

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ
ANA BİLİM DALI

AKNE VULGARİSDE TOPIK KLİNDAMİSİN HİDROKLORÜR HİDRAT ve ERİTROMİSİN ESTOLATIN ETKİLERİ

(İHTİSAS TEZİ)

Dr. Müsteyde DİLEKTAŞLI

DIYARBAKIR — 1984

59731

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	1995/979
Tasnif No.	



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ
ANA BİLİM DALI

. AKNE VULGARİSDE TOPIK KLİNDAMİSİN
HİDROKLORÜR HİDRAT ve ERİTROMİSİN
ESTOLATIN ETKİLERİ

(İHTİSAS TEZİ)

Dr.Müsteyde Dilektaşlı

Diyarbakır,1984

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ	
Akne vulgaris	2
Etyopatogenez	3-4
Tedavi yöntemleri	5-8
GEREÇ VE YÖNTEM	9-12
BULGULAR	13-16
TARTIŞMA	17-23
SONUÇ	24-
ÖZET	25
KAYNAKLAR	26-28

Ö N S Ö Z

Derinin en yaygın hastalığı olan akne vulgaris, kozmetik etkileri nedeni ile psikolojik, ekonomik ve sosyal bir sorun halinde karımıza çıkabilir.

Birçok tedavi yöntemlerinin uygulanmasına rağmen son yıllarda topik antibiyotikli solusyonlar üzerinde yapılan çalışmaların yoğunluğu dikkatimizi çekti.

Akne vulgaris tanısı koyduğumuz olgular üzerinde yaptığımız bu çalışmada amacımız, topik olarak değişik solusyonların akne vulgarisdeki etkilerini tartışmaktır. Bu nedenle 10 Nisan 1983 ile 10 Kasım 1983 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalına müracaat eden akne vulgaris tanısı koyduğumuz 32 olgu incelendi.

Dicle Üniversitesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı kurucusu olan ve yetişmemde büyük emekleri geçen Sayın Hocam Prof. Dr. Atıf Taşpınar ile Sayın Hocam Doç. Dr. Orhan Baransü'ye ayrıca tüm hocalarıma en derin şükranlarımı sunar, çalışmamda bana yardımcı olan mesai arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Diyarbakır, 1984

Dr. Müsteyde DİLEKTAŞLI

G İ R İ Ő

A K N E V U L G A R İ S

Akne vulgaris pilo-sebase ünitenin enflamatuar bir hastalığıdır. "Acne polymorphe juvenile" diye de bilinen bu klinik tablo,seborenin seborenin en sık rastlanan komplikasyonlarındanır.(23,24,31).

Hecmelerle seyreden ve bilhassa 13-25 yaşları arasındaki gençlerde görülen bu hastalık 25-30 yaşlarına doğru söner.Genel olarak seboreik bölgeler diye bilinen;yani sebase bezlerin çok olduğı yüz, sırt,omuz başı ve göğüste yerleşir.(8,9,23).

Bir akne vulgaris olgusunda;komedonlar,folliküler papüller, püstüller,papülo-püstüller,iltihabi nodüller ve ufak apseler gibi lezyonların birlikte bulunması yani polimorfizm söz konusudur.

Komedonlar aknelerin esas lezyonları olup,yağ bezi fonksiyonu ve keratinizasyon bozukluğu sonucu folliküler orifisde oluşurlar. Komedonların folliküler orifisi tıkaması sonucu folliküller genişler ve papüller oluşur.Bunlara ise "Acne Papülloza" denir.

Bu papüllerin tepesinde püstüller gelişebilir.Bu durumda gelişen akne şekline ise "Acne püstüloza superficialis" denir.Komedonlar, papül ve püstüller iyileştikleri zaman yerlerinde skarlar bırakmazlar.

Bazı olgularda iltihabi durum ilerliyerek daha derine yayılır ve derma da etkilenmiş olur. Böylece papül ve püstüller infiltrate bir hal alarak "Acne tübero-püstüloza" veya "Acne indure" denilen şekiller oluşur.(23,24).

Etyopatogenez : Akne vulgarisin etyopatogenezinde birçok faktörler etkilidir. Bunların başında hormonal faktörler gelmektedir. Akne vulgaris çoğunlukla puberte döneminde ortaya çıkar. Bu dönemde androjen ve östrojenler de artmıştır. 1940 yılında testosteron verilerek akne oluşturulmuş ve bu hormonların akne oluşumundaki etkisi gösterilmiştir. (8,21).

Androjenler, pilosebace üniteleri ve sebumun miktarını artırırken östrojenler sebum üretimini azaltarak etki yaparlar. (8,24) Progesteronun pilosebace üniteye etkisi kesin olarak bilinmemektedir.

Adrenal korteks steroidleri ise androjenlerde artışa neden olarak pilosebace üniteyi etkilerler.

Prolaktin, M.S.H. , A.C.T.H. ve T.S.H. gibi hipofiz hormonlarının insanda akne vulgaris oluşturması görüşünde fikir birliği yoktur. (8).

Aknenin değişik tiplerinde bakteriyel etkinin önemi büyüktür. İnsan derisinde pilosebace üniteye üç grup mikroorganizma mevcuttur. (27).

1-Anaerobik difteroidler(asid oluşturanlar):Corynebacterium acnes ve propionibacterium granulosum

2-Gram pozitif,koagulaz negatifler:Stafilokok ve mikrokoklar

3-Lipofilik mantarlar:Ptyriosporum türleri.

