

Akne Vulgaris Tedavisinde Gelişmeler ve Işık Kaynaklı Tedavilerin Yeri

Advancements in the Treatment of Acne Vulgaris and the Place of Light Based Treatments

Dr. Müge GÜLER ÖZDEN,^a
Dr. Ahmet Yaşar TURANLI^a

^aDermatoloji AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, SAMSUN

Geliş Tarihi/Received: 14.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 08.06.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Müge GÜLER ÖZDEN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, SAMSUN
mozden@omu.edu.tr

ÖZET Akne vulgaris, pilosebace folliküllerin multifaktoriyel bir hastalığıdır ve insanların neredeyse %100'ünü hayatlarının bir döneminde etkilemektedir. Hastalığın patogenezi anlamaya yönelik çalışmalar hızla sürerken, tedavide de buna paralel gelişmeler yaşanmaktadır. Geçtiğimiz on yıl içinde toplum tarafından diyet ve sağlık arasındaki sebep-sonuç ilişkisi inanılmaz bir ilgi görmüştür. Bu etkilenme bilim insanlarının da dikkatini çekmiş ve bu konuda çok sayıda çalışma yayınlanmaya başlamıştır. Orta şiddetteki aknenin standart tedavisi olan sistemik antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek amacıyla, rehberler sürekli olarak yenilenmekte ve alternatif tedavi arayışları devam etmektedir. Bunun dışında, son yıllarda oldukça artan sayıda uzman tarafından lazerler, ışık temelli tedaviler ve radyofrekans cihazları akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu eğilimin temel nedeni ise daha az zaman harcanarak daha kalıcı ve etkili tedavi arayışıdır. *P. acnes* tarafından üretilen porfirinler ile lazerlerin etkileştiğinin fark edilmesi ve derin etkili, ablatif olmayan, kızıl ötesi lazerlerin sebace bezleri etkileyebilmesi, bu tür tedavi yaklaşımlarının gelişmesini sağlayan temel etki mekanizmalarıdır. Lazerlere ek olarak son yıllarda kısa ve geniş bant görünür ışık ve fotodinamik terapi de akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen, işleme dayalı tedavilerin yakın gelecekte FDA onayı almaları mümkün gözükmemektedir. Yaygın kabul ve onay görebilmeleri için bilimsel olarak kanıtı dayalı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, tedavi, lazer, fototerapi, diyet tedavisi

ABSTRACT Acne vulgaris is a multifactorial disease of the pilosebaceous follicles and affects almost 100% of the population in a life time period. While studies on understanding the pathogenesis rapidly increase, there are parallel developments in the treatment of the disease. It was witnessed that an enormous increase in public awareness of the cause-and-effect relationship between diet and health, in the last decade. The researchers also interested in this subject as a result of this interaction and many studies have been started to publish. The guidelines are being renewed continuously and alternative treatment researches are developing to prevent the resistance against systemic antibiotics which are the standard treatment choices for moderate acne. Recently, increasing number of experts is starting to use lasers, light-based treatments, photodynamic therapy and radiofrequency for the treatment of acne. The basic reason for this tendency is the search for less expensive, more prominent and efficient treatment. Recognizing the interaction of porphyrins that are produced by *P.acnes* and laser, the affect of ultraviolet lasers on sebaceous glands are the main mechanisms of action leading the development of such treatment modalities. Large band visible light and photodynamic therapy has begun to use in addition to lasers, recently. On the contrary, it is not probably possible to get FDA approval for such procedural treatments, in the near future. There is a need for evidence based and controlled studies to accept and approve these treatments.

