibi) ve dapson denenebilir (1, 15).

SAPHO sendromu: Sinovit, akne, püstülozis, hiperosteozis ve osteitis bulgularını içeren bir sendromdur. Kronik rekürren multifokal osteomyelit, akut veya kronik steril artrit veya steril osteitis lezyonlarına bazen deri hastalıkları (akne/hidradenitis süpurativa/saçlı derinin disekan selülit/püstüler psoriasis/ palmoplantar püstülozis) eşlik eder. Nadiren akne fulminans tablosuyla kendini gösterir (1, 17).

PAPA sendromu: Otozomal geçişli otoinflamatuvar bir durumdur. Steril pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne konglobata ile karakterizedir. CD2 bağlayıcı protein 1 geninde mutasyon vardır (1, 17).

Apert sendromu: Diğer adıyla akrocefalosindaktili tip I, otozomal dominant geçişli, epifizleri ve sebese bezleri etkileyen bir durumdur. Erken epifizyal kapanma nedeniyle kısa boy, kısa ve perdeli parmaklar ile akrocefali gelişir. Akne şiddetli, yaygın ve tedaviye dirençlidir. Sendromdan FGFR2 geninde mutasyonlar sorumludur. Tedavisinde genellikle oral izotretinoin kullanılması gerekir (1, 17).

Neonatal akne: Sağlıklı yenidoğanların %20'den fazlasında görülür. Erkek bebeklerde beş kat daha sıktır. Genellikle iki haftalıkken ortaya çıkar ve çoğunlukla üçüncü ayda geriler. Burun, yanaklar ve alında minik beyazımsı sarı papüller, püstüller olabilir. Patogenezi halen tartışmalıdır, bazı otorler *Malassezia* türlerine karşı inflamatuvar bir yanıt olduğunu öne sürmüşler ve bu durumu "neonatal sefalik püstülozis" olarak yeniden adlandırmışlardır. Maternal androjenlerin de rolü üzerinde durulmaktadır. Bu yaş grubunda papül ve püstüle neden olan diğer durumlarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hafif durumlarda tedaviye gerek olmadığı bebeğin ailesine anlatılmalıdır. Tedaviye gereksinim duyulduğunda topikal imidazoller kullanılabilir (1, 18, 19).

İnfantil Akne: Erkeklerde daha sıktır. Akne 3-12 aylıkken hatta 18-24 aylıkken ortaya çıkabilir. Neonatal akneden farklı olarak komedonlar ve skar gelişimi, nadiren nodül oluşumu söz konusudur. Patogenezinde androjen üretimi suçlanmaktadır. Hiperandrojenizmin diğer bulguları yoksa endokrinolojik incelemeye gerek yoktur. Akneyle karışabilecek durumlar akılda tutulmalı ve ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tedavisinde benzoil peroksit ve/veya topikal retinoidler önerilir. Daha şiddetli olgularda oral eritromisin ve çok şiddetli durumlarda oral izotretinoin kullanılabilir (1, 18, 19).

İlaça bağlı akne: Topikal ve oral steroidler, androjenler, progestinler, gonadotropinler, antiepileptikler (fenitoin ve fenobarbital), izoniazid, iyodürler ve bromürler gibi halojenler, lityum ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri kullanımında sıklıkla akneiform lezyonlar gelişir. Daha az olmakla beraber azatiyopirin, siklosporin, disulfiram, propiltiourasil, PUVA, kinidin ve B vitaminleri (B6 ve B12) akneye yol açar (1, 15).

Kozmetik ve pomad akne: Lanolin, bitkisel yağlar, yağ asidi esterleri ve balmumu içeren kozmetikler folikülleri tıkayarak akneye yol açabilir. Özellikle saçlara uygulanan pomadlar alın ve şakaklarda akneye neden olabilir. Sorumlu ürünler kesildikten 6-8 hafta sonra düzleme görülür (1, 15).

Mesleki akne: Çalışma koşullarında petrol ürünleri, yağlar, aromatik hidrokarbon ve katran gibi folikülleri tıkayan maddelere maruz kalanlarda görülür. Kozmetik ve pomad akne de olduğu gibi komedonlar ön plandadır (1).

Akne Çeşitleri

Akne vulgaris
 Akne konglobata
 Akne fulminans
 Neonatal akne
 İnfantil akne
 Akneiform erupsiyon (İlaça bağlı akne)
 Kozmetik akne- Pomad aknesi
 Mesleki akne
 Akne mekanika
 Akne ekskoriye
 Sendromal komponent olarak görülen akne:
 SAPHO sendromu
 PAPA sendromu
 Apert sendromu

Akne mekanika: Pilosebace kanalın tekrarlayan mekanik ve friksiyonel tıkanmasına bağlı olarak gelişir. Kasklar, çene bantları, keman kullanımı örnek olarak sayılabilir (1, 15).

Akne ekskoriye: Genellikle genç kadınlarda görülür, komedonlar ve inflamatuvar papüllerin koparılması ekskoriyasyon ve skar oluşmasına neden olur. Anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozuklukları eşlik edebilir. Bu hastalarda psikiyatrik konsültasyon ve bazen sistemik akne tedavisi kullanmak gerekebilir (1, 15).

Laboratuvar İncelemeleri

Akne hormonal anormallik az görülmesine karşın menstrüel düzensizlik, hirsutismus gibi bulguları olan kadınlarda ve 2-7 yaş arasında akne görülenlerde hiperandrojenizmden şüphelenilmelidir. Androjenik alopesi, seste kalınlaşma, kas kütlelerinde artma, klitoromegali, puberte prekoks ve libidoda artış gibi diğer hiperandrojenizm belirtilerine bakılmalı ve hormonal tarama yapılmalıdır. En sık polikistik over sendromu ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi görülür (1, 3, 5, 20).

Hormonal taramanın önerildiği diğer durumlar içinde geleneksel tedaviye cevap vermeyenler; ani başlangıçlı şiddetli aknesi olanlar, SAHA (sebore-akne-hirsutismus-androjenik alopesi) veya HAIR-AN (hiperandrojenizm-insulin rezistansı-akantozis nigrikans) sendromundan şüphelenilenler, uygun süre ve dozdaki izotretinoin tedavisinden hemen sonra relaps gösterenler sayılabilir (1, 3, 5, 20).

Önemli Noktalar

Ne zaman tetkik yapalım?

Hiperandrojenizm bulguları varsa
 Konvansiyonel tedaviye yanıt yoksa
 Ani başlangıç ve şiddetli seyir varsa
 Yeterli sistemik tedaviden sonra hızlı nüks varsa
 SAHA veya HAIR-AN sendromu şüphesi varsa

Hangi tetkikleri yapalım?

Hiperandrojenizm için tarama testleri yapılmalıdır.
 LH/FSH oranı
 Total ve serbest testesteron
 DHEAS
 17-OH Progesteron
 Prolaktin

Hiperandrojenizm için tarama testleri DHEAS, total ve serbest testesteron, LH/FSH oranı, prolaktin ve 17-OH progesteronu içermelidir. Serum DHEAS adrenallerden artmış androjen üretimini gösterir. DHEAS düzeyinin 8000 ng/mL (~21.7 µmol/L) üzerinde olması adrenal tümörü düşündürür ve hasta endokrinoloğa refere edilmelidir. Bazı adrenal tümörler testesteron da salgılayabilir. DHEAS düzeyi 4000-8000 ng/mL (~10.8-21.7 µmol/L) arasındaysa veya 17-OH progesteron düzeyi 3ng/mL üzerindeyse konjenital adrenal hiperplaziyle ilişkili olabilir, özellikle 21-hidroksilaz veya 11-hidroksilaz enzimlerinde tam veya kısmi eksiklik olabilir. Klasik tip konjenital adrenal hiperplazide enzimlerde eksiklik tam olup başlangıç çocukluk çağındadır. Kısmi enzim eksikliğinde geç başlangıçlı KAH görülür. Serum total testesteron düzeylerinin 150-200 ng/dL (520-700 nmol/L) arasında veya LH/FSH oranının 2-3'ün üzerinde olması durumunda over kaynaklı fazla androjen üretimi düşünülmelidir. Buna en sık sebep polikistik over sendromu (PKOS)'dur. Düzensiz menstrüel periyodlar, azalmış fertilité, obezite, insulin direnci ve hirsutismusla karakterizedir. PKOS tanısı konulabilmesi için şu üç kriterden ikisinin olması gerekir. 1) oligomenore/amenore, 2) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, 3) Pelvik ultrasonografide polikistik overlerin gösterilmesi. DHEAS düzeyleri normalken, serum testesteronunda 200 ng/dL'den daha yüksek artışlarda over kaynaklı tümörler düşünülmelidir (1, 17).