Bu üç mikroorganizma grubu da lipolitik aktiviteye sahiptir. Selektif antibiyotiklerle inhibisyon yapılarak,sadece Corynebacterium acnes'in suprese edilmesiyle yağ asidlerinde azalma olduğu görülmüştür. (27). Lipaz aktivitesi mevcudiyetini göstermek için yapılan testlerde ise gerçek lipaz aktivitesinin Corynebacterium Acnes'de bulunduğu

ortaya çıkarılmıştır.(8,27).Şu halde Corynebacterium Acnes tarafından salgılanan lipolitik enzimler,sebum trigliseridlerini hidrolize ederek yağ asidlerinin oluşmasına yol açmaktadırlar.(8).

Enflamatuar akneli şahısların Corynebacterium acnes'e karşı immun bir cevap geliştirdikleri bilinmektedir.(8). Aknelerde genetik etki hakkında çok az çalışma yapılmıştır.Akne vulgaris poligenetik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.Nodülo-kistik akne ile XXY genotipi arasında bir beraberlik bildirilmektedir.(8,18).

Androjenik stimulasyon sonucu sebum üretiminde artma olur. Buna bağlı olarak folliküllerde mikroflora çoğalır.(27). Corynebacterium acnes tarafından salgılanan lipolitik enzimlerin,sebum trigliseridlerini serbest yağ asidlerine (SYA) hidrolize etmeleriyle SYA 'lerinin folliküler differansiasyonu değişir.Bu da kıl follikül ağızlarındaki epitelial hücrelerin turn-overinin artmasına neden olur ki böylece follikül ağzında epitel hücrelere,sebum sekresyonun ve bakterilerin eklennesi ile komedonlar oluşur.Daha sonra da enflamatuar papül,püstül veya nodüller ortaya çıkar.Follikül duvarında erken bir nötrofil aktivasyonu ve bunu takiben lenfosit ve monositlerden zengin yoğun bir infiltrasyon görülür.(27).

Tedavi :

Akne tedavisi günümüze kadar birçok araştırmalardan geçmiştir. Sistemik ve topik uygulamalar değişik şekillerde kullanılmıştır.

Sıklıkla kullanılan tedavi şekillerinden aşağıda bahsedilmiştir.

Sistemik tedavi

Antibiyotikler : Akne vulgarise etki edecek antibiyotikler üzerinde birçok araştırmalar yapılmıştır. Buna rağmen 1950 yıllarından beri sistemik olarak akne tedavisinde tetrasiklin tercih edilmektedir. (17). Bu antibiyotikğin akne vulgarise etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, sebum üretimini değiştirmeden *Corynebacterium acnes*'i suprese ettiği, lipolitik enzimlerin miktarını azalttığı böylece SYA'lerinin yapımını durdurarak akne gelişmesini azalttığı üzerinde durulmaktadır. (17). Bu antibiyotikğin kullanımı sırasında vaginitisler ve perianal kaşıntılar gelişebilir. Vakaların % 5 inde candida albicans mevcudiyeti gösterilmiştir. (17). Bundan başka dişler üzerindeki etkisi nedeniyle hamile kadınlara ve erişkin çağından önce çocuklara verilmesi sakıncalıdır. (8,17).

Sulfosaxazol, sulfomethoxazol veya trimetoprim-sulfomethoxazol (Bactrim, septrim) de akne tedavisinde kullanılmaktadır. (18). Bu ajanlar kullanılırken nefrotoksik etkisi nedeniyle dikkatli olmak gereklidir.

Yan etkileri nedeniyle tetrasiklin veya sulfamid grubu ilaçları kullanamayan kişilerde eritromycin oral olarak verilebilir. Estolat şekli diğerlerine göre kolestatik etkiye sahip olduklarından oral olarak aknenin tedavisinde kullanılmamalıdır. (17). Baş dönmesi, vaginal kaşıntı

gibi yan etkileri görülebilir.(14,18,25).

Klindamisinin akne tedavisinde oral kullanımı tartışmalıdır. Pseudomembranöz kolit ve diyareye neden olduğu iddia edilmektedir. (2,8,11,16,18,20).

Akne vulgarisin ağır seyreden tiplerinde ise Dapson kullanılmaktadır(8,9,18,19).

Hormonlar:

Androjenlerin sebace glandlara etki yaptığı ve sebum üretimini artırdığı bilinmektedir.(21). Bu nedenle bilhassa adolesan çağı geçmiş erişkinlerde en iyi tedavi östrojenlerle sağlanabilir.(21). Bazı otörlere göre kadınlardaki sebum sekresyonu çoğunlukla overlerden salgılanan androjenlere bağlıdır.(21). Östrojen tedavisi sebumu belirgin bir şekilde azaltmakta ayrıca androjenik etki de zayıflamaktadır.(21,23).

Buna rağmen bu ilaçların oluşturabileceği komplikasyonlar nedeni ile kullanımı sınırlıdır.Erişkin çağına gelmemiş vakalarda uzun kemiklerin epifizleri erken kapanır.Erkeklerde feminizasyona neden olur.Serebrovasküler bozukluklara,retinal trombüse,pulmoner embolilere neden olabilir.(21,23).

Oral retionidler :

Yapılan çalışmalarda oral retionidlerin sebace gland aktivitesinde azalma yaptığı gösterilmiştir.Ağır akneli vakalarda % 70-% 100 oranında rezolüsyon görüldüğü bildirilmiştir.(9).

Teratojenik etkisi,chelitis,konjonktivitis,kserosis gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır.(2,8,21,24).

Çinko tedavisi:

Oral çinko verilerek akne bulgularının gerilediği Fitzherbert ve Michaelsson tarafından bildirilmişse de Weismann ve arkadaşları çinkonun etkili olmadığını savunmuşlardır.(9). Çinko sulfatla yapılan araştırma sonuçları güvenilir olmadığından çinkonun akne tedavisindeki yeri tartışmalıdır.(8,9,19).