Key Words: Acne vulgaris, therapy, laser therapy, phototherapy, diet therapy

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;18:146-152

Akne vulgaris, pilosebace folliküllerin multifaktoriyel bir hastalığıdır. Etkili ve güvenilir bir şekilde tedavi edilebilmesi için hastalığın patogenezinin bilinmesi oldukça önemlidir. Son yıllarda yapılan

tüm çalışmalar, akne gelişimindeki 4 anahtar faktör üzerinde odaklanmışır. Bunlar; folliküler epitelyal hiperproliferasyon ve folliküler tıkaç oluşumu, fazla sebum sekresyonu, inflamasyon ve *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) aktivitesidir.¹⁻⁴ Tedavi güvenli olmalı, hastanın psikolojik bunalımı sosyal ve emosyonel açıdan desteklenmeli, hastalıkla ilgili yanlış bilgiler düzeltilmelidir. Skar riski ve psikolojik etkiler nedeniyle, tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Hedefler, inflamatuvar lezyonların öncüsü olan lezyonların düzeltilmesi, var olan inflamasyonun iyileştirilmesi ve *P. acnes* populasyonunun azaltılmasıdır. Kullanılacak kozmetiklerin, güneş kremlerinin, nemlendiricinin ve saç jelinin önerilmesi de uygun olmayan ürünlerin kullanımının önüne geçmek adına uygun bir yaklaşım olacaktır.⁵

AKNE VE DİYET İLİŞKİSİNDE GELİŞMELER

Geçtiğimiz on yıl içinde toplum tarafından diyet ve sağlık arasındaki sebep-sonuç ilişkisi inanılmaz bir ilgi görmüştür. Bu ilgi ile beraber fonksiyonel gıdalar gündeme gelmiş ve yaşam kalitesini artıracığı, hatta hastalıklara yakalanma riskini azaltacağı yönünde bir eğilim doğmuştur. Medya tarafından da desteklenen bu büyük eğilim, tüketicilerin günlük gıda alışkanlıklarını da etkilemeye başlamıştır. Bu etkilenme, bilim insanlarının dikkatini çekmiş ve bu konuda bilimsel ve bilimsel olmayan literatürde çok sayıda çalışma yayınlanmaya başlamıştır.⁶

Kırsal ve endüstrileşmemiş toplumlarda akne sıklığı oldukça düşüktür. Sistemik, kontrollü bir çalışma bulunmamakla birlikte, birçok olgu sunumunda, yüksek glisemik indekse sahip diyet ile beslenenlerde daha çok akne geliştiği ileri sürülmüştür. Bu konuda 30 yılı aşan izlem sonucunda fark edilen ilginç bir bulgu; Eskimolarda akne problemine hiç rastlanmazken, göçle birlikte akne sıklığının, batı toplumlarıyla aynı seviyeye geldiğinin saptanması olmuştur.^{7,8} Benzer bulgular Çin, İrlanda ve Afrika'nın kırsal toplumlarında da gözlenmiştir.^{9,10} Tüm bu bulgular sonucunda "Batı toplumlarında yaşayan ergenlerin, tekrarlayan şekilde akut hiperinsülinemik diyet alışkanlıkları endokrin bir olaylar zincirini tetikliyor ve bu durum

da folliküler keratinizasyon ve sebase bezleri etkiliyor olabilir" sonucuna varılmışır.

Avrupa ve Amerika'da giderek menarş yaşı düşmektedir. Bu duruma neden olarak günümüz gıdalarının olgunlaşmayı hızlandırdığı ileri sürülmüştür. Menarş yaşının daha erken olmasıyla, sebum sekresyonu da daha erken yaşta başlar. Ancak, bu dönemde follikül açıklıkları henüz yeterince genişlememiş ve olgunlaşmamış olduğundan, yeterli akımı sağlayamaz. Bu bilgiler ışığında yapılan birçok çalışmada, erken menarş ve erken olgunlaşmanın, ileride şiddetli akne için belirleyici olduğu gösterilmiştir.^{11,12}