Tedavi

Akne şiddetini objektif bir biçimde değerlendirmek, en uygun tedavi seçimini belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı izlemek amacıyla uzun yıllardır dermatologlar çeşitli akne değerlendirme sistemleri geliştirmişlerdir. Ancak fikir birliğine varılmış ideal bir değerlendirme yöntemi yoktur (21, 22).

Değerlendirmede Önemli Noktalar

Hastanın yaşı
 Başlangıç zamanı
 Ailesel öykü
 Lezyonların lokalizasyonu
 Lezyonların tipi (Komedon, papul, püstül, nodül, kist...) ve şiddeti
 Hiperandrojenizm bulguları
 Kullanılan tedaviler ve yanıt
 Kullanılan bakım ürünleri
 Postenflamatuvar hiperpigmentasyon ve sikatriks gelişimi

Akne hastası tedavi açısından değerlendirilirken hastanın yaşı, lezyonların başlangıç zamanı, lezyonların lokalizasyonu ve tipi, özellikle komedonların tipi ile aknenin şiddeti, hastanın postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve skar oluşumuna meyili, psikososyal durumu, daha evvelden kullandığı tedavilere olan yanıtı ve kullandığı temizleyiciler, cilt bakım ürünleri, kozmetikler, güneşten koruyucu ürünler ve kullandığı ilaçlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Kadın hastalarda menstrüel düzen, hirsutismus ve hiperandrojenizmin diğer bulgularını sorgulamak hormonal durum hakkında fikir sahibi olmak açısından önemlidir (1, 23).

Akne yaşamı tehdit etmemesine karşın, kişinin psikososyal durumunu ve yaşam kalitesini en çok etkileyen hastalıklardan biridir. Akne diğer kronik hastalıklar (diyabet, astım, epilepsi, artrit gibi) kadar sosyal, psikolojik ve emosyonel bozukluklara yol açmaktadır. Akne hastalarında işsizlik oranı daha yüksektir. Hastalarda utanç, depresyon, anksiyete, sinirlilik, sosyal soyutlanma ve intihar girişimi daha sıktır. Bunların tümü yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (24).

Akne kullanılan tedavi ajanlarından gruplar halinde bahsedilecektir.

Topikal Tedaviler

Topikal tedavi seçenekleri arasında retinoidler, antibiyotikler, benzoil peroksit, azelaik asit, salisilik asit ve dapson yer alır. Hafif ve orta şiddette akne tedavilerinde tekli veya kendi aralarında kombine şeklinde kullanılabilir. Orta ve şiddetli akne tedavisinde ise oral tedavilerle birlikte kullanılabilir. Topikal tedavide hastanın deri tipine uygun krem, jel, losyon gibi farklı formların seçilmesi tolerabiliteyi etkileyerek hastanın tedaviye uyumunu artıracaktır (23).

Topikal retinoidler; hafif veya orta şiddetteki akne tedavisinde tek başına veya diğer akne tedavileriyle beraber kullanılırlar. Komedonal akne tedavisinde özellikle mikrokomedonlar, sıradan ve kayıp komedonların tedavisinde ilk seçeneklerdir. Topikal retinoidler foliküldeki anormal deskuamasyonu düzelterek etki eder. Ayrıca inflamasyon üzerine de etkileri vardır. Mikrokomedon oluşumu inhibe edilir, böylece hem matür komedon gelişimi, hem de inflamatuvar lezyonların gelişimi önlenir. Olgun komedonların açılması sağlanır. Bu nedenle topikal retinoidler aknenin birinci basamak tedavisindeki yerini alır. Diğer topikal akne ilaçlarının penetrasyonunu artırır. Topikal veya oral antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında *P. acnes* direnç gelişim riskini düşürür, tek başına antibiyotik kullanımına göre daha etkili olur ve idame tedavide tek başına topikal retinoidle devam edilir. Koyu tenli akne hastalarında da iyi bir seçenektir, çünkü bu hastalarda inflamatuvar lezyonlar sonucu gelişen hiperpigmentasyonun iyileşmesine yardımcı olurken, gelişmesini de engeller. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adapalen ve tretinoinin antibiyotiklere benzer şekilde serbest yağ asidi oluşumunu engellediği de gösterilmiştir. Sebostatik etkileri yoktur (1, 3, 25-27).

Etkilerini moleküler düzeyde retinoik asit reseptör (RAR) ve retinoid X reseptör (RXR) olan nükleer reseptörler üzerinden gösterirler. Retinoid-reseptör kompleksi AP1 veya NF-IL6 transkripsiyon faktörleri üzerinden etkilerini gösterir (1, 2, 22).

En sık görülen yan etkisi "retinoid dermatiti" olarak adlandırılan eritem, kuruluk, deskuamasyon, kaşıntı, yanma ve batma ile karakterize durumdur. İlk aylarda görülür, zamanla geriler. Fotoalerjik ve fototoksik reaksiyonlara yol açmamalarına rağmen hastaların cildi güneşe karşı daha hassas hale gelir. İlk 3-4 haftada akne lezyonlarında alevlenme olabilir. Hastalar tedaviye cevabın birkaç ayda çıkacağı konusunda bilgilendirilmeli ve iritasyonu azaltmak için yumuşak temizleyiciler ile nemlendiriciler ve güneşten koruyucular kullanmaları konusunda desteklenmelidirler. Tedaviye en düşük konsantrasyonla ve aralıklı olarak başlamak, az miktarda kullanmak (tüm yüze bezelye tanesi kadar) ve gerekirse kısa kontakt şeklinde tedavi süresini kısaltmak iritasyon etkisini azaltmada yardımcı olur. Aşındırıcı temizleyiciler, astrinjenler gibi diğer tahriş edici ajanlardan kaçınılmalıdır (1, 23, 25, 28).

Akneli hastalarda normal görünümü deride bile histopatolojik olarak mikrokomedonlar tespit edildiği için retinoidler ve diğer topikal tedaviler sadece akne lezyonlarına değil, normal görünen tüm cilde uygulanmalıdır (14). Topikal retinoidler tüm yüze, kuru bir cilde ve gece sürülmelidir. Retinoidler hem fotosensitivite yaptığı hem de ultraviyole ile inaktif oldukları için gece kullanımları tercih edilir (1, 23).

Topikal retinoidler aknenin idame tedavisinde de tercih edilir, amaç gelişebilecek rekürrensleri engellemek ve antibiyotik kullanımını en az indirmektir (2, 3).

Gebelik ve laktasyonda kullanımları kontrendikedir (1, 26).

Topikal retinoidler farklı formülasyonlarda tretinoin, adapalen, tazaroten, izotretinoin, motretinid, retinaldehit ve beta-retinol glukuronid şeklinde bulunmaktadır (3, 26).

Tretinoin ilk tanımlanan topikal retinoid olup, farklı konsantrasyonlar ve formülasyonlarda piyasada bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda 12 haftalık tedavi sonunda non-inflamatuvar lezyonlarda %33-81, inflamatuvar lezyonlarda %17-71, total olarak tüm lezyonlarda %22-83 oranında gerileme yaptığı bildirilmiştir. Yurtdışında tolerabilitesini artırmak için mikrosferik ve polimerize formu geliştirilmiştir. Ultraviyole ile inaktif olur, benzoil peroksitle okside olur, bu nedenlerle gece tek doz halinde kullanılmalı ve benzoil peroksitle eş zamanlı olmamalıdır (3, 25, 26, 28).