Kortikosteroidler:

Antienflamatuar etkilerinden yararlanılarak ağır akne olgularında kullanılırlar.Bu olgularda oral kortiko steroidlerin antibiyotiklerden daha etkili olabileceği gösterilmişse de kortikosteroidlerin yan etkileri düşünülerek kullanımında dikkatli davranmalıdır.(2,8,15).

Topik tedavi

Kavlatıcılar: Kükürt, resorsin, asid salisilik gibi kavlatıcılar eskiden beri kullanılmaktadır.Değişik konsantrasyonlarda enflamatuar akne olgularında etkilidirler.(8,11).

Retionik asid(Tretinoin):Polliküler keratinizasyona etki yaparak komedonların ortadan kalkmasına neden olur.Ayrıca turn-over etki-
liyerek keratinizasyonu azaltır.Ültraviyole ışınlarının cilddeki etkisini artırarak kanser riskinin doğması kullanımında dikkati gerektirir.(8,19,25).

Benzol Peroksid : Antibakteriyel etkisi yanında komedolitik etkiye sahiptir.Retionik aside göre daha az tahriş edicidir.Enflamatuar aknede retionik aside tercih edilebilirler.

Kükürt :Değişik şekilleri bugün hala birçok preparatın içerisinde mevcuttur.En etkili topik tedavi olarak kabul edilir.(2,8,22)

Asid salisilik :Komedolitik bir ilaçtır.Bazı otörlere göre antienflamatuar etkili,bazılarına göre ise intersellüler fermentlere karşı etki göstermektedir.Sıklıkla kızarıklık,deskuamasyon,güneşe karşı hassasiyeti artırmak gibi yan etkileri olduğundan dikkati gerektirir.

Topik antibiyotikler:

Topik olarak kullanılan antibiyotiklerin kıl folliküllerindeki serbest yağ asitlerini azalttığı sanılmaktadır.(12,29).

Meclocyl, tetrasiklin, eritromisin ve kleosin içeren topikal losyonlar ve pomadlar mevcuttur. Bunların etkileri günümüzde hala tartışılmakta olup en etkili topikal antibiyotikğin saptanmasına çalışılmaktadır.(8,29).

Cerrahi tedavi:

Cerrahi tedaviden amaç komedon, püstül ve nodül-kistlerin daha süratli olarak ortadan kaldırılmasıdır. Akne skarlarının dönen çelik fırça ile temizlenmesi prensibine "Dermabrasion" denmektedir. Bu uygulama yalnız yüze yapılmalıdır.

Kuartz ışığının etkisi kullanılarak da keloid dokusu ve skarlar kavlatılarak tedavi edilir. Bu şekilde uygulanan kemoterapötik yöntemin akne tedavisinde yeri önemlidir.

Fiziksel ajanlar:

Kriyoterapi: Kriyoterapi karbondioksit veya sıvı nitrojenle yapılmaktadır. Bu uygulama ile de akneli bölgede enflamasyon ve ödem daha sonra da deskuamasyon oluşturularak tedavi yapılır.(8).

Ultraviyole: Yaz aylarında akne lezyonlarının düzelmesi ultraviyolenin tedavi yöntemi olarak kullanılmasına neden olmuştur.(8). Orta derecede eritem dozundaki ultraviyole ile sağlanacak deskuamasyon papül ve nodüllerin tedavisinde etkili olabilir.(2,8).

Diğerleri: Başarılı akne tedavisinde temizliğin de yeri önemlidir. Böylelikle bakteri sayısı azaltılmış ve follikül drenajı sağlanmış olur. Bu amaçla antibakteriyel sabun ve losyonlar yalnız ellere değil tüm vücuda da uygulanmalıdır.

Emosyonel stres ve yorgunluğun ortadan kaldırılması da tedavide önemlidir.(2,8,23,24).

GEREÇ VE YÖNTEM

İnceleme materyelimizi 10.4.1983 ile 10.11.1983 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Birimine baş vuran akne vulgarisli toplam 32 olgu teşkil etmektedir.Olgularımızın tümü ayakta tedaviye alınarak takip edilmiştir.

Olgularımızın 19 unu 13-25 yaşlarındaki bayan,diğer 13 ünü ise 15-24 yaşlarındaki erkek hastalar teşkil etmektedir.(Tablo 1).

Bunlardan 15-22 yaş grubunda hemşire ve hemşire öğrenciler,18-23 yaş grubunda Tıp öğrencileri,memur,işçi ve ev hanımları bulunmaktaydı.

olgularımız en az iki yıllık hastalar olup çeşitli zamanlarda değişik losyonlar,antibiyotikler,antiseptikler içeren tedavi yöntemlerini uygulamalarına rağmen yararlanmamışlardır.

Ayrıca uygulamaya son otuz gün içinde topik veya sistemik antibiyotik,kortikosteroid kullanmış,hamile veya gastrointestinal sistem bulguları olan vakalar alınmamıştır.

Olgularımızın çoğunda lezyonlar yüzde idi.9 olgumuzda yüzdeki lezyonlardan başka sırtta da lezyonlar mevcuttu.Ancak sırt bölgesindeki sonuçları çalışmamızda değerlendirmedik.

Seçilen olgularda lezyonlar papül ve / veya papülopüstülerdi.Kistik,nodüler vakalar uygulamaya alınmamıştır.

YÖNTEM:

Olgularımızın kullandıkları topik antibiyotikler ve kadın erkek oranı aşağıdaki olduğu gibidir.

	KADIN	ERKEK	TOPLAM	%
Eritromisin Estolat	8	7	15	46,8
Klindamisin Hidroklorat...11		6	17	53,2
TOPLAM	19	13	32	100

Gereç olarak seçtiğimiz bu akne vulgarisli hastalarda, Eritromisin Estolat ve Klindamisin Hidroklorür hidrat aynı eriyik içerisinde uygulandı. Placebo olarak da bu antibiyotikleri içermiyen eriyik kullanıldı.

