

Akne Vulgarisli Olgularda Kullanılan Çeşitli Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF DIFFERENT MODALITIES IN THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS

Vahide BAYSAL*, Mehmet YILDIRIM**, Handan ALAN**

* Yrd.Doç.Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Dr.,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İSPARTA

Özet

Bu çalışmada hafif-orta, orta-cUldi aknesi olan toplam 14(1 olguda, topikal ve sistemik olarak kullanılan değişik ilaçlar karşılaştırıldı.

Hafif-orta şiddette aknesi olan 20 olguda %5 benzoilperoksit krem, 20 olguda azelaik asit krem, 20 olguda salisilik asitli losyon kullanıldı. Benzoil peroksit krem ile tedavinin 4. haftasında, salisilik asitli losyon ve azelaik asit kreme göre daha iyi sonuç alındı. Tedavi sonunda, her üç tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Orta-ciddi aknesi olan 20 olgu sadece tetrasiklin, 30 olgu tetrasiklin + %1 klindamisin fosfat losyon. 30 olgu tetrasiklin + %1 metranidazol krem ile tedavi edildi. Tedavinin 4. haftasında tüm olgularda belirgin düzelme gözlemlendi. Tedavi sonunda tetrasiklin + %1 klindamisin fosfat losyon kullanan olgularda daha belirgin bir düzelme saptandı ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Akne Vulgaris, Tedavi

T Klin Dermatoloji 1998, 8:1-6

Pilosebace ünitesi kronik, inflamatuvar hastalığı olan akne vulgaris, en sık görülen deri hastalığı-

Geliş Tarihi: 24.10.1996

Yazışma Adresi: Dr.Vahide BAYSAL
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
İSPARTA

Çalışma 1-5 Ekim 1996 tarihleri arasında Antalya 'da düzenlenen XVI. Ulusal Dermatoloji Kongresi ilde poster olarak sunulmuştur.

T Klin J Dermatol IVMS, <¥

Summary

In this study, a total of 140 patients with mild-moderate to moderate-severe acne were enrolled in order to compare the effects of several different drugs applied in topical and systemic treatments. Twenty patients with mild-moderate acne were treated with 5% benzoyl peroxide cream, 20 of them with azelaic acid cream and another 20 with lotion of salicylic acid. The effect of benzoyl peroxide cream compared to the azelaic acid cream or to the lotion of salicylic acid was better at 4 weeks. However, there was no statistically significant difference among the three groups at 12 weeks($p>0.05$).

Twenty patients with moderate-severe acne were treated with tetracycline only, 30 were treated with tetracycline + 1% clindamycin phosphate lotion and 30 with tetracycline + 1% metranidazol cream. All cases improved significantly at 4 weeks of treatment. Improvement in the tetracycline + clindamycin phosphate group was significantly greater than in the tetracycline group or tetracycline + metranidazol group at 12 weeks ($p<0.05$).

Key Words: Acne Vulgaris, Treatment

T Klin J Dermatol 1998,8:1-6

lardan birisidir. Özellikle adolesan çağıdaki bireylerin %80'inin akne vulgaristen etkilendiği bilinmektedir. Akne vulgaris azalan oranlarda 3. ve 4. dekatlarda da görülebilir (1-3).

Akne vulgarism patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Akne vulgarisin gelişiminde rol oynayan en önemli faktörler; sebum üretimindeki artış, duktal hiperkornifikasyon, mikroorganizmalar (Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis, Pitrosporom ovale) ve inflamasyondur (3-6).

Akne vulgaris sıklıkla yüze, daha az olarak omuzlar, sırt ve göğüse yerleşen, açık veya kapalı komedon, papül, püstül, nodul, kist şeklinde görülür. Akne vulgarisin özellikle fizik görünümün daha da önem kazandığı adolesan çağda ve yüzde gelişmesi hastaları rahatsız etmekte ve moral bozmaktadır. Son yıllarda akne tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik tedavilerin sayısı oldukça artmıştır. Akne tedavisinde kullanılan ilaçların iyi tanınması ve hastaların ilacın etki süresi ve yan etkileri konusunda uyarılmaları tedavide başarı şansını artıracaktır.