Sebum İçeriği ve Akım Hızına Günlük Diyetin Etkisini inceleyen literatür, zıtlıklarla dolu olmakla birlikte, diyetin sebum yapısı ve miktarını etkileyebileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur.¹³⁻¹⁸ Pochi ve ark.¹³ uzun süreli kalori kısıtlama diyeti sonucunda, derinin lipit içeriğinde değişim ve sebum sekresyonunda %40'a varan azalma tespit etmişlerdir. Yine artmış karbonhidrat veya yağ içerikli diyet sonucunda lipit sekresyonunda artış olduğunu gösteren önemli bir çalışma da yayınlanmıştır.¹⁴ Sebase yağların biyosentez mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hâkim olan görüş, sebase bezlerin kendi lipitlerini kendileri sentezlediği ve dolaşımdaki yağları hiçbir zaman kullanmadığı yönündedir.¹⁵ Bu görüşün temel nedeni, salgılanan yağların benzersiz bir içeriğe ve serumda olmayan elementlere sahip olmasıdır.^{16,17} Ancak son olarak Pappas ve ark. bu görüşün doğru olmadığını göstermiştir. Pappas'ın grubu, çalışmasında ilk olarak eksojen yolla alınan yağ asitlerinin sebase bezlerde var olduğunu ve kandaki yağ asitlerinin sebum yapımında kullanıldığını göstermiştir. Bu bulgular, elbette diyetin sebum içeriğini direkt olarak etkileyebileceğini kanıtlamaya yeterli değildir. Ancak eskiden var olan sebase bezlerin tamamen özgün ürün ürettiğine dair olan görüşü yıkmış olması da oldukça önemli bir gelişmedir.¹⁸

Diyet ve sağlık arasındaki eski ilişki günümüzde tozlu arşivlerden yeniden çıkararak önemli bir dönüş yaşamakta ve modern tıbbın bir parçası haline gelmektedir. Kanıta dayalı tıbbın gereklerini takip

eden biz hekimler içinse bu konu hala bilinmezlerle doludur. Diyetin akne patogenezinde etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kaymak ve ark.¹⁹ tarafından 2007 yılında yapılan kontrollü bir çalışmada, yüksek glisemik indeks diyeti ve akne arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmüştür.

ORAL ANTİBİYOTİK KULLANIMINDAKİ GELİŞMELER

Orta şiddetteki aknenin tedavisinde standard tedavi oral antibiyotiklerdir. Halen tedavideki önemli yerlerini korumaktadırlar. *P. acnes*'in sayısını azalttığı, birçok çalışmada gösterilmiştir.²⁰ Antibiyotiklerin antiinflamatuvar özellikleri de vardır.²¹ 1960'lı yıllardan beri antibiyotiklerin yaygın olarak kullanımını sonucunda günümüzde antibiyotik direnci önemli bir sorun haline gelmiştir. %60'a varan direnç oranları bildirilse de bu ilaçların antiinflamatuvar etkinliklerinin payı sayesinde, klinik başarı oranları, direnç oranlarından oldukça yüksektir. Yine de direnç giderek önem kazanan bir sorundur ve bunu önlemek için en iyi çözümlerden biri antibiyotik ve antibiyotik olmayan etken maddeleri bir arada içeren birleşimleri kullanmak veya benzoil peroksit ve azeleik asit gibi antibiyotik olmayan antimikrobiyal ajanları tercih etmek olabilir. Akne tedavisinde uzun yıllardır kullanılan iki antibiyotik; eritromisin ve tetrasiklin tipleridir. Eritromisin, tetrasiklinin tolere edilemediği veya kontraendike olduğu durumlar için saklanmalıdır (gebelik, laktasyon ve 8-12 yaşın altı çocuklar gibi).²² Birinci nesil tetrasiklinler (tetrasiklin, oksitetrasiklin) veya 2. nesil tetrasiklinler (doksisisiklin, limesiklin veya minosiklin) ilk basamak antibiyotik tedavi seçeneği olmalıdır. Günümüzde ilk basamakta, direnç problemi nedeniyle, tetrasiklinin yerini doksisisiklin ve minosiklin almıştır. Tetrasiklin, oldukça ucuz ve daha önce tedavi olmamış hastalarda sıklıkla etkili bir tedavidir. Ancak boş mideye alınma gerekliliği ve gastrointestinal yan etkiler dezavantajlarıdır. 2. nesil tetrasiklinlerin bir avantajı, emilimin gıdalarla etkileşmemesidir. Bu durum, özellikle ergenlerde hasta uyumunu artırmaktadır. *P. acnes*'in tetrasiklinlere karşı direnç geliştirdiği dermatologlar tarafından oldukça