Çalışmamızda kullanılan solusyonlar aşağıdaki şekilde hazırlanarak uygulanmıştır.

Antibiyotik 2,5 gr.

Isopropyl alkol125gr.

Eau distile100gr.

Propylen glykol 25 gr.

Hazırlanan solusyonlar on dakika kadar çalkalandıktan ve folliküllerde tıkamaya neden olmaması için filtre edildikten sonra uygulamaya kondu.

Uygulamaya geçmeden önce aşağıdaki görülen akne vulgaris sorgulama formu dolduruldu.

AKNE SORGULAMA FORMU

Adı ve soyadı

Doğum yeri ve yılı

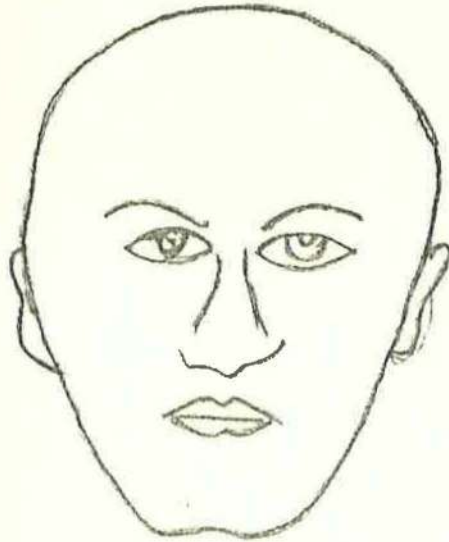
Cinsiyeti a)Erkek (....) b)Kadın (.....)

Medeni durumu a)Evli (.....) b)Bekar (.....)

Uğraş

Şikayetlerin başlangıcı :.....ayyıl önce
Daha önce kullandığı ilaç yada kozmetikler.....
Mevsimle ilgisia)vardır (.....) b) yoktur(...)
Ailesindea)vardır (.....) b) yoktur(...)
Menstruel siklusla ilgisi a)vardır(.....) b) yoktur(...)
Lezyonların lokalizasyonu:.....

Tedaviden önce yüzün her iki yarısındaki akne lezyonlarının sayısı, yer ve klinik şekilleri, sorgulama formuna ilişik, yüzü karikatürüze eden çizgi resim üzerinde işaretlendi.



Tedavi sırasında kullanılan antibiyotikli solusyonların komedon formasyonu üzerindeki etkisi tartışmalı olduğundan, tedavi bölgelerindeki komedonlar önemsenmedi. (1,6,9).

Uygulamada kullanılmak üzere üç ayrı solusyon grubu hazırlandı.

- I. Grup Eritromisin Estolat içeriyordu ; A Solusyonu
II. " Klindamisin Hidroklorat " ; B Solusyonu
III. " Antibiyotik içermiyordu ; C Solusyonu (PACEBO)

Tedavi süresince sabah-akşam yüzün temizliğinin ılık suyla yıkanarak yapılmasına ve başka hiç bir ajanın kullanılmamasına önem verildi.

Uygulamaya yüzün sağ yanına soru işareti konulmuş solusyon, sol yanına ise diğer solusyondan tatbik edilerek devam edildi.

Olgular her iki haftada bir kontrolleri için kliniğimize müracaatlarında lezyon durumu çizgi resimlerde işaretlendi. Altı haftalık tedavi süresi sona eren olgularda nüksleri önlemek için idame tedaviye haftada iki kez olmak üzere altı hafta daha devam edildi.

Tablo I -Olguların yaş ve cinslere göre dağılımı

YAŞ GRUPLARI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
13	2	-	2
14	5	-	5
15	3	1	4
16	-	-	-
17	1	-	1
18	2	1	3
19	3	1	4
20	-	2	2
21	-	1	1
22	1	4	5
23	1	2	3
24	-	1	1
25	1	-	1
TOPLAM	19	13	32

YAŞ : 19,2

Vakalarımızın en küçük yaş grubu 13, en büyük yaş grubu ise 25 idi. Yaş ortalaması da 19,2 olarak tesbit edildi.

B U L G U L A R

Eritromisin Estolat ile tedavi edilen 15 hastamızın ikisi hiçbir kontrole gelmeden tedaviyi bıraktılar. Bir hastamız ise dördüncü haftadan itibaren tedaviye ve kontrollere gelmemiştir. Bu tedaviyi kullanan hastalarda ikinci haftada belirgin oranda azalma görüldü. Fakat daha sonraları bu düzelme aynı hızda devam etmedi. Altı haftalık tedavi süresinde ortalama düzelme oranı %53,5 idi. Diğer yandan kontrol olarak kullanılan, yüzün sol yanına uygulanan tedavi ile ise ortalama olarak %10,4 azalma olmuştu.

İdame tedaviyi takip eden hasta sayısı 11 idi. Bunların da üçü kontrollerine 2. haftadan sonra , ikisi ise 4. haftadan sonra gelmediler. Altı haftalık idame tedaviyi tamamlayan olgularda da ortalama olarak %37,3 nüks görüldü.

Tedavileri süresince vakalarda hiç bir yan etki tesbit edilmedi. (Tablo 2a)

Diğer yandan tablo 2b de gösterildiği gibi klindamisinle tedavi edilen olgu sayısı başlangıçta 17 idi. Fakat olguların bir tanesinde diyare nedeniyle tedaviyi ikinci haftadan itibaren kesmek zorunluğu doğdu. Bu seride iki olgu da tedaviyi devam ettirmedi ve kontrollere gelmedi. Bir diğer olgu ise tedavinin dördüncü haftasından itibaren bir başka bölgeye yayını nedeniyle tedaviye devam edemedi.