Çalışmada polikliniğimize başvuran akneli olgularda kullanılan topikal ve sistemik tedaviler takip edilerek etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırılmaları amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Dermatoloji polikliniğine Nisan 1995-Nisan 1996 tarihleri arasında başvuran ve akne vulgaris tanısı alan 140 olgu çalışma grubumuzu oluşturdu. Olguların 87'si kadın, 53'ü erkek olup, yaşları 13 ile 36 yıl arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 17.6 yıl olarak bulundu.

Çalışmaya 15 gündür sistemik veya topikal tedavi kullanmayan ve düzenli kontrole gelebilecek olgular alındı. Ciddi nodülo-kistik lezyonları olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların yaş, cins, meslekleri ve lezyonların yerleşim yerleri kaydedildi. Olguların lezyonları Ailen Smith sınıflandırmasına göre grade 0 ile grade 8 arasında derecelendirildi (7). Grade 0, 2 ve 4'de topikal tedavi yöntemlerinden herbiri, rastgele oluşturulan gruplara uygulandı. Topikal tedavilerden %20'lik azelaik asit (AA) krem günde iki kez, %5'lik benzoil peroksit (BP) krem günde iki kez, salisilik asit (SA)'li

losyon günde bir kez akşamları kullanıldı. SA'li losyon salisilik asit (3 g), rezorsin (3 g), alkol (100 cc) ve eau de rose (200 cc)' dan oluşmaktadır. Grade 6 ve 8'de rastgele üç grup oluşturuldu. Birinci grupta tetrasiklin (TS) 1000 mg/gün dozunda başlandı ve haftada bir 250 mg azaltılarak, 250 mg/gün ile tedaviye devam edildi. İkinci grupta TS'e günde iki kez kullanılan %1 metranidazol (M) krem ilave edildi. Üçüncü grupta ise TS'e günde iki kez kullanılan %1 klindamisin fosfat (KF) losyon ilave edildi. Olgular 15 gün aralarla kontrol edildiler. Değerlendirmeler 4. 8. ve 12. haftalarda yapıldı. Değerlendirme aşağıdaki şekilde yapıldı:

Tam iyileşme: Lezyonların %70-100'ü düzelmiş.

Belirgin iyileşme: Lezyonların % 40-69'u düzelmiş.

Hafif iyileşme: Lezyonların %10-39'ını düzelmiş.

Düzelme olmaması: Lezyonlarda değişiklik yok.

Çalışmada, tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi, tedavi sonunda, değişik tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubumuzu %62.1'i kadın, %37.9'u erkek toplam 140 olgu oluşturdu. Olguların %68'i öğrenci, %13'ü memur, %10'u ev hanımı, %9'u serbest meslek sahibi idi.

Tablo 1. Kullanılan tedavilerin etkinliklerinin karşılaştırılması

	BP krem		AA krem		SA'li losyon		TS		TS4 M		TS fKF losyon	
	n	(%)	n	(%)	n	CM)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tam iyileşme	5	(25)	5	(25)	4	(20)	6	(30)	6	(20)	13	(43.3)
Belirgin iyileşme	8	(40)	5	(25)	7	(35)	5	(25)	8	(26.7)	10	(33.3)
Hafif iyileşme	5	(25)	6	(30)	6	(30)	3	(15)	6	(20)	4	(13.4)
Düzelme olmaması	2	(10)	4	(20)	3	(15)	6	(30)	10	(33.3)	3	(10)
Toplam	20	(100)	20	(100)	20	(100)	20	(100)	30	(100)	30	(100)

Tablo 2. Kullanılan tedavilerin etkinliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	BP krem	AA krem	SA'li losyon	TS	TS+M	TS+KF losyon
4. hafta	Anlamlı (p<0.05)	Anlamsız (p>0.05)	Anlamsız (p>0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)
8. hafta	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)
12. hafta	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)	Anlamlı (p<0.05)
		p>0.05		p>0.05		p<0.05

Akne lezyonları, olguların %81'inde sadece yüzde, %12'sinde yüz ve omuzlarda, %7'sinde yüz, omuz ve göğüs bölgesinde yerleşmişti.