iyi bilinen bir konudur. Ancak son yıllarda, *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* gibi potansiyel patojenlerin de direnç geliştirmekte oldukları fark edilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada; akne nedeniyle oral antibiyotik kullananların orofarenksinde kullanmayanlara oranla 3 kat daha fazla *Streptococcus pyogenes* saptanmıştır. Bu hastalardan yapılan kültürlerde ise en az bir tetrasiklin antibiyotiğe karşı direnç oranı %85 olarak bulunmuştur.²³ Tedaviye en fazla 3 ay devam edilmesi önerilmektedir. 6. haftanın sonunda yanıt iyi değilse topikal antibiyotik olmayan bir ajan eklenmeli veya alternatif bir oral antibiyotiğe geçilmelidir.²⁴ Akne kontrol altına alındıktan sonra veya en az 2 aylık tedaviden sonra doz azaltılmasına gidilebilir. Hedef, topikal tedavi ile devam edilmesi ve oral tedavinin 3 ayın sonunda kesilmesi olmalıdır.

Yetersiz doz, kısa süreli kullanım ve hasta uyum bozukluğu gibi uygunsuz kullanımlar, antibiyotiklere direnç gelişimini hızlandırmıştır. Tedavi rehberlerinde direnç gelişimini engellemek için sıralanan önlemler şunlardır.²⁵

1. Retinoid ve Benzoil peroksit gibi antibiyotik olmayan ajanlar etkili ise antibiyotik kullanılması,
2. Antibiyotiklerin en fazla 6 ay süreyle reçete edilmesi,
3. Düşük etkinlik nedeniyle herhangi bir değişikliğe gitmeden önce, tedavinin en az 2 ay süreyle verilmesi,
4. Farklı etken madde içeren oral ve topikal antibiyotiklerin aynı anda verilmemesi,
5. Direnç geliştiren *P. acnes* sayısını azaltmak amacıyla kısa sürelerle (5-7 gün) benzoil peroksit kullanılması,
6. Benzoil peroksinin topikal ve oral antibiyotiklerle kombine edilmesi,
7. Çok sayıda antibiyotik etkisiz olduysa sistemik retinoid tedavisine geçilmesi,
8. *P. acnes* kültürü ve duyarlılığına bakılması,
9. Hastalara, tedavinin düzenli kullanılması

gerektiği ve antibiyotik kullanım süresinin kısıtlı olduğunun öğretilmesi.

■ NİASİNAMİD (NİKOTİNAMİD-VİTAMİN B3)

Niasin'in (nikotinik asit) aktif formu olan nikotinamid (niasinamid), son yıllarda çinko ile kombine edilerek akne vulgaris ve büllöz pemfigoid gibi inflamatuvar deri hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların temelinde yatan nikotinamid ve çinkonun, lökosit kemotaksis baskılanması, lizozomal enzim salınımı, lenfositik dönüşüm, mast hücre degranülasyonu, *P.acnes* üzerine bakteriyostatik etkilerinin bulunması ve azalmış sebun salgısı mekanizmaları aracılığıyla antiinflamatuvar etkinliğe sahip olmalarıdır.²⁶ Akne vulgaris ve rosacea tedavisinde oral nikotinamid ve çinko tabletlerinin de oldukça etkili ve güvenli olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle bu antiinflamatuvar ajanlar, akne tedavisinde tek başına veya topikal ajanlarla kombine edilerek kullanılabilir yeni ve özellikle oral antibiyotiklere alternatif bir tedavi olarak karşımıza çıkmaya aday gözükmektedir.²⁷

■ LAZERLER, IŞIK, RADYOFREKANS VE AKNE

Son yıllarda oldukça artan sayıda uzman tarafından lazerler, ışık bazlı tedaviler ve radyofrekans cihazları, akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu eğilimin temel nedeni ise daha az zaman harcayarak daha kalıcı ve etkili tedavi arayışıdır. *P.acnes* tarafından üretilen porfirinler ile lazerlerin etkileştiğinin fark edilmesi ve derin etkili ablatif olmayan infrared lazerlerin sebese bezleri etkileyebilmesi, bu tür tedavi yaklaşımlarının gelişmesini sağlayan temel etki mekanizmalarıdır. Lazerlere ek olarak son yıllarda kısa ve geniş band görünür ışık, foto dinamik terapi ve radyofrekans enerjisi de akne tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.²⁸⁻³⁵