Adapalen üçüncü jenerasyon sentetik retinoid olup, stabil ve lipofilik bir moleküldür. Lipofilik özellikleri nedeniyle pilosebace üniteden selektif olarak alınır. Tretinoinden farklı olarak ışıktan etkilenmez ve benzoil peroksitle oksidasyona dirençlidir. Doku yüzü hasta üzerinde yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre %0.1'lik adapalen jel %0.025 tretinoin jel kadar etkili bulunmuştur. On iki haftalık tedavi sonunda lezyonlarda adapalenle %49-63 oranında gerileme saptanmış ve hastaların %80-89'da klinik cevap çok iyi bulunmuştur. Ayrıca adapalen hastalar tarafından daha kolay tolere edilmiştir (3, 25, 26).

İzotretinoinin etkisi tretinoin ve adapalene benzer, ancak iritasyon etkisi daha azdır. Oral izotretinoinden farklı olarak sebum sekresyonunu azaltmaz (3, 26).

Tazaroten %0.05 ve %0.1 konsantrasyonlarda günde bir kez kullanımda 12 hafta sonunda sırasıyla %51 ve %68 oranında iyileşme sağlamıştır. Tolerabilitesi yüksek olup, ciddi yan etkilere yol açmamıştır. Papül ve açık komedonlar üzerindeki etkisi tretinoinden daha iyidir (3, 26).

Retinaldehit all-trans-retinoik aside transforme olarak etkisini gösterir. Retinol ve retinoik asit, retinol β-glukuronide metabolize olarak etkilerini gösterirler (3).

Sonuçta; topikal retinoidler aknenin çoğu formunda primer tedavidir, olabildiğince erken başlanmalıdır, inflamatuvar lezyonlar olduğunda antimikrobiyal tedaviyle kombine edilmelidir ve idame tedavinin ana parçasıdır (3, 23, 25, 26, 28).

Topikal Antibiyotikler

Topikal olarak eritromisin, klindamisin en çok kullanılanlardır, tetrasiklinin topikal olarak etkili olmadığı ve kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Topikal antibiyotiklerin etkileri yavaştır ve mikrobiyal direnç riskinden dolayı monoterapi şeklinde üç aydan uzun süreli kullanılmaları önerilmemektedir. Yan etkiler minimaldir, eritem, soyulma, kaşıntı, kuruluk ve yanma olabilir. Klindamisine bağlı nadir pseudomembranöz kolit olguları bildirilmiştir (1, 3, 27, 29).

Son yıllarda dapsonun %5'lik topikal formu akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Antimikrobiyal ve antiinflamatuvar etkileri vardır, özellikle konvansiyonel tedavileri tolere edemeyen hafif inflamatuvar akne hastalarında alternatif bir seçenek olabilir. Sistemik dapsonun yan etkilerini göstermez ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda bile kullanılabilir. Benzoil peroksitle beraber kullanıldığında uygulanan deride kahverengimsi bir boyamaya neden olduğu bildirilmiştir (29, 30).

Diğer Topikal Antimikrobiyal Ajanlar

Benzoil peroksit (BPO) *P. acnes* için güçlü bakteriyosidal bir ajan olup, hafif-orta şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılır. Antibiyotiklerden daha kısa sürede (ortalama iki haftada) etki eder. Komedogenezis üzerine etkisi *P. acnes* üzerinden indirekt yoldadır. Şimdiye kadar BPO'ya karşı direnç bildirilmemiştir. Yüzde 2.5, 5 ve 10'luk konsantrasyonları vardır, iritan der-

matit yan etkisini azaltmak için başlangıçta düşük konsantrasyondaki preparatlar tercih edilebilir veya uygulama sıklığı azaltılabilir. Okside edici bir ajan olması sebebiyle giysilerin rengini açabileceği hakkında hasta bilgilendirilmelidir (1, 3, 23, 25-28).

Azelaik asit bir dikarboksilik asit olup, %20 konsantrasyonda krem şeklinde kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları; *P. acnes* ve *S. epidermidis* sayısını azaltmak, hafif anti-inflamatuvar ve komedolitik etki göstermektedir. İnflamatuvar ve komedonal akne günde iki kez tek başına veya diğer tedavilerle beraber kullanılabilir. Hiperaktif ve anormal melanositler üzerindeki antiproliferatif etkileri nedeniyle post-inflamatuvar pigmentasyonu azaltır. Yan etkileri topikal retinoidlerden daha hafiftir (1, 3, 26).

Sodyum sulfasetamid bakteriyostatik etkili ve uzun yıllardır akne tedavisinde kullanılan bir ajandır. Tek başına veya %5 sülfürle kombine kullanılır. İritasyon riski yok denecek kadar azdır. Sulfonamidlere karşı sensitivitesi olanlarda kullanılmamalıdır (1, 25, 27).

Salisilik asit komedolitik ve zayıf antiinflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılır, diğer ajanların penetrasyonunu artırır. Aktif akne lezyonlarında kurutucu etkisi vardır. İdame tedavisinde kullanılabilir (1, 23).

Nikotinamid: Vitamin B3'ün amid derivativesidir. Sitokin üretimini ve lökosit kemotaksisini inhibe eder. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etkinliğiyle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (31, 32).

Kombinasyon Tedavisi

Aknenin patogenezindeki farklı basamakları etkileyerek hem komedonal hem de inflamatuvar lezyonlarda hızlı ve etkili bir cevap oluşturmak amaçlanmıştır. Ayrıca bakteriyel direnç riskini azaltmak için önerilen stratejilerden biridir. Hazır topikal antibiyotik+BPO ve adapalen+BPO kombine preparatları bulunmaktadır, kullanımları daha kolay olduğu için hastanın tedaviye uyumunu artırır. Retinoid ile antimikrobiyal ajanların kombine edilmesi en mantıklı olanıdır ve birçok akne hastasında ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Topikal retinoidler aknenin başlangıç lezyonu olan mikrokomedon gelişimine en etkili ajandır, antiinflamatuvar etkileri zayıftır; BPO antimikrobiyal etkili olup keratolitik etkisi zayıftır; antibiyotikler antiinflamatuvar 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. Topikal retinoidlerin veya BPO'nun oral antibiyotiklerle beraber kullanılması hem tedavi etkinliğini artırır hem de tedaviye cevap süresini kısaltır (2, 3, 27, 33-35).

Kombinasyon tedavisi inflamatuvar akne lezyonları tedavisinde kullanılmalı, inflamatuvar lezyonlar düzelince tedavi topikal retinoidle idame edilmelidir (2, 3, 34).

Sistemik Antibiyotikler

Sistemik antibiyotikler orta ve şiddetli inflamatuvar akne tedavisinde kullanılırlar. En çok tercih edilenler; tetrasiklinler ve deriveleri (doksisisiklin, minosiklin, limesiklin), makrolidler (eritromisin, azitromisin) ile ko-trimokzazol ve trimetoprimdir. Trimetoprim-sülfametoksazol veya tek başına trimetoprim genellikle tetrasiklinlere ve makrolidlere dirençli olgularda 3. basamak tedavide seçilebilir. İkinci jenerasyon olan doksisisiklin, minosiklin ve limesiklin birinci jenerasyon tetrasikline göre daha hızlı cevap oluşturur. Diğer akne tedavilerinde olduğu gibi 4-8 haftada etki gösterirler, ideal kullanım süresi üç aydır. Genellikle iyi tolere edilirler,

ancak bazı hastalarda gastrointestinal yan etkiler ve vajinal kandidiyazis gelişmesi kullanımlarını kısıtlar. Tetrasiklinler iskelet gelişimini inhibe ettikleri ve kalıcı dişlerde diskolorasyon yaptıkları için 12 yaş altında ve gebelerde kontrendikedirler. Doksisisiklin ve minosiklin tetrasikline göre daha lipofiliktir ve pilosebace foliküle daha iyi penetre olur. Doksisisiklinin fotosentivite yan etkisi diğer tetrasiklinlere göre daha fazladır. Minosiklin skarlarda ve güneşe maruz bölgelerde pigmentasyona neden olabilir, daha az olarak vertigo, ilaca bağlı lupus ve intrakraniyal basınç artışı yapabilir (1, 3, 25).