%5'lik BP krem kullanan olgularda, tedavinin 2. haftasından itibaren düzelme gözlenmeye başladı. Tedavinin 4. haftasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme oldu (p<0.05). Tedavi sonunda olguların 5(%25)'inde tam iyileşme, 8(%40)'inde belirgin iyileşme, 5(%25)'inde hafif iyileşme gözlemlendi. Olguların 2(%10)'sinde düzelme olmadı (Tablo 1). BP krem kullanan 8(%40) olgu tedavinin ilk günlerinde yüzde kızarıklık, kaşıntı ve yanmadan yakındılar. Tedavinin ilerleyen günlerinde 3(%15) olguda şikayetler kaybolurken, 5(%25) olguda hafif şekilde devam etti.

%20'lik AA krem kullanan olguların lezyonlarında tedavinin 4. haftasında klinik olarak düzelme izlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme tespit edilmemiştir (p>0.05). Lezyonlarda 8. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlandı (p<0.05) (Tablo 2). Tedavi sonunda 5(%25) olguda tam iyileşme, 5(%25) olguda belirgin iyileşme, 6(%30) olguda hafif iyileşme gözlenirken, 4(%20) olguda düzelme gözlenmedi. AA krem kullanan 3(%15) olguda tedavinin ilk günlerinde yüzde hafif eriteni ve kaşıntı gözlemlendi, bu yan etkiler tedavinin ilerleyen günlerinde kayboldu.

SA'li losyon kullanan 20 olguda 4. haftada klinik olarak düzelme saptanmasına rağmen,

düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Tedavinin 8. haftasından itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (p<0.05). Tedavi sonunda 4 (%20) olguda tam iyileşme, 7(%35) olguda belirgin iyileşme, 6(%30) olguda hafif iyileşme gözlemlendi. Olguların 3(%15)'ünde düzelme olmadı (Tablo 1). SA'li losyon kullanan olgular, yüzde hafif kızarıklık dışında yan etki bildirmedi.

AA krem, BP krem ve SA'li losyon kullanan olgular 12 haftalık tedavi sonunda karşılaştırıldığında, kullanılan tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2). Yan etkiler açısından karşılaştırıldığında, BP krem kullanan olgularda özellikle tedavinin ilk günlerinde eriteni, yanma, kaşıntı gibi şikayetler daha fazla görüldü. Ancak olguların hiçbirisinde tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette yan etki gözlenmedi.

TS kullanan olgularda 4. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlemlendi (p<0.05). Tedavi sonunda 6(%30) olguda tam iyileşme, 5(%25) olguda belirgin iyileşme, 3(%15) olguda hafif iyileşme gözlemlendi. Olguların 6(%30)'sında düzelme gözlenmedi. TS kullanan 2(%10) olgu, tedavinin ilk günlerinde ilaç alınından sonra bulantıdan yakındılar. Bulantı TS dozunun azaltılması ile kayboldu.

TS+M krem kullanan olgularda tedavinin 4. haftasından itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptandı (p<0.05). Tedavi sonunda

6(%20) olguda tam iyileşme, 8(%26.7) olguda belirgin iyileşme, 6(%20) olguda hafif iyileşme gözlenirken 1Ü(%33.3) olguda düzelme saptanmadı (Tablo 1). TSt M krem kullanan olguların 10(%33.3)'u mctranidazol krem kullanımı ile yüzde kızarıklık, kaşıntı, yanma ve kuruluktan yakındılar. Bu olguların yarısında (%16.7) şikayetler tedavinin ilerleyen dönemlerinde kaybolurken 5 olguda devam etti.