Klindamisin kullanan bu olgularımızda ikinci hafta sonu yapılan kontrollerde Eritromisin Estolat kullanan vakalarda olduğu gibis hemen başlangıçta belirli bir değişiklik mevcut değildi. Fakat daha sonra yapılan sayımlarla olgularda altı haftalık süre içinde %69,08 oranında iyileşme görüldü. Bu terki- bi kullanan olguların sağ ve sol yüz yarısında göze çarpacak

kadar belirgin bir farklılık mevcuttu. Klindamisinle yapılan tedavide nüks oranı % 34,8 olarak tesbit edildi.

Tedaviyi ve idamesini tam olarak bitiren olgularda başarı yüzdesi, tedaviye güven verecek kadar etkileyici değildi.

Her iki solusyonu kullanan olgularda komedon sayısı daha önce de belirtildiği gibi gelişmemizde önemsizmedi.

Tedavi süresince placebo ile tedavi edilen tarafa oranla bir iyileşme mevcut olduğu halde lezyonların daha sonra nüks ettiği izlendi.

Bu çalışmadan sonra yapılan istatistikî değerlendirilmeler ile eritromisin ve klindamisin içeren solusyonların yüzün sağ ve sol yanlarındaki iyileşme oranları; eşlenmiş gruplar arasındaki farkın önemliliğini test eden "Student's t" analizi ile çözümlendi. Aralarındaki farklar tablo 2 ve 3 de gösterildiği gibi olup önemli bulundu.

Yüzün sağ tarafına eritromisin içeren solusyonun uygulandığı bir grup hasta ile yine yüzün sağ tarafına klindamisin içeren solusyonun uygulandığı diğer bir grup hastadaki iyileşme oranlarının ortalama farklarının önemliliği de Student's t analizi ile test edildi. Aradaki fark önemsiz bulundu. $p > 0.05$

Nüks oranlarının karşılaştırılmasında da $p > 0.05$ bulunmuş ve bu durumda iki değişik antibiyotik içeren solusyonun tedavi sonrası nüks oranlarının aralarındaki farkın önemsiz olduğu gösterilmiştir.

Haste No	Yaş/Seks	Tedavi süresi	Yüzün sağında iyileşme oranı	Yüzün solunda iyileşme oranı	İdame Ted.	Nüks%
1	13K.	6 hafta	%50	%15	6 hafta	%40
2	13K.	6 hafta	%72	%13	6 hafta	%65
3	14K.	6 hafta	%45	%10	idameyi sürdürmedi	
4	14K.	kontROLSUZ	%	-	-	
5	14K.	4 hafta sonra kontrolü bıraktı	-	-	-	
6	15K.	6 hafta	%41	%11	4 hafta	%20
7	15E.	6 hafta	%38	%5	6 hafta	%25
8	18K.	6 hafta	%52	%10	6 hafta	%30
9	18K.	6 hafta	%50	%11	6 hafta	%25
10	19E.	Kontrole gelmedi.	-	-	-	-
11	20E.	6 hafta	%53	%8	6 hafta	%30
12	21E.	6 hafta	%50	%10	2 hafta	%30
13	22E.	6 hafta	%53	%11	6 hafta	%31
14	22E.	6 hafta	%75	%10	6 hafta	%65
15	22E.	6 hafta	%63	%11	6 hafta	%50

TOPLAM 15

Ortalama %53,5

%10,4

%37,3

TABLO :2 Eritromisin Estolat Solusyonu ile elde edilen tedavi sonuçları

Student's t :4.041

Serbestlik derecesi($S_{\bar{D}}$) : 3,077

p < 0,001

	Yaş / cins	Tedavi süresi	iyileşme oranı	iyileşme oranı	İdame tedavi	Nüks oranı
1	14 K	6 hafta	%75	%13	6 hafta	%20
2	14 K	6 hafta	%73	%28	6 hafta	%21
3	15 K	6 hafta	%82	%11	6 hafta	%25
4	15 K	6 hafta	%77	%15	6 hafta	%33
5	17 K	6 hafta	%21	%10	4 hafta	%25
6	18 E	4 hafta	%53	%11	idame tedaviye gelmedi.	
7	19 K	tedaviyi terk etti				
8	19 K	6 hafta	%68	%10	6 hafta	%18
9	19 K	6 hafta	%79	%28	2 hafta	%15
10	20 E	tedaviyi terk etti.				
11	22 K	6 hafta	%83	%21	6 hafta	%37
12	22 E	6 hafta	%81	%20	6 hafta	%43
13	23 K	6 hafta	%75	%58	idame tedaviye gelmedi.	
14	23 E	6 hafta	%70	%15	6 hafta	%30
15	23 E	tedaviyi terk etti				
16	24 E	6 hafta	%61	%8	6 hafta	%41
17	25 K	ikinci haftada diyare nedeniyle tedaviye son verildi.				

TOPLAM =

%69,08

%17,5

%28,55

Student's $t=10.139$ Serbestlik derecesi(S_D) = 4,931

TABLO :3 Klindamisin solusyonu ile elde edilen sonuçlar

 $p < 0,001$

T A R T I Ş M A

Akne vulgarisin tedavisinde sistemik olarak kullanılan antibiyotiklerin yağ asitleri üzerindeki etkisi anlaşıldıktan sonra bu antibiyotiklerin topik etkisi araştırma konusu oldu.

Yapılan çalışmalarla topik antibiyotik içeren solusyonların yağ asitlerine ve *cornebacterium* acneslere etkileri *in vivo* ve *in vitro* olarak incelenmiştir. (1,6,7,10,11,13,18,19,26,27,28,29,30,32).

Bu şekilde yapılan çalışmalarla topik antibiyotiklerin sistemik antibiyotiklere oranla daha az yan etkiye neden olduğu ve bilhassa lipid soluble antibiyotiklerin topik uygulanması halinde follikül yağı içine daha çok girerek *Cornebacterium* acnes'lere daha etkili olduğu gösterilmiştir. (2,4,5,7,10,11,13,18,29,33).