Antibiyotikler *P. acnes* sayısını azaltır ve anti-inflamatuvar etkilidirler. Komedogenezis üzerinde indirekt etki gösterirler. Antibiyotik kullanımında doz değişkenlik gösterir. Genellikle hekimin tecrübesine göre her hasta için farklı doz seçeneği kullanılır. Uzun süreli tedavilerde dirençli bakteri suşları gelişmektedir, sadece *P. acnes*'e karşı değil, derideki koagülaz negatif stafilokoklara, burunda *S. aureus*'a, oral kavitede streptokoklara ve gastrointestinal kanalda enterobakterlere karşı da direnç gelişmektedir. Antibiyotik direnci olduğunda akne lezyonlarında gerileme zayıf olmaktadır ayrıca bu hastalarda üst solunum yolları enfeksiyonu ve diğer enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (1-3).

Uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı gelişebilecek diğer bir durum Gram (-) follikülit olup, perioral ve perinazal bölgelere lokalize, ani başlangıçlı püstüllerin gelişmesiyle karakterizedir. Şüphelenilen durumlarda kültür alınmalıdır (1).

P. acnes direnci: Kırk yıldan uzun süredir antibiyotikler aknenin ana tedavi ajanlarındandır. İlk olarak 1970'lerin sonlarında eritromisin ve klindamisine hassas olmayan birkaç *P. acnes* suşu tanımlanmış ve klinik olarak önemsizdir. 1980'lerin başında topikal antibiyotiklerin piyasaya çıkışından sonra ABD'de klinik olarak önemsenen dirençli suşlar bildirilmiştir. Antibiyotik direnci 1980'lerin sonları 1990'ların başından itibaren giderek artmış ve dünya için problem oluşturmaya başlamıştır. Bazı referans merkezlerinden %65 oranında prevalans bildirilmiştir. Eritromisine dirençli suşlar klindamisine de çapraz direnç gösterirler. Oral antibiyotik tedavisinin süresiyle *P. acnes* direnç oranı doğru orantılıdır, bir çalışmada antibiyotik tedavisinden 12-24 hafta sonra direncin görüldüğü bildirilmiştir. *P. acnes*'e karşı gelişen direnç diğer bakterilere hatta deri florasına da aktarılmaktadır. Bakteriyel direnç sıklık sırasına göre eritromisin, tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklinde görülmektedir, hatta birkaç çalışmada minosikline karşı direnç saptanmadığı bildirilmiştir. Minosiklinin direnç riski minimal olsa bile diğer yan etkileri ciddi olup (ilaca bağlı lupus eritematozus, hepatit vb.) aknenin ilk basamak tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda, doksisisiklinin submikrobiyal dozlarda (40 mg/gün) kullanımının toplam lezyon sayısını azalttığı, iyi tolere edildiği, deri florası üzerine antibakteriyel etki oluşturmadığı ve dirençli suşlarda artma yapmadığı gösterilmiştir (1, 2, 34-36).

P. acnes ve diğer bakterilere karşı antibiyotik rezistansını önlemede önerilen stratejiler; topikal veya sistemik antibiyotiklerin monoterapi şeklinde kullanılmaması, özellikle farklı kimyasal yapıları oral ve topikal antibiyotiklerin beraber kullanılmaması, rotasyonel antibiyotik kullanımından kaçınılması, kullanılması gerektiğinde antibiyotikler arasında 5-7 gün BPO kullanılması, antibiyotik kullanım süresinin minimuma indirilmesi, 3-4 aydan uzun kullanımlarda sürüldüğü bölgede bakteriyel direnç gelişimini azalttığı için tedaviye BPO eklenmesi, inflamasyon kontrol altına alındığında antibiyotiğin kesilmesi, idame tedavide topikal retinoidlerin kullanılması, antimikrobiyal etki isteniyorsa BPO eklenmesi ve idame tedavide antibiyotik kullanılmamasıdır (1, 2, 34-36).

Antibiyotik Rezistansını Önlemek İçin Önemli

Topikal veya sistemik antibiyotikleri monoterapi şeklinde kullanmayınız
Özellikle farklı kimyasal yapıları oral ve topikal antibiyotikleri birlikte uygulamayınız

Rotasyonel antibiyotik kullanmayınız, kullanılması gerekiyorsa BPO seçiniz

Antibiyotik kullanım süresini minimuma indiriniz

İnflamasyon kontrol altına alındığında antibiyotiği kesiniz

İdame tedavide:

Antibiyotikleri değil topikal retinoidleri kullanınız

Antimikrobiyal etki isteniyorsa BPO ekleyiniz

Hormonal Tedavi

Özellikle başka bir sebeple (kontrasepsiyon, izotretinoin kullanımı için kontrasepsiyon, düzensiz menstrüasyonu gibi) oral kontraseptif kullanması istenen kadınlarda oldukça iyi bir seçenektir. Kanıtlanmış ovaryen veya adrenal hiperandrojenizm durumları ile PKOS, SAHA sendromu veya hiperandrojenizm bulguları olan akne hastalarında da hormonal tedavi ilk seçenek olabilir. Tekrarlayan izotretinoin tedavisine veya geleneksel tedaviye cevap vermeyen kadınlar, özellikle çenede lokalize lezyonlarla karakterize geç başlangıçlı akne (akne tarda), premenstrüel alevlenme gösterenler ve şiddetli seboresi bulunan akne hastalarında ise alternatif seçenektir. Hormonal tedavinin amacı sebase bezler ve foliküler keratinositler üzerindeki androjenlerin etkilerini azaltmaktır. Akne patofizyolojisindeki basamaklarının çoğuna etki etmek amacıyla oral antibiyotikler, topikal retinoidler veya BPO ile kombine edilmesi önerilmektedir. Erkeklerde ve gebelerde kullanımı kontrendikedir. Hormonal tedavinin etkilerinin ortaya çıkması üç ayı bulabilir (1, 3, 5, 20, 37).

Anti-androjenler DHT'nin reseptörlerine bağlanmasını engellerler. Hormonal tedavide kullanılan diğer ilaçlar ise ovaryen ve adrenal androjen üretimini bloke eder. Gelecekte, derinin androjen metabolizmasında rol alan enzim inhibitörleri aknenin hormonal tedavisindeki yerini almaktadır (1, 3, 5, 20, 37).

Östrojenler: Sebum üretiminin supresyonu için gereken östrojen miktarı genellikle ovulasyon baskılanması için gerekenden daha fazladır. Overlerden gonadotropin salınımını engelleyerek androjenlerin üretimini baskırlar, ayrıca hepatik seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini artırır. Bazı hastalar 0.035-0.050 mg etinil estradiol veya esterlerine cevap verir, bazen daha yüksek dozlar gerekir. Kronik östrojen tedavisinin olası yan etkileri açısından dermatologlar yeterince uyanık olmalı, bu konuyla ilgili yeterli tecrübesi olmayanlar bir jinekologla çalışmalıdır (3, 5).

Anti-androjenler veya androjen reseptör blokörleri arasında siproteron asetat, drospirenon, spironolakton ve flutamid sayılabilir (1, 3, 5, 20).

Siproteron asetat (SPA) progestasyonel bir anti-androjendir. Antigonadotropin etkisi de olan tek anti androjendir. FSH ve LH üretimini inhibe ederek ovaryen fonksiyonları baskılar ve serum androjen düzeylerini düşürür. DHT'nin reseptörlerine bağlanmasını engeller, 5 α -redüktaz aktivitesini azaltır. İki mg SPA 35 veya 50 μ g etinil estradiol ile kombine formu birçok Avrupa ülkesinde akne tedavisinde kullanılmaktadır. SPA Amerika'da bulunmamaktadır. 50-100 mg/gün SPA tedavisi (beraberinde 50 μ g etinil estradiol var veya yok) hastaların %75-90'da tam iyileşme sağlamıştır. Yan etkileri menstrüel anormallikler, göğüslerde hassasiyet, bulantı, kusma, kilo alımı, bacak ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, karaciğer disfonksiyonu ve nadiren pıhtılaşma bozukluklarıdır (1, 3, 5, 20, 37).