Akne tedavisinde lazer tedavileri, *P. acnes*'i veya sebese bezi hedef alarak etkili olmaktadır. Absorbe edilen belli dalga boylarındaki ışık, foto dinamik bir reaksiyonu başlatır ve endojen porfirinlerin oldukça reaktif serbest radikalleri açığa çıkarmasına neden olur. Bu serbest radikaller

ve oksijen de *P. acnes*'in yıkımını sağlarlar. Güneş ışığının, hastaların yaklaşık %70'inde akne lezyonlarını azalttığı uzun zamandır bilinmektedir. Akne gelişiminde önemli bir role sahip olan *P.acnes*, normal metabolizmasının bir sonucu olarak çeşitli porfirinler üretir ve bu üretim ışıkla artış göstermektedir. İn vitro deneylerde düşük doz Ultraviyole (UV) ile *P.acnes*'in inaktive olduğu gösterilmiştir.³⁶ Buna rağmen UVA ve UVB ile yapılan tedaviler pratikte başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Porfirinin en yüksek absorpsiyon noktası 415 nm veya mavi ışıktır. Bu dalga boylarına sahip ışık temelli tedaviler, bu sayede etkili olabilmektedir.³⁷ Işık absorbe edilen dalga boyları, foto dinamik bir reaksiyon başlatır ve endojen porfirinler oldukça reaktif serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olur. Bu serbest radikaller de bakterinin yıkımını gerçekleştirirler.^{37,38} Absorpsiyon ve fotodinamik uyarılma 400 ve 430 nm arasındaki dalga boylarında en etkili düzeyde olsa da, porfirinler yeterli ışık olduğunda birçok dalga boyunu absorbe edebilir ve reaksiyon başlayabilir.

■ KTP (532 NM)

532 nm dalga boyunda olan ve öncelikli olarak damarsal ve yüzeysel pigmente lezyonların tedavisinde kullanılan KTP lazer, akne tedavisinde de denenmiştir. 532 nm dalga boyundaki ışınlar bakteriyel porfirinlerin foto aktivasyonunu başlatabilmekte ve sınırlı olmakla birlikte kollateral termal hasar yoluyla 1-2 mm. dermal derinliğe kadar sebese bez hasarına da yol açabilmektedir. Bowes ve ark., 11 hasta ile yüzün bir yarısında (4 mm başlık, 7-9 j/cm², 20 ms atım süresi, 3-5 Hz) haftada 2 kez, 2 hafta süre ile KTP lazer tedavisi uygulamış ve %35 oranında bir düzelme saptamışlardır.³⁹

Son olarak, Lee ve ark. KTP lazer ile akne tedavisi üzerine olan deneyimlerini yayınlamışlardır. 24 aya kadar takip edilen toplam 125 hastanın gördükleri faydanın bu süre içinde devam ettiği gözlenmiştir (4mm başlık, 6-12 j/cm², 30-40 ms atım süresi). Sadece lazer ile tedavi edilen 25 hastada ortalama lezyon silinme oranı %60 ile 70 arasında iken, lazer ile birlikte topikal tedavi alan hastalarda bu oran %80-95'e kadar yükselmiştir. Ayrıca ek herhangi bir tedavi verilmemesine rağmen 4 ay so-

nundaki tedavi başarısını koruma oranı da 2. grupta %50 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, lazer tedavilerinin akne vulgarisde sınırlı başarıya sahip olmakla birlikte, topikal tedavilerle birleştirildiğinde oral antibiyotiklere eşit oranda etkinliğe sahip olduğu bilgisini de beraberinde getirmiştir.⁴⁰

PULSE DYE LAZER (585-595 NM)

KTP'ye benzer şekilde kromoforu oksihemoglobin olan pulse dye lazer (PDL)de, birincil olarak damarsal lezyon, kırışıklık ve psöriazis gibi eritemli diğer lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. PDL, bakteriyel porfirinleri aktive edebilmekte ve inflamasyona bağlı olarak genişleyen damarsal yapılar hasar vermektedir. 7-10 mm'lik başlıkla, 1-1.5 j/cm² ve 40 ms atım süresi ile yapılan pilot çalışmalarda başarı oranı düşük bulunmakla birlikte, 5 mm başlık, 1.5-3.0 j/cm² ve 350 µs atım süresi ile yapılan bir başka çalışmada inflamatuvar lezyonlarda %49 oranında azalma saptanmıştır.⁴¹