Çalışmaların bir kısmında topik antibiyotiklerin direkt *Cornebacterium* acneslere etki yaparak sayılarının azalmasına neden olmakta ve böylelikle lipaz aktivitesi indirekt olarak azalmaktadır; yani bir antibakteriel etki mevcuttur. (13,15,19).

Diğer bazı çalışmalarda ise etki serbest yağ asitlerinin azalmasına bağlı olarak yani lipaz aktivitesine bağlı gelişmektedir. (19,26,29,30).

Thomsen ve arkadaşlarına göre ; lezyonların iyileşmesinde yalnız, bakteriyel floranın düzelmesi veya yağ asidi yüzdesinin etkili olmadığı savunulmuş. Lökosit kemotaksisinin azalmasıyla antienflamatuar etkinin ortaya çıktığı görüşü ileri sürülmüştür.

Topik olarak tetrasiklin, klindamisin fosfat, klindamisin hidrokloride , eritromisin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklerle yapılan çalışmalarda daha çok papülo-püstüler lezyonların etkilenmediği gösterilmiştir.

Birçok araştırmada ise topik tedavinin sonuçları yalnız klinik esaslara dayanarak elde edilmiştir.(2,3,5,8,12,14,16,20,25).

Bu amaçla geliştirilen ilk antibiyotik eritromisindir. Akne vulgariste topik eritromisinin etkili olduğu ilk kez 1974 de Fulton ve Pablo tarafından bildirildi. Bu otörler;ethanol, ethylene,glycol monomethyl eter ve propylen glycol baz içinde %2 lik eritromisin kullandılar.

Daha sonra Mills ve arkadaşları % 2 lik eritromisini çalışmalarında ethenol-su bazı içinde kullanmışlardır.(21,22) Bu çalışmanın %45 oranında sonuçlandığını bildirmişlerdir. Kullanılan formülasyonun stable olmaması nedeni ile sonuçların güvenilirliği ve kullanılabilirlikleri daha sonraki çalışmalarda tartışma konusu olmuştur.(2,11,27).

Diğer yandan 1979 da Gülhane Askeri Tıp Akademisinde yapılan çalışmada kullanılan glycol,isopropyl alkol ve su baz içindeki %1 lik eritromisin solusyonunun %40 oranında başarı elde edilmiş fakat toplam üç aylık tedavi ve idame tedavisi sonucu nüks oranının % 80 olduğu tesbit edilmiştir.(2)

Eritromisin Estolat ile yaptığımız aynı baz içindeki % 1 lik solusyonla uygulamalarımızda başarı oranı %53,50, nüks oranı ise %37,3 idi.

1979 da A.B.D. de 1000 civarında Dermatoloğa çeşitli anket formları yollanarak istatistiksel bir araştırma programı gerçekleştirilmiş ve bu araştırmada elde edilen sonuçlar Çetvel 1 de ,kullanılan topik antibiyotiklerin tedavisinde görülen yan etkiler ise Çetvel 2 de incelenmiştir.

Kliniğimizde yapılan tedavi süresince yalnız bir vakada diyare görülmüştür.Bunun dışında hiç bir yan etki tesbit edilmemiştir.(10,15,30)

TOPIK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNE CEVAP ORANLARI

<u>CEVAP</u>	<u>CLINDAMYCIN</u>	<u>ERYTROMYCIN</u>	<u>TETRACYCLINE</u>	<u>LINCOMYCINE</u>
İyi (Mükemmel)	58.4	45.4	52.3	65.3
Orta	25.6	32.0	24.9	21.4
Faydasız	16.0	22.6	22.8	13.3

Cevap veren toplam

Hasta Sayısı	73000	20400	400	4400
--------------	-------	-------	-----	------

CETVEL 1.

Topik antibiyotik tedavisinde görülen yan etkiler

ANTİBİYOTİK

YAN ETKİ Clindamycin Eritromycin Tetracycline Lincomycin

İRRİTASYON

Hasta Sayısı	 2948	1278	11	230
Tahmini oran	...1/20	1/15	1/20	1/20

SENSİTİZASYON

Hasta Sayısı	 301	147	-	17
Tahmini Oran	1/250	1/150	-	1/260

DİREKT (iki gün veya

daha uzun süre)6	-	-	-
Tahmini Oran	1/12000	-	-

DERİ BOYANMASI

..... 2	3	31	-
Tahmini Oran	 1/36000	1/7000	1/15

VAGİNİTİS

..... -	2	-	-
Tahmini Oran	 -	-	-

CANDİDİASİS

..... -	6	-	-
Tahmini Oran	 -	-	-

GRAM-NEGATİF

Folikülit	 103	15	1	-
Tahmini Oran	 1/600	1/1000	1/400	-

Yaklaşık olarak; Clindamycin kullanan hasta sayısı : 73000

Eritromycin " " " : 20400

Tetracycline " " " : 400

Lincomycin " " " : 4400

CETVEL 2.

1981 yılında ABD de 358 hastada %1 lik klindamisin fosfat ve klindamisin hidrokloridin alkalik baz içindeki solusyonu kullanılmıştır. Sekiz aylık tedavi sonucu klindamisin hidroklorid ile %86, klindamisin fosfat ile %77 ve placebo ile %56 oranında sonuç elde edilmiştir. Bunlardan klindamisin fosfat kullananlardan 6 sında, klindamisin klorhidrat kullananların yine 6 sında ve placebo kullananların 2 sinde diyare septenmiş. Ancak ilaç kullanımını bıraktıktan 3-4 gün veya bazılarında tedavi sırasında bu bulgunun kaybolduğu bildirilmiştir.(20).