Klormadinon asetat bazı Avrupa ülkelerinde bulunmaktadır ve etkisi SPA'dan biraz daha azdır (5).

Spironolakton hem androjen reseptör blokajı yapar, hem de 5 α redüktazı inhibe eder. Günde iki kez 50-100 mg dozunda kullanıldığında sebum üretimini azaltarak akneyi düzeltir. Yan etkiler doza bağımlıdır bu nedenle tedaviye 25-50 mg/gün gibi düşük dozlarla başlanmalıdır. Etkili idame doz 25-200 mg/gündür. Hiperkalemi (genç hastalarda nadirdir), düzensiz mensler, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı ve yorgunluk yan etkileridir. Gebelerde kullanıldığında erkek fetusta feminizasyona yol açabilir. Bu riski ve irregüler mensleri engellemek için oral kontraseptifle kombine edilmelidir (1, 3, 5, 20, 35, 37).

Drospirenon bir spironolakton derivativesidir. Antiandrojenik etki yanısıra mineralokortikoid aktiviteyi de azaltır, böylece oral kontraseptiflerin sıvı retansiyonu yan etkisini de azaltmaktadır (5, 37).

Flutamid androjen reseptörünü bloke eder. Kadınlarda akne veya hirsutismusun tedavisinde günde iki kez 250 mg dozunda oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmaktadır. Spironolakton ile flutamidin kıyaslandığı 3 aylık bir çalışmada flutamid seboresi ve akneyi azaltmada daha etkili bulunmuştur. Yan etkileri oldukça fazladır, bu da akne tedavisinde kullanımını kısıtlar. Fatal hepatite yol açabilir (3, 5).

Oral kontraseptifler direkt gonadotropin supresyonu yaparak ve ovulasyonu engelleyerek ovaryen androjen üretimini engellerler. Serbest testosteronu azaltır ve SHBG düzeyini artırır. Bazı progesterinler intrinsik androjenik aktiviteyi artırabilir, bu nedenle düşük androjenik aktiviteye sahip ikinci jenerasyon (etinodiyol diasetat, noretindiron, levonorgestrel) veya üçüncü jenerasyon (desogestrel, norgestimat, gestoden) progesterinlerin olduğu oral kontraseptifler tercih edilmelidir. Üç ila altı siklus tedavi sonrası akne de belirgin düzelme olmazsa tedaviye spironolakton eklenebilir. En ciddi yan etki olan tromboembolizm riski modern formülasyonlardaki düşük östrojen düzeyleriyle azaltılmıştır. Genellikle çoğu kadın tarafından kolay tolere edilir. Bulantı, kusma, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, lekelenme, ara kanamalar, bacaklarda ödem ve kilo alımı geçici yan etkiler olup, tedavinin ilk aylarından sonra kaybolur. Başlangıçta akne de hafif bir alevlenme görülebilir (1, 3, 5, 20, 35, 37).

Glukokortikoidler 11- veya 21-hidroksilaz eksikliğiyle giden serum DHEAS düzeyleri yüksekliği olan kadın ve erkek hastalarda adrenal kaynaklı androjenleri bloke etmek amacıyla kullanılırlar. Aknenin akut alevlenmelerinde veya çok şiddetli akne tiplerinde de kullanılabilirler. 2.5-5 mg prednizon veya 0.25-0.75 mg deksametazon oral olarak yatma zamanında günlük veya gün aşırı verilebilir. Özellikle deksametazon kullanıldığında adrenal supresyon gelişebilir. Hastalar tedavinin 2.-3. ayında adrenal supresyon açısından ACTH stimülasyon testiyle kontrol edilmelidirler (3, 5, 35).

GnRH agonistleri olan nafarelin, leuprolide ve buserelin pitüer bezden LH ve FSH'nin siklik salınımını engelleyerek ovaryen androjen üretimini inhibe ederler. Oral yoldan verilemezler, nazal spreyleri ve enjektabl formları vardır. Pahalı olmaları ve yan etkileri (menopozal semptomlar, baş ağrısı ve kemik kaybı) akne tedavisinde kullanımlarını kısıtlar (3, 5).

Hormonal tedavi özellikle serum androjen düzeyleri yüksek olan akne hastalarında çok etkilidir. Ama normal androjen seviyelerine sahip iyi seçilmiş kadın hastalarda da oldukça etkili bir seçenektir. Özellikle yüzün alt bölgesinde ve boyunda akne lezyonu olan, premenstrüel alevlenme gösteren, az sayıda ağrılı, derin yerleşimli inflamatuvar papül ve nodülü olan erişkin kadın ve seksüel olarak aktif genç hastalar hormonal tedaviye çok iyi yanıt verirler. 3-6 siklus oral kontraseptif kullanılmasına karşın

iyileşme görülmezse tedaviye spironolakton eklenebilir. Hormonal tedavinin antibiyotikler ve topikal retinoidlerle kombine edilmeleri etkinliklerini artırır (1, 3, 5, 20).

Sistemik Retinoid Tedavisi

Sentetik retinoidlerin ilk jenerasyonundan non-aromatik bir retinoid olan izotretinoin 1971 yılından beri Avrupa'da akne tedavisinde kullanılmaktadır. FDA 1982 yılında izotretinoinin şiddetli ve dirençli nodüler aknenin tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Aknenin patofizyolojisinden sorumlu dört basamağa da etkili olan tek ajandır. Başlangıçta diğer tedavilere cevap vermeyen şiddetli nodüler akne tedavisinde kullanılırken tedavi deneyiminin artmasıyla günümüzde endikasyonları genişlemiştir (1, 38, 39). Bunlar;

1. Geleneksel tedavilere cevap vermeyen inflamatuvar orta şiddette akne,
2. Relaps gösteren kronik akne hastaları (oral antibiyotik veya dört aylık hormonal tedaviye rağmen %50'den daha az bir düzelme olanlar),
3. Şiddetli hiperseboresi olan akne hastaları,
4. Skarlaşmaya yol açan akne hastaları,
5. Ciddi psikososyal etkiye yol açan akne lezyonları,
6. Akne konglobata,
7. Akne fulminans
8. Gr (-) follikülit

Yıllar içinde oluşan deneyimler doğrultusunda izotretinoin ile uzun süreli remisyon sağlanabilmesi için önerilen kümülatif doz 120-150 mg/kg'dır. Tok karnina ve tercihan ikiye bölünmüş dozlarda kullanılmalıdır. 1 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında toplam süre dört aydır, ancak bu dozla başlanıldığında retinoid toksitesine bağlı görülen özellikle mukokutanöz yan etkiler hasta uyumunu bozmaktadır. Ayrıca hastaların yaklaşık %6'sında ilk ayda akne lezyonlarında alevlenme görülmektedir. Bunları önlemek için izotretinoin tedavisine 0.5 mg/kg/gün'den düşük olmayan bir dozla başlanmalı ve klinik takipte 1-2 ay sonra doz 0.75-1 mg/kg/gün'e yükseltilmelidir. Trunkal aknesi olanlar ile ciddi noduler akneli hastalarda kümülatif dozun yaklaşık 150 mg/kg olması relaps riskini azaltmaktadır. Kümülatif doz tamamlansa bile 0.5 mg/kg/gün'den düşük dozlarda rekürrens riski daha sıktır (1, 3, 35, 38, 40). İzotretinoin tedavisi sonrası iki yıl içinde %20 oranında relaps riski mevcut olup, bu riski azaltmak için yüksek doz (1.6 mg/kg/gün; kümülatif doz 290 mg) izotretinoinin tedavisinin etkinliği ve yaşam kalitesine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sonuç etkili ve güvenilir bulunmuş ve tedavi sonrası üç yılda %12.5 oranında relaps bildirilmiştir (41).

Çok şiddetli inflamatuvar lezyonu olanlarda, akne fulminans, pyoderma fasiyale gibi diğer varyantlarda izotretinoin tedavisi öncesi veya başlangıcında 0.5-1 mg/kg/gün dozunda 2-6 hafta süreyle oral prednizon tedavisi vermek gerekebilir (1, 3, 38).