Son olarak 2007 yılında yapılan, randomize ve kontrollü bir çalışmada yine 7 mm'lik başlık, 350 µs atım süresi kullanılmış ve papül sayısında ortalama %30 oranında bir azalma gösterilmiştir.⁴¹ Bu çalışmada fark edilen bir diğer bulgu, PDL tedavisinin komedon veya püstül sayısında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı yönündedir. Seaton ve ark. tarafından yapılan randomize, kontrollü çalışmada ise bu bilgilere ek olarak 1.5 ile 3 j/cm² enerji uygulama arasında tedavi başarısı açısından fark olmadığı gösterilmiştir.⁴¹

ND:YAG LAZER (1064 NM)

Antiinflamatuvar özelliktedir. Literatürde aknenin atrofik skarları üzerine olan etkisini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, akne vulgaris tedavisindeki etkinliğini inceleyen sadece bir çalışma mevcuttur. 2007 yılında yayınlanan bu çalışmada tedavi edilen ve tedavi edilmeyen bölgeler arasında lezyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte, açık komedon ve kistik lezyon sayısında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada fark edilen bir başka ilginç bulgu ise, lezyon sayıları belirgin oranda azalmayan hastaların %78'inin akne şikâ-

yetlerinde azalma olduğunu bildirmeleri olmuştur. Bu hastaların %54'ü tedavi edilen bölgenin daha az yağlandığını ve %57'si daha önce kullandığı oral antibiyotiklere göre bu tedaviyi tercih edeceklerini belirtmişlerdir.⁴³

MAVİ IŞIK (405-420 NM)

P. acnes tarafından oluşturulan porfirinlerle etkileşerek reaktif oksijen türleri açığa çıkartmakta ve bu yolla bakteriyel hücre duvarına hasar vererek bakterinin ölümüne yol açmaktadır. Papageorgiou ve ark. 30 akne vulgarisli hastada mavi ve kırmızı ışığı birleştirerek toplam 320 j/cm² ve 202 j/cm² dozlarında kullanmışlar ve tek başına mavi ışık kullanımından daha iyi sonuç almışlardır.⁴⁴ Leal-Silva ve ark. 150 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %63'ünde, %70'den fazla düzelme bildirmişlerdir. Elman ve ark. yüzlerin yarısında yaptıkları, (yarıyüz), çift kör bir çalışmada, hastaların %87'sinde %20'nin üzerinde düzelme olduğunu göstermişlerdir. Lezyonlardaki bu azalma, tedavi bittikten sonraki 2. 4. ve 8. haftalarda da devam etmiştir.⁴⁵

KIRMIZI IŞIK (660NM)

Antiinflamatuvar özelliktedir. Klinik çalışmalar çok azdır ve hiçbirinin uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır.

FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

Dermatolojide aktinik keratoz, Bowen hastalığı, yüzeysel bazal ve skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom gibi yüzeysel, pigmente olmayan epitelial tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Psöriazis ve akne vulgaris gibi inflamatuvar dermatozlarda kullanımı henüz deneysel aşamdadır. PDT, bir foto duyarlayıcının (genellikle bir porfirinin) görünür ışık ve oksijenle etkileşimi temeline dayanmaktadır. Foto duyarlayıcı, hızlı çoğalan hücrelerde birikir ve görünür ışık teması ile aktive olur. Tümör hasarı, reaktif oksijen türlerinin (özellikle singlet oksijen) açığa çıkması yoluyla gerçekleşmektedir. Dermatolojide en sık kullanılan madde d-aminolevulinik asit (5-ALA) ve türevidir. 5-ALA hücre içinde metabolize olarak asıl foto duyarlayıcı olan protoporfirin IX'a (PpIX)