TS+KF losyon kullanan olgularda tedavinin 2. haftasından itibaren klinik olarak düzelme gözleendi. Tedavinin 4. haftasından itibaren istatistiksel olarak da anlamlı bir düzelme oldu ($p<0.05$) (Tablo 2). Tedavi sonunda 13(%43.3) olguda tam iyileşme, 10(%33.3) olguda belirgin iyileşme, 4(%13.4) olguda hafif iyileşme saptandı. Üç (%10) olgu tedaviye cevap vermedi (Tablo 1). TS+KF losyon kullanan 1(%3.3) olgu tedavinin başlangıcında bulantıdan yakındı. Bulantı TS dozunun azaltılması ile kayboldu.

TS, TS+M krem, TS+KF losyon kullanan olgular 12 haftalık tedavi sonunda karşılaştırıldığıında, TS+KF losyon kullanımının tedavide daha başarılı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2). Yan etkiler açısından bakıldığında TS+M krem kullanan olgularda diğer iki gruba göre yüzde yanma, eritem, kuruluk gibi şikayetlerin daha fazla olduğu gözleendi.

Tartışma

Akne vulgaris, birkaç papül ve komedonla seyredebileceği gibi yaygın, derin yerleşimli püstüller, inflamatuar papüller gibi ciddi klinik bulgular ile de seyredebilir. Akne vulgaris tedavisi lezyonların tipine, yaygınlığına, şiddetine bağlı olarak değişir. Akne vulgaris tedavisinde topikal ve sistemik tedavi yöntemleri tek başlarına veya kombine olarak kullanılır (8-10). Kullanılan topiklerden birisi BP kremidir. BP, potent bakterisidal bir ilaçtır. Günde iki kez, 5 gün uygulandığında P.acnes sayısını %95 azalttığı saptanmıştır (11). BP'nın serbest yağ asitlerini azaltarak mikrokomedon oluşumunu engellediği bildirilmektedir. BP oldukça hızlı etki gösterir (10,12). Çalışmamızda da BP krem kullanan olgularda 4. haftadan itibaren

belirgin düzelme gözleendi, tedavi sonunda %25 olguda tam iyileşme, %40 olguda belirgin iyileşme, %25 olguda hafif iyileşme saptandı. Svinjer ve ark. %5 BP krem ile 3 aylık tedavi sonunda %59 oranında düzelme saptamışlardır (13). Tunalı ve ark. %5 BP krem ile 3 aylık tedavi sonunda beyaz komedonlarda %50, siyah komedonlarda %41, papüllerde %65, püstüllerde %57 oranında azalma bildirmişlerdir (14). Taşpınar ve ark. ise BP ile 8 haftalık tedavi sonunda %31 oranında iyileşme saptamışlardır (15).

AA, 9 karbonlu satürc bir dikarboksilik asittir. AA etkisini folliküler kanalda bozulmuş olan keratinizasyonu düzelterek ve intrafollikiiler P.acnes sayısını azaltarak gösterir. Ayrıca AA nm reaktif oksijen ürünlerini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir (16-19). Çalışmamızda AA kullanan %25 olguda tam iyileşme, %25 olguda belirgin iyileşme, %30 olguda hafif iyileşme saptanmıştır. Bir çalışmada ise AA ile olguların %64'ünde %50'den fazla düzelme olduğu bildirilmiştir (16). AA ile yapılan çeşitli çalışmalarda, komedonal aknesi olan olgularda AA ile topikal %0,05 tretinoin karşılaştırılmış ve her iki tedavi ile benzer sonuçlar alınmıştır (16). AA ile topikal %2'lik eritromisin karşılaştırıldığı bir çalışmada lezyonlarda AA ile %72, topikal eritromisin ile %67 oranında iyi sonuç alınmıştır (16). Papülopüstülc aknesi olan olgularda AA ile oral TS 5 ay boyunca kullanılmış ve tedavi sonunda, AA ile %82, TS ile %86 oranında düzelme saptanmıştır (16).

SA'lı losyon, hafif-orta şiddetli aknelerde kullanılan bir topiktir. Losyon içerisindeki salisilik asit ve rezorsin keratolitik etkilidir. Ayrıca rezorsinin antibakteriyel ve antimikotik özelliği de mevcuttur (10,20). Çalışmamızda SA'lı losyon kullanan olguların %20'sinde tam iyileşme, %35'inde belirgin iyileşme, %30'unda hafif iyileşme izlendi.