Düşük doz veya intermitan tedavi iyi seçilmiş bazı akne hastalarında önerilebilir. Trunkal aknesi olmayan yüzde lokalize hafif derecedeki akne hastaları, inflamatuvar lezyon sayısı 20'nin altında olanlar ile sebum atılım hızı normal olanlarda düşünülebilir. İntermitan tedavide önerilen altı ay boyunca dört haftada bir hafta 0.5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin'dir. Bu doz şemasının uygulandığı bir çalışmada %88 oranında başarı sağlanmıştır. Ancak hastaların %39'da relaps görülmüştür. Relaps gösterenlerin %73'ü trunkal aknesi olan hastalarıdır (42). Düşük doz şemasında 24 hafta boyunca 0.25-0.4 mg/kg/gün dozu önerilmektedir. Normal doz, düşük doz ve intermitan tedavi şemalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada düşük doz şeması intermitan tedaviye göre daha etkili bulunmuş

ve orta şiddetli akne bir seçenek olarak önerilmiştir (34). Nadiren akne 50'li yaşlara kadar sebat etmektedir, yapılan bir çalışmada 56-75 yaşında persistan akneli (beşi hafif, beşi orta şiddette) 10 hastaya altı ay boyunca 0.25 mg/kg/gün dozunda izotretinoin verilmiş ve altı hastada 3-4. ayda, dört hastada 6. ayda tam düzelme sağlanmıştır. Yapılan takiplerde üç yıl sonra 10 hastadan dokuzunda akne saptanmazken, bir hasta 11. ayda relaps göstermiştir. Sonuçta; yaşlı akne hastalarında düşük doz izotretinoin iyi bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır (43).

İzotretinoin teratojen bir ilaçtır ve gebelik kontrendikedir, kardiyovasküler ve kraniyofasiyal anomalilere yol açmaktadır. İlaça başlamadan önce gebelik testi yapılmalı ve menstrüel siklusun 1-3. gününde tedaviye başlanmalıdır. Gebelik testinin her ay düzenli olarak yapılması ve ilaç kesiminden bir ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemesi gerekmektedir. Hastalara en az iki kontrasepsiyon metodunu uygulamaları önerilmektedir (1, 39, 44).

İzotretinoin tedavisi sırasında en sık görülen mukokutanöz yan etkiler doza bağlıdır. Mukokutanöz yan etkiler %4.8 oranında sebat edebilmektedir. Tablo 1'de izotretinoinin sık görülen klinik yan etkileri ve bunlara yönelik öneriler görülmektedir (1, 3, 35, 38, 40).

Laboratuvar bulgularının moniterizasyonu ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. En son önerilen ilaç başlangıcından evvel tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, AF, LDH, bilirubin), kreatin kinaz, trigliserid, VLDL, LDL ve HDL kolesterol seviyelerine bakılması ve 4. ve 8. haftalarda tekrarlanmasıdır. Normal değerlerde tedavinin kalan süresinde laboratuvar parametrelerine bakılmasına gerek yoktur. Düzeylerde normalin üzerinde yükselmeler olması durumunda moniterizasyona devam önerilmekte ve gerektiğinde doz ayarlanması gerekmektedir (1, 35, 40, 45).

Hipertrigliseridemi en sık görülen sistemik yan etki olup, %25 hastada görülebilir. Obezite, yüksek alkol kullanımı ve diyabet hipertrigliseridemi için risk faktörleridir, bu durumlarda aylık takip önerilmektedir. Açlık trigliserid düzeyinin 800 mg/dL'e varması durumunda izotretinoin kesilir, daha az yüksekliklerde doz azaltılması yeterlidir. Başlangıçta hiperlipidemi olanlarda izotretinoin yüksek doz başlanmamalıdır, çünkü bu hastalarda akut pankreatit ve eruptif ksantom gelişme riski daha yüksektir (35, 40).

Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmeler genellikle hafif olup, tedavinin ilk 2-8 haftalarında görülür, tedavinin devamında bile kendiliğinden 2-4 hafta içinde normale döner. Transaminazlarda üst sınırın üç katından fazla yükselme olması durumunda tedavi kesilir, 2-3 kat yükselmelerde tedaviye ara verilir (38, 40).

Özellikle aşırı fiziksel aktivite yapan hastalarda kas ağrısı ve krampları görülebilir ve nadiren kreatin kinaz düzeylerinde yükselmeler olabilir (38, 40).

Retinoide bağlı hem mukokutanöz yan etkileri, hem de kolesterol ve trigliseride yönelik yükselmeleri engellemek için 800 IU/ gün vit E önerilmiştir, ancak yapılan başka bir çalışmada bu desteklenmemiştir (46, 47). Retinoid kullanımıyla L-carnitin düzeylerinde düşme saptanmış ve izotretinoin kullanan hastalarda 100 mg/kg dozunda L-carnitin desteğinin hem artralji ve myaljiye iyi geldiği, hem de trigliserid düzeylerinde ve KCFT'de düzelme sağladığı bildirilmiştir (48).

Akne tedavisinde izotretinoin kullanımıyla ilgili önemli radyolojik anormallikler nadiren bildirilmiştir. Osteoporoz gözlenmemiştir (3, 40).

Santral sinir sistemi yan etkileri oldukça nadir olup, artmış intrakraniyal basınca bağlı baş ağrısı, bulantı ve kusma görülebilir. İntrakraniyal basıncı

Tablo 1. İzotretinoin tedavisinin klinik yan etkileri ve buna yönelik öneriler

Yan Etki	İnsidans	Öneriler
Keilitis	%96	Vazelin veya dudak koruyucular
Fasiyal dermatit	%55	Komedojenik olmayan nemlendiriciler
Burun kuruluğu	%51	Nazal yumuşatıcılar
Kserozis, pruritus, deskuamasyon, iritan dermatit, deri frajilitesi	%20-50	Kaşıntı genellikle kserozise bağlıdır, avuç içi ve ayak tabanlarında soyulma olabilir, nemlendiriciler kullanılabilir. Egzematöz değişiklikler görülürse %1 hidrokortizon merhemleri önerilebilir. Ağda ve lazer epilasyondan kaçınılmalı ve deriyle ilgili cerrahi girişimler 4-6 ay yasaklanmalıdır.
Kseroftalmi, Konjunktivit	%19	Kontakt lens kullananlarda daha sık. Suni göz yaşı kullanılabilir.
Alopesi	%13	Doza bağımlı ve genellikle reversibl. Şiddetliyse dozu azalt veya kes. %0.5 hastada kalıcı olabilir.
İmpetiginizasyon	%7.5	Şiddetli keilit, nazal vestibülit ve dermatit gelişince stafilokokal impetigodan şüphelen. Topikal veya oral antibiyotik tedavisi başla.
Fotosensitivite	%1-5	Güneşten uzak dur. Güneşten koruyucu nemlendiriciler kullanılabilir.
Artralji – Myalji	%15-20	Genellikle geçici ve epizodiktir, egzersizle ilişkilidir. NSAİİ'ya nadiren gerek duyulur.
Baş ağrısı	%5-16	Genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez. Şiddetli olduğunda ve konsantrasyon bozulduğunda ve görmede bulanıklık olursa pseudotümör serebri (%0.5) yönünden araştırılmalıdır. İlaç kesilip daha düşük bir dozla yan etki görülmezse başlanabilir.
Duygudurum değişiklikleri, depresyon	Nadir	Depresyon hikayesi olanlarda dikkatli olunmalı ve ruh hali değişiklikleri bakımından izlenmeli
Gece görmede azalma	?	Nadiren sebat eder. Geceleri araba kullanmak konusunda hastalar uyarılmalıdır.

artıran tetrasiklin ve vitamin A gibi ilaçlarla kullanımı kontrendikedir (40, 49). İzotretinoin ile depresyon ve intihar girişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış ve kesin bir sonuca varılamamış olmasına rağmen, duygudurum değişiklikleri, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar hastayla, özellikle ailesi ve gerekirse arkadaşlarıyla konuşulmalı ve izotretinoin tedavisi öncesi mevcut olan ve tedavi sırasında görülen psikiyatrik değişiklikler hakkında doktoru bilgilendirme konusunda destek alınmalıdır. Hastaların bir yıl sonrasına kadar bu konuda takip edilmeleri önerilmektedir (24, 34, 40, 50).