dönüşür. PpIX ışıkla aktive edildiğinde, tümör hücrelerinin ölümüne yol açan singlet oksijenler açığa çıkar. PDT'nin yanı sıra foto duyarlayıcılar, Wood ışığı ile de aktive olarak hedef lezyonun floresan refle vermesini sağlamaktadır. Bu özellik sayesinde tümör lezyonları tanınabilmektedir. Lezyonun ışınlanması amacıyla değişik kaynaklar (kırmızı ışık, mavi ışık, yeşil ışık) kullanılabilir. Yüksek etkinlik, mükemmel kozmetik sonuç, hızlı iyileşme, bir seansta geniş alanların tedavi edilebilmesi, 1 veya 2 seansta başarılı olması, yaygın foto duyarlanma oluşturmaması ve standard tedavi protokolünün olması, önemli avantajları olarak sayılabilir. Dezavantajları ise tipik olarak yanma, kaşıntı, batma hissi ve eritem ve/veya ödem gelişmesi, ışınlama sırasında anestezi gerektirebilecek ağrı ve iki basamaklı tedavinin aldığı süredir.⁴⁵ Akne vulgarisinde var olduğu öne sürülen etki mekanizması, sebase bez hasarı ve yıkımı oluşturmaktadır.⁴⁶ Kontrollü klinik çalışmalar yoktur.

NON ABLATİF RADYOFREKANS

Son yıllarda orta ve şiddetli akne etkili olduğuna dair çalışmalar dermatoloji literatürüne girmektedir. Non ablatif radyofrekans, epidermal hasara yol açmadan dermal ısı oluşturur. Akne vulgaris tedavisinde sebase bezlere ve akne skarlarının yeniden yapım yolu ile düzelmesine yönelik olarak etki ettiği ileri sürülmektedir. Bir çalışmada 22 akne hastası, 30-45 dakika süren bir tedavi seansına alınmış ve fayda görmeyenlere 1 ay sonra bir seans daha

uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonunda, 22 hastanın 18'inde aktif akne lezyonlarında %85 oranında bir gerileme saptanmıştır.³¹ Ancak uzun dönem sonuçlar henüz bildirilmemiştir.

SONUÇ

Bu tür işleme dayalı tedavilerin yakın gelecekte FDA onayı almaları mümkün gözükmemektedir. Yaygın olarak kabul ve onay görebilmeleri için bilimsel, kanıta dayalı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Akne vulgarisin tedavisinde ışık ve lazerin kullanılması oldukça cazip bir tedavi seçeneği olmakla birlikte birçok avantaj ve dezavantajı beraberinde getirmektedir. Birçok cihaz kullanılmasına rağmen yan etki bildirimleri oldukça azdır, hasta uyumuna ihtiyaç yoktur. Bunlar diğer kronik ve uzun süreli tedavilere göre oldukça önemli avantajlardır. Bununla birlikte tedavi sırasında hastaların ağrı hissi duymaları, uzun dönem sonuçların olmaması ve yüksek maliyet de bugün karşılaşılan dezavantajlardır. Halen yüksek akne sıklığı nedeniyle etkin, yan etkisi az ve yüksek hasta uyumuna sahip ideal bir tedavi arayışının devam etmesi de sürekli olarak gelişen lazer tedavilerinin potansiyel önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak, akne tedavileri, patogenez daha moleküler düzeyde anlaşıldıkça daha çok hedefe yönelik olmayı amaçlamaktadır. Bundan sonraki basamak, oluşan inflamasyonu tamamen baskılayacak tedavileri geliştirmek olacaktır.

KAYNAKLAR

- Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs* 2003;63:1579-96.
- Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. *Acta Derm Venereol* 2003;83:241-8.
- Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med* 2000;9:179-87.
- Webster GF. Commentary: Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:794-5.
- Harper JC. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1 Suppl):S36-8.
- Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol* 2004;22:387-93.
- Schaefer O. When the Eskimo comes to town. *Nutr Today* 1971;6:8-16.
- Bendiner E. Disastrous trade-off: Eskimo health for white "civilization". *Hosp Pract* 1974;9:156-89.
- Steiner P. Necropsies on Okinawans: anatomic and pathologic observations. *Arch Pathol* 1946;42:359-80.
- Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol* 2002;138:1591-2.
- Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994;130:308-14.
- Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997;130:30-9.
- Pochi PE, Downing DT, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to prolonged total caloric deprivation. *J Invest Dermatol* 1970;55:303-9.
- Macdonald I. Effects of a skimmed milk and chocolate diet on serum and skin lipids. *J Sci Food Agric* 1968;19:270-2.

15. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 2007;156:428-32.
16. Ebling F, Cunliffe W. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion R, Butron J, Ebling F, editors. *Rook/Wilkinson/ Ebling textbook of Dermatology* 5. Baskı. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1992:1699-744...
17. Pappas A, Anthonavage M, Gordon JS. Metabolic fate and selective utilization of major fatty acids in human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 2002;118:164-71.
18. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, Bideci A, Gurler D, Celik B. Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:819-23.
19. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998;196:135-9.
20. Goltz RW, Kjartansson S. Oral tetracycline treatment on bacterial flora in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1966;93:92-100.
21. Layton AM. Systemic therapy for acne vulgaris. *Hosp Med* 2004;65:80-5.
22. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol* 2003;139:467-71.
23. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, et al. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(3 Suppl):S218-26.
24. Simpson N. Antibiotics in acne: time for a rethink. *Br J Dermatol* 2001;144:225-7.
25. Fivenson DP. The mechanisms of action of nicotinamide and zinc in inflammatory skin disease. *Cutis* 2006;77(1 Suppl):5-10.
26. Niren NM, Torok HM. The Nicomide Improvement in Clinical Outcomes Study (NICOS): results of an 8-week trial. *Cutis* 2006;77(1 Suppl):17-28.
27. Ruiz-Esparza J, Gomez JB. Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: the use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): a report of 22 patients. *Dermatol Surg* 2003;29:333-9.
28. Sigurdsson V, Knulst AC, van Weelden H. Phototherapy of acne vulgaris with visible light. *Dermatology* 1997;194:256-60.
29. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:17-24.
30. Elman M, Slatkine M, Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by a high-intensity, narrow band 405-420 nm light source. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:111-7.
31. Goldman MP, Boyce SM. A single-center study of aminolevulinic acid and 417 nm photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2003;2:393-6.
32. Elman M, Lebzelter J. Light therapy in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2004;30(2 Pt 1):139-46.
33. Hirsch RJ, Shalita AR. Lasers, light, and acne. *Cutis* 2003;71:353-4.
34. Charakida A, Seaton ED, Charakida M, Mouser P, Avgerinos A, Chu AC. Phototherapy in the treatment of acne vulgaris: what is its role? *Am J Clin Dermatol* 2004;5:211-6.
35. Kjeldstad B. Photoinactivation of Propionibacterium acnes by near-ultraviolet light. *Z Naturforsch [C]* 1984;39:300-2.
36. Melø TB, Johnsson M. In vivo porphyrin fluorescence for Propionibacterium acnes. A characterization of the fluorescing pigments. *Dermatologica* 1982;164:167-74.
37. Baugh WP, Kucaba WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg* 2005;31:1290-6.
38. Bowes LE, Manstein D, Anderson RR. Effects of 532 nm KTP laser exposure on acne and sebaceous glands. *Lasers Surg Med* 2003;18:6-7.
39. Lee CMW. Aura 532 nm laser for acne vulgaris—a 3 year experience, Annual Combined Meeting of the American Society for Dermatologic Surgery and the American Society for Mohs Micrographic Surgery and Cutaneous Oncology, New Orleans, LA, Oct 2003.
40. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1347-52.
41. Orringer JS, Kang S, Hamilton T, Schumacher W, Cho S, Hammerberg C, et al. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2834-9.
42. Orringer JS, Kang S, Maier L, Johnson TM, Sachs DL, Karimipour DJ, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:432-8.
43. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000;142:973-8.
44. Akaraphanth R, Kanjanawanitchkul W, Gri-tiyarangsarn P. Efficacy of ALA-PDT vs blue light in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:186-90.
45. Gold MH, Biron JA, Boring M, Bridges TM, Bradshaw VL. Treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris: photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and a novel advanced fluorescence technology pulsed light source. *J Drugs Dermatol* 2007;6:319-22.
46. Gold MH, Biron JA, Boring M, Bridges TM, Bradshaw VL. Treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris: photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and a novel advanced fluorescence technology pulsed light source. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:319-22.