1981 yılında Michael W. McKenzie ve arkadaşları nın yaptığı çalışmada % 2 lik klindamisin fosfat veya klindamisin hidroklorhidrat kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.(19).

Yine 1979 da Maxgloon ve Wilfriede Bauer 29 hastada %1 klindamisin %70 etanol içinde günde bir kez olmak üzere uygulama ile *Cornebacterium* acneslerde belirgin bir azalma olduğunu tesbit etmişlerdir.(13).

Klindamisin etkisini pilosebace ünitedeki komedonlardaki *cornebacterium* acnesleri elimine ederek gerçekleştirir. Resh ve Stoughton topik klindamisinin açık komedonlardaki *cornebacterium* acnesleri tamamen elimine ettiğini ifade etmişlerdir.(29).

Thompson ve arkadaşları etkenin sadece bu mekanizma ile gerçekleşmediğini nonantibiyotik lipaze inhibitörlerinin aknede faydalı olmadıklarını gösterebileceklerini ileriye sürmüşlerdir. Ayrıca klindamisinin lökosit kemotaksisi suretiyle etkili olduğunu savunmuşlardır.(32).

Diğer yandan klindamisinin ana maddesi olan linkomisin hidroklorit anhidratın % 70 lik alkol içindeki solusyonu ve yalnız % 70 lik alkolün karşılaştırmalı kullanımında topik antibiyotik içeren solusyonun daha başarılı olduğu gösterilmiştir. (1)

Domonkos ve arkadaşları ise çalışmalarında folliküllerini steril eden tek antibiyotiklerin klindamisin olduğunu bu antibiyotiklerin topikal kullanımında kist ve komedonlara etkili olmadığını belirtmişlerdir.(8).

Bizde çalışmalarımızda bunları göze alarak kistik lezyonları ve komedonları tartışmadık.

1980 yılında 348 olgu üzerinde yaptığı çalışmalarda Bernstein ve arkadaşları Eritromisin'in topikal kullanımının aknede etkili olduğunu fakat bazı vakalarda tedavi süresince yanma ve irritasyonların rastlandığını belirtmişlerdir. Biz eritromisin kullandığımız vakalarda irritasyon ya da yanma hissi tesbit etmedik.Yine Bernstein ve arkadaşları klindamisin kullanan vakalarında birkaç pseudomembranöz kolitis olgusu tarif etmişlersede biz klindamisin kullanan vakalarımızdan yalnız bir tanesinde diyare tesbit ettik. Bunun ise klindamisinemi bağlı olduğu veya tesadüfen bir diyare mi olup olmadığını araştıramadık.(6,26).

Yine aynı mükalede topikal klindamisin'in diğer topikal antibiyotiklere göre daha etkili olduğu fakat kontrollü klinik çalışmaya dayanan bir veri olmadığından üzerinde daha araştırılması önerilmiştir.(26).

Bizim çalışmamızda bir grup üzerinde yapılan değerlendirilmelerde oniki olgu ortalama olarak altı hafta süren topikal klindamisin içeren solusyonu kullanarak aynı süre ile topikal eritromisin solusyonu kullanan onüç olgu ile karşılaştırılmıştır.Klinik olarak bir tür temizleyici etki gösteren placebo solusyonuna göre bu antibiyotik solusyonların etkisinin fazla olduğu izlenmişse de iki

antibiyotikli solusyonun birbirine üstünlüğünün objektif ve istatistiksel olarak Student's t analizi ile karşılaştırmada önemli olmadığı saptandı. Yine nüks oranlarının aynı şekilde karşılaştırılmasında iki antibiyotiğin birbirine üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Tablo : 4

	ERİTROMİSİNLİ SOLUSYON	KLİNDAMİSİNLİ SOLUSYON
Tedavi edilen hasta sayısı	13	12
Ortalama tedavi süresi	6 hafta	6 hafta
Lezyonların iyileşme %	%53,5	%69,08
Ortalama nüks yüzdeleri	%37,3	%28,5
Student's t	4,041	10,139
Serbestlik derecesi(S_D)	3,077	4,931
p	p 0,001	p 001

TABLO :4 Akne vulgarisin tedavisinde topik eritromisin ve klindamisin içeren solusyonlarla elde edilen sonuçlar.

S O N U Ç

Bu çalışmamızda 10.4 1983 - 11.12.1983 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine müracaat eden 32 olguda Eritromisin ve Klindamisin grubu antibiyotikler içeren solusyonların etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Bulgularımızda da görüldüğü gibi bu solusyonların kullanımında yalnız bir olguda, komplikasyon görülmesi önemliydi. Klinik olarak elde edilen verilerde Klindamisin içeren solusyonun, Eritromisin içeren solusyona göre daha etkili olduğu izlenmişse de bulguların istatistikî analizinde bu iki antibiyotiğin akne vulgarisin topik tedavisinde birbirine üstünlüğü saptanamamıştır.

Ayrıca tedavi sonrası nüks oranının yüksek olması akne tedavisinde daha detaylı çalışmalara gereksinimi göstermektedir.

Ö Z E T

Klinik olarak akne vulgaris teşhisi konulmuş 32 olguda topik olarak klindamisin ve eritromisin solusyonları kullanılarak bu ilaçların akne vulgaris üzerindeki etkileri incelendi.

Bu amaçla üç ay öncesine kadar başka tedavi yöntemleri kullanmamış ve papülo-püstüler lezyonları olan olgular seçildi. Daha sonra vakalara bir dizi sorudan oluşan sorgulama fişleri dolduruldu. Lezyonlar şematik olarak işaretlendi.

Yüzün sağ yanına propilen glikol, isopropil alkol ve distile su eriyiği içindeki % 1 lik eritromisin içeren A veya % 1 lik klindamisin içeren B solusyonu, sol yanına ise soru işareti ile işaretlenmiş antibiyotik içermiyen eriyik solusyonu uygulandı.