Son yıllarda izotretinoin kullanımıyla inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) gelişme riski arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Olası bir birlikelik yönünde bildirimler vardır (51). Yapılan 12 yıllık popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında IBH ile izotretinoin arasında bir birlikelik olmadığı, ancak İBD ile akne arasında olası bir ilişkinin olabileceği öne sürülmüştür (52).

İzotretinoin tedavisi sonrası akne relapslarının çoğu ilk 12 ay içinde görülmektedir. Relaps nedenleri arasında şiddetli akne, uzun süreli akne, trunkal akne, tedavi başlangıcında makrokomedonların çok olması, pre-pubertal ve erken pubertal dönemde izotretinoin kullanımı, düşük doz izotretinoin kullanımı, endokrin bozukluklar ve tedavi başlangıcında 25 yaş üzerinde kadın olmak sayılabilir. İdame tedavisinde topikal retinoid kullanımı gelişebilecek mikrokomedonları engelleyerek olası relapsları engelleyebilir (3, 38, 53).

Akne bazen sistemik hastalıklar ve/veya tedavilerle beraber görülebilir ve izotretinoin kullanımı gerekli olabilir. Bu gibi durumlarda doz ayarlanması gerekebilir. Gebelik, laktasyonda kullanım ve beraberinde tetrasiklin ve deriveleri, vitamin A ile metotreksatin kullanımı kontrendikedir (38, 48).

Yardımcı akne tedavileri

Deri bakımı ılık su ve deri pH.sına uygun temizleyici ajanlar kullanılarak günde iki kez yapılmalıdır. Amaç; derinin nazikçe temizlenmesi ve kullanılacak topikal tedavilere hazır hale getirilmesi, akne tedavilerine bağlı ortaya çıkan iritasyonun azaltılması ve bazı ürünlerde bulunan aktif akne

azaltıcı ürünlerle mevcut medikal tedaviye yardımcı olunmasıdır. Uygun kozmetolojik yaklaşım hastanın tedaviye uyum ve güvenini artıracaktır. Antibakteriyel sabunlar etkisizdir ve iritasyon yapabilir. BPO içeren temizleyiciler kullanılabilir. Kullanılan güneşten koruyucu kremlerin ve kozmetiklerin komedojenik olmaması gerekir (54, 55).

Komedon ekstraksiyonu ve "light" koterizasyon özellikle makrokomedonları ve gömülü komedonları olan hastalarda tedavi öncesinde uygulanması klinik yanıtı artırmakta ve hasta uyumunu yükseltmektedir (9, 56).

Kimyasal soyma sebore ve hafif-orta şiddetteki akne hastalarında medikal tedaviye yardımcı olur ve tedavi süresini kısaltarak hastanın tedaviye olan güvenini ve uyumunu artırır. İdame tedavisinde de kullanılabilen öne sürülmüştür. En çok kullanılanlar glikolik asit, salisilik asit ve trikloroasetik asittir. İnflamatuvar lezyonlarda ilk seanslarda alevlenme görülebilir ancak tedavi seanslarına devam edildikçe bu yan etki azalır (1, 3, 56, 57).

Işık/lazer tedavisi ve fotodinamik tedavi: *P. acnes* sayılarının azaltılması ve sebace bezlerin fonksiyonlarının engellenmesi hedeflenir. Birçok ışık kaynağı (mavi, mavi-kırmızı ışık kaynakları), lazer veya fotodinamik tedavi medikal tedaviye yardımcı olarak veya bu tedavileri tolere edemeyen ya da kullanmayan hastalarda alternatif olarak kullanılmaktadır. Etkinlikleri ve uzun süreli etkileriyle ilgili kesin veriler henüz yoktur. Özellikle mavi ışık ve fotodinamik tedavi gelecek vadettmektedir (2, 3).

Kortikosteroidler: topikal olanlar pyojenik granülom benzeri lezyonlarda, intralezyonel enjeksiyon büyük enflame olan lezyonlarda ve sistemik kortikosteroidler akne konglobata, akne fulminans gibi şiddetli varyantlarda ve konjenital adrenal hiperplazinin olduğu hastalarda kullanılabilir (1, 3, 38, 56).

Çinko kemotaksisi ve 5 α -redüktaz ile TNF- α üretimini inhibe eder, süperoksit dismutazı indükler. Komedonlara etkisi yoktur ama hafif papüler lezyonlara etkili olabilir. Fototoksik olmadığı için yaz aylarında kullanılabilir. 200 mg/gün dozunda aç karnına tetrasikline alternatif olabilir. Gastralji ve bulantı yapabilir (3).

Akne Skarlarının Tedavisi

Akne lezyonlarının şiddetinden bağımsız olarak gelişen skarlar fiziksel görünümü bozar ve psikososyal durumu olumsuz yönde etkiler. Ne yazık ki hangi hastada skar gelişeceğini ön görmek mümkün değildir. Akne başlangıcıyla tedavi arasındaki süre uzadıkça skar riski artar, skarların tamamen yok edilmesi mümkün değildir, bu yüzden erken dönemde tedavi skarları engellemek açısından da üzerinde durulması gereken bir noktadır. Skar tedavisinde kullanılacak yöntemler arasında kimyasal soyma, kriyoterapi, intralezyonel kortizon enjeksiyonu, dolgu ve otoplastik yağ enjeksiyonları, mikroiğnelerle "roller" uygulamaları, dermabrazyon/mikrodermabrazyon, lazerler ve cerrahi girişimler sayılabilir. Lazer tedavileri ablatif olmayan ("pulsed dye", Nd-YAG, diod) ve ablatif (konvansiyonel ve fraksiyonel CO₂ ve erbium-YAG) lazerler olarak iki ana grupta sınıflanırlar. Ablatif lazerlerin etkinliği ve yan etkileri ablatif olmayanlara göre daha fazladır. Ablatif lazerlerin yan etkilerini azaltmak amacıyla fraksiyonel tipleri geliştirilmiştir. Cerrahi girişimler arasında subsizyon, "punch" eksizyon, "punch" elevasyon ve "punch" greftleme atrofik skarların tedavisinde kullanılır (2, 56, 58-63).