Altı hafta süreyle her gün topik olarak Eritromisin Estolat uygulanan olgularımızda iyileşme oranı ortalama olarak %53.5, klindamisin uygulananlarda ise % 69.8 oranındaydı. Ayrıca haftada iki kez uygulanan idame tedavi ile ise %37.3 oranında nüks saptandı.

Bir olgumuzda ilaca mı yoksa nonspesifik herhangi bir nedene mi bağlı olduğunu saptayamadığımız diyare gelişti. Yalnız klinik değerlendirmeye dayanan bu bulgu komplikasyon olarak kabul edilmeyebilir.

L İ T E R A T Ü R

- 1- Algre, R.J., Rosen, T., Waiseman, M.: Topical Clindamisin in Acne Vulgaris.: Safety and Stability, Arch.Dermatol., 113:1390-1391(1977).
- 2- Aras, N.: Akne Vulgaris ve Tedavisi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi: Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği ders notları, Ankara(1979).
- 3- Barranco, V.P., Minor, D., Doran, C.K.: Topical Applied Lincomycin for Acne, Arch.Dermatol., 112:1469(1976).
- 4- Becker, E.L., Paul, R.B.: Topical Clindamycin therapy for Acne Vulgaris, Arch.Dermatol., 117:482-485(1981).
- 5- Besler, R.S.W.: Effect of Topically applied Clindamycin, Arch.Dermatol., 112:383(1976).
- 6- Bernstein, J.E., Shalita, A.R.: Topical Eritromycin, J.Am.Acad.Dermatol., 2:318(1980).
- 7- Blaney, J.D., Cook, H.C.: Topical use of Tetracyclin in the Treatment of Acne, Arch.Dermatol., 112:971-973(1976).
- 8- Domonkos, A.N.: Andrews's Diseases of the Skin, W.B.Saunders Company, 232-294(1982).
- 9- Emerson, W.G., Molk, L., Kahn, G.: Acne Vulgaris and Acne Care, Arch.Dermatol., 105:407-411(1972).
- 10- Fisher, A.: Safety of Topically applied Clindamycin for Acne, Cutis, 23:406-418(1979).
- 11- Fulton, E.J., Pablo, G.: Topical Antibacterial Therapy for Acne, Arch.Dermatol., 110:83-86(1974).
- 12- Gloor, M., Bawer, W.: Die Gesichtsmaske als Grundlage der externen Klindamycin therapie der Acne Vulgaris, Der Hautarzt, 30: 380-383(1979).

- 13- Gloor, M., Kraft, H., Franke, M., Effectiveness of Topically Applied Antibiotics on Aerobic Bacteria in the Pilo-Sebaceous Duct, *Dermatologica*, 157:96-104(1978).
- 14- Griffith, R.S., Block, H.R.: Erythromycin *Med. Clin. North Am.*, 54:1199-1215(1970).
- 15- Guin, J.D., *Int. J. Dermatol.*, 18:164(1979).
- 16- Hellegren, L., Vincent, J., Topical Erythromycin for Acne Vulgaris, *Dermatologica*, 161:409-414(1980).
- 17- Jones, E.H., Tetracycline in the Treatment of Acne, *Arch. Dermatol.*, 106:923(1972).
- 18- Kallet, A., Drugs and Tetracyclines, *The Medical Letter, Inc.*, 22:25-107(1980).
- 19- Keminester, H.L.: Acne Pathogenesis and Treatment, *J.A.M.A.*, 239:182-187(1978).
- 20- Mc.Kenzie, W.M., Beck, C.D.: Topical Clindamycin Formulation for the Treatment of Acne Vulgaris, *Arch. Dermatol.*, 117:630-634(1981).
- 21- Mills, O.H., Marples, R.R., Kligman, A.M.: Acne Vulgaris, *Arch. Dermatol.*, 106:200-203(1972).
- 22- Mills, O.H., Marples, R.R., Is Sulfur helpful or harmful in Acne Vulgaris?, *Br. J. Dermatol.*, 86:620-627(1972).
- 23- Murat, A.: *Klinik Dermatoloji ve Veneroloji*, Özışık matbaası, 94-97 İstanbul(1972).
- 24- Nemlioğlu, F.: *Deri Hastalıkları*, AR Basın yayın ve dağıtım A.Ş., 437-440 İstanbul (1979).
- 25- Otto, H.M., Albert, M.K.: Treatment of Acne Vulgaris with Topically Applied Erythromycin and Tretinoin, *Acta Dermatoven.*, 555-557(1978).

- 26- Panzer, J.D., Panzer, J.J.: Topical Clindamycin, The Medical Letter, Inc., 22:108(1980).
- 27- Pillsbury, D.M., Shelley, W.B., Kligman, A.M.: Acne Vulgaris, Dermatology, 804-827(1968).
- 28- Poulos, T.E., Tedesco, J.F.: Acne Vulgaris, Arch.Dermatol., 112:974-976(1976).
- 29- Resh, W., Stoughton, B.R.: Topically Applied Antibiotics in Acne Vulgaris, Arch.Dermatol., 112:182-184(1976).
- 30- Stoughton, B.R.: Topical Antibiotics for Acne Vulgaris, Arch.Dermatol., 115:486-489(1979).
- 31- Tat, A.L.: Deri ve Zührevi Hastalıklar, Kardeş Matbaası, 1964.
- 32- Thomsen, J.R., Straizieri, A., Knutson, D., Stauss, S.J.: Topical Clindamycin Treatment of Acne, Arch.Dermatol., 116:1031-1034(1980).
- 33- Voron, A.D.: Systemic Absorption of Topical Clindamycin, Arch.Dermatol., 114:798(1978).