Kısaltmalar

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

TLR: Toll-like receptor

MMP: Matriks metalloproteinaz

TNF: Tümör nekrozis faktör

FSH: Folikül stimule edici hormon

LH: Luteinizan hormon

Kaynaklar

- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Available at: <http://expertconsultbook.com>.
- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. 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. [CrossRef]
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-37. [CrossRef]
- Taylor M, Gonzales M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 2011;21:323-33.
- Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:144-53. [CrossRef]
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009;18:821-32. [CrossRef]
- Dreno B. The physiopathology of acne. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-4.
- Lai JJ, Chang P, Lai KP, et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res* 2012;304:499-510. [CrossRef]
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, et al. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003;206:11-6. [CrossRef]
- Shaheen B, Gonzales M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011;165:474-85. [CrossRef]
- Dessinioti C, Katsambas AD. The role of propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:2-7. [CrossRef]
- Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol* 2009;48:339-47. [CrossRef]
- Melnick BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18:833-41. [CrossRef]
- Cunliffe WJ. Looking back to the future-acne. *Dermatology* 2002;204:167-72. [CrossRef]
- İlter N. Akne vulgarisin klinik özellikleri. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:15-7.
- Archer CB, Cohen SN, Baron SE. Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:1-6. [CrossRef]
- Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:637-46. [CrossRef]
- Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF, et al. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:2-5. [CrossRef]
- Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, et al. Acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:6-11. [CrossRef]
- Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol* 2012;51:1162-74. [CrossRef]
- Adityan B, Kumari R, Thappa DM. Scoring systems in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:323-6. [CrossRef]
- Babuna G, Özarmağan G. Akne vulgarisin klinik derecelendirilmesi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:7-14.
- Duman D. Akne tedavisi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:28-32.
- Güngör E. Akne ve depresyon. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:39-44.
- Leshner JR, McConnell RC. Antimicrobial drugs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Available at: <http://expertconsult-book.com>.
- Gollnick HPM, Krauthelm A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003;206:29-36. [CrossRef]
- Gamble R, Dunn J, Dawson A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris. An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:141-52. [CrossRef]
- Feldman S, Careccia RE, Barham KL, et al. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2004;69:2123-30.
- Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2012;25:6-11. [CrossRef]
- Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett* 2012;17:1-3.
- Dos SK, Barbhuiya JN, Jana S, et al. 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.
- Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1995;34:434-7. [CrossRef]
- Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:200-10. [CrossRef]
- 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;36:840-4. [CrossRef]
- Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, et al. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:7-14. [CrossRef]
- Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003;206:54-6. [CrossRef]
- Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:17-23. [CrossRef]
- Kunynetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004;9:1-4.
- Cunliffe WJ, van de Kerkhof PCM, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997;194:351-7. [CrossRef]
- Thielen AM, Saurat JH. Retinoids. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Available at: <http://expertconsultbook.com>.
- Cyruulnik AA, Viola KV, Gewirtzman AJ, et al. High-dose isotretinoin in acne vulgaris: improved treatment outcomes and quality of life. *Int J Dermatol* 2012;51:1123-30. [CrossRef]
- Goulden V, Clark SM, McGeown C, et al. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997;137:106-8. [CrossRef]
- Seukeran DC, Cunliffe WJ. Acne vulgaris in the elderly: the response to low-dose isotretinoin. *Br J Dermatol* 1998;139:99-101. [CrossRef]
- Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:900-6. [CrossRef]
- Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204:232-5. [CrossRef]
- Salasche SJ. Clinical Pearl: vitamin E (α-tocopherol), 800 IU daily, may reduce retinoid toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:260. [CrossRef]
- Kuş S, Gün D, Demirçay Z, et al. Vitamin E does not reduce the side-effects of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 44(3):248-51. [CrossRef]
- Georgala S, Schulpis KH, Georgala C, et al. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:205-9. [CrossRef]

49. Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997;195:22-8. **[CrossRef]**
50. Bremner JD, Shearer K, Mc Cafery P. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012;73:37-50. **[CrossRef]**
51. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1986-93. **[CrossRef]**
52. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2012 Oct 25. doi: 10.1038/jid.2012.387.(Epub ahead of print) **[CrossRef]**
53. Leyden JL. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients. *Dermatology* 1997;195:29-33. **[CrossRef]**
54. Güngör E. Akne kozmetolojik bakım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2:58-63.
55. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:1-6. **[CrossRef]**
56. Koçyiğit P. Akne cerrahi tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:49-54.
57. Dreno B, Fischer TC, Perosino E, et al. Expert opinion: efficacy of superficial chemical peels in active acne management-what can we learn from the literature today? Evidence -based recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:695-704. **[CrossRef]**
58. Sobanko JF, Alster TS. Management of acne scarring, part I. A comparative review of laser surgical approaches. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:319-30. **[CrossRef]**
59. Levy LL, Zeichner JA. Management of acne scarring, part II. A comparative review of non-laser-based, minimally invasive approaches. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:331-40. **[CrossRef]**
60. Goodman GJ, Baron JA. The management of postacne scarring. *Dermatol Surg* 2007;33:1175-88. **[CrossRef]**
61. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol* 2011;50:1179-94. **[CrossRef]**
62. Bilen N. Akne izlerinin tedavisi. *Klinik Aktüel Tıp Dermatoloji (Akne) Özel Sayısı* 2007;12:22-7.
63. Taub AF. Procedural treatments for acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2007;33:1005-26. **[CrossRef]**

1. Akne patogeneziyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Akne de diyetin rolü yoktur.
 - b. Puberte öncesi adrenallerden salgılanan DHEAS komedon gelişiminde rol alır.
 - c. İnflamasyon gelişimi foliküler deskuamasyondaki anormallikten önce başlar.
 - d. *P. acnes* hem inflamasyon hem de komedogenezis gelişiminde rol oynar.
 - e. *P. acnes* TLR-2 üzerinden proinflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle eder.
2. Akne de hormonal anormallik düşünülüğünde hangi testlere bakılır?
 - a. Total ve serbest testosteron düzeyi
 - b. LH/FSH oranı
 - c. 17 OH-progesteron
 - d. DHEAS
 - e. Hepsi
3. Aşağıdakilerden hangisi akneye eşlik eden sendromlardandır?
 - a. Apert sendromu
 - b. PAPA sendromu
 - c. PKO sendromu
 - d. SAPHO sendromu
 - e. Hepsi
4. Akne de topikal retinoidlerin kullanımıyla ilgili doğru olan hangisidir?
 - a. Komedonal akne de ilk seçilecek ajandır.
 - b. İdame tedavisinde kullanıldığında relapsları engeller.
 - c. Topikal veya oral antibiyotiklerle ve hormonal tedaviyle kombine edilmesi tedavi başarı oranını artırır.
 - d. İritasyon yan etkisini azaltmak için düşük konsantrasyon, aralıklı kullanım ve beraberinde akneli cilde uygun nemlendirici kullanımı önerilir.
 - e. Hepsi
5. *P. acnes* rezistansıyla ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Topikal antibiyotiklerde görülür, sistemik antibiyotiklerde bu risk yoktur.
 - b. Eritromisine karşı görülmektedir, tetrasiklin ve derivelerine karşı henüz bildirilen rezistans yoktur.
 - c. Antibiyotik kullanım süresi ile rezistans gelişme oranı doğru orantılıdır.
 - d. Sadece antibiyotiklere karşı değil, diğer antimikrobiyalere karşı da gelişmektedir.
 - e. ABD, İngiltere gibi ülkelerde sorundur, ülkemizde böyle bir risk yoktur.
6. Akne de antibiyotik kullanımı ile hangisi doğrudur?
 - a. İnflamatuvar akne de monoterapi şeklinde kullanılacak en iyi seçenektir.
 - b. Farklı gruptan antibiyotiklerin topikal ve sistemik olarak birlikte kullanılması tedavi etkinliğini artırır.
 - c. Kullanım süresi 4-6 aydır, gerekirse bir yıla uzatılabilir.
 - d. Uzun süreli kullanımda gram (-) folikülit gelişebilir, klinikte düzelen akne de birden alevlenme şeklinde kendini gösterir.
 - e. Sistemik antibiyotik ile etki sağlandıktan sonra topikal antibiyotikle idame edilir.
7. Hangi akne hastalarında hormonal tedavi düşünülmez?
 - a. Hiperandrojenizm bulgusu olan kadın hastalar
 - b. Şiddetli nodüler aknesi olan kadın hastalar
 - c. Konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen kadın hastalar
 - d. Geç başlangıçlı aknesi olan kadın hastalar
 - e. İzotretinoin tedavisi sonrası kısa sürede relaps gösteren kadın akne hastaları
8. Akne skarlarının tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılmaz?
 - a. Kriyoterapi
 - b. Punch eksizyon
 - c. Fraksiyonel karbondioksit lazer
 - d. Sistemik kortikosteroidler
 - e. Kimyasal soyma
9. Akne de izotretinoin tedavisiyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Önerilen kümülatif doz 120-150mg/kg'dır.
 - b. Tedavinin 1. ve 2. ayının sonunda yapılan laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaysa bir daha tetkik yapılması gerekmez.
 - c. Tek doz halinde aç karnına alınmalıdır.
 - d. Tetrasiklinler ve A vitamini ile beraber kullanımı kontrendikedir.
 - e. Akne patogenezinin sorumlu dört ana nedene karşı etkili tek seçenektir.
10. Aşağıdakilerden hangisi aknenin tedavisinde yardımcıdır?
 - a. İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu
 - b. Kimyasal soyma
 - c. "Light" koterizasyon
 - d. Deri ph.sına uygun temizleyici, non-komedojenik nemlendirici ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması
 - e. Hepsi