Oral tedaviler orta-ciddi aknesi olan olgularda veya topikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır. Oral tedavilerden en sık kullanılan TS'dir. TS, P.acnes sayısını ve deri yüzeyindeki serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu azaltarak etki göstermektedir (10). TS kullanımı ile akneli olguların %70'inde, lezyonların %70'inde

düzelme olduğu bildirilmiştir (4). TS tedavisi ile 4-5 haftadan itibaren iyi sonuç alındığı rapor edilmektedir (1). Çalışmamızda da TS tedavisinin 4. haftasından itibaren belirgin düzelme gözlemlendi.

Akne tedavisinde sık olarak oral TS ile topikal tedaviler kombine olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda oral TS ile %1 metranidazol krem kombine olarak kullanıldı. Metranidazol, sıklıkla rozacea tedavisinde sistemik veya topikal olarak kullanılan bir imidazol türevidir (21). Metranidazolun anaerobik bakterilere karşı etkili olduğu bilinmekle birlikte, akne tedavisinde nötrofil kemotaksismi inhibe ederek oluşturduğu antiinflamatuvar etkinin önemli olduğu bildirilmektedir (22). Sezgin ve ark. akneli olgularda yaptıkları çalışmada, olguların %3'ünde tam iyileşme, %28'inde belirgin iyileşme, %34'ünde hafif iyileşme saptamışlardır (23). Çalışmamızda TS+M krem ile %20 olguda tam iyileşme, %26.7 olguda belirgin iyileşme, %20 olguda hafif iyileşme saptandı.

KF losyon, akne tedavisinde sık olarak kullanılan topikal antibiyotiklerdendir (9,10). KF Faenes sayısını azaltır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Çalışmamızda oral TS ile KF losyon kombine olarak kullanıldı ve 4. haftadan itibaren belirgin bir düzelme sağlandı. Bir çalışmada topikal KF ile TS'in etkinliği karşılaştırılmış ve iki tedavinin etkinliğinin benzer olduğu tespit edilmiştir (24). Çalışmamızda TS+KF losyon kombinasyonu ile sadece TS kullanımına göre daha belirgin bir iyileşme gözlemlendi.

Akne tedavisinde topik ilaçlarla oluşan eriteni, kaşıntı, yanma, kepeklenme gibi yan etkiler, tedavi başarısını etkilemektedir. Çalışmamızda en sık olarak BP krem ve M krem ile yan etki gözlemlendi. Çalışmamızda hiçbir olguda tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette yan etki gözlemlenmedi.

Sonuç olarak, orta-ciddi akne vulgarisli olgularda TS+KF losyon kullanımı sadece TS veya TS+M krem kullanımına tercih edilebilir. Hafif-orta şiddetteki akne vulgaris tedavisinde ise AA krem, BP krem veya SA'li losyon kullanılabilir, ancak AA krem veya SA'li losyon kullanan olgular etkinin geç başlayabileceği konusunda uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tolman EL. Acne and acneiform dermatoses. In Moschella SL, Hurley HJ. eds. *Dermatology*. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company. 1992; 1477-92.
2. Arnold HI, Odom RB, James WD. *Andrews Disease of the Skin*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Company. 1990: 250.
3. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 515-25.
4. Motley RJ, Marks R. The nature of acne. *Reu Contemp Pharmacother* 1993; 4: 425-32.
5. Pan7 EJ, Griffiths CEM. Bacteria and antimicrobial agents in the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1996; 35:249-5 1.
6. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 247-53.
7. Allen BS, Smith GJ. Various parameters for grading acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118: 23-5.
8. Plewig G, Kligman AM. *Acne and rosacea*. 2 tli edition Berlin Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1993;558.
9. Peksan Y. Akne vulgaris tedavisi X. Prof Dr A. Lütfü Tat Sempozyumu Kitabı. Ankara, 1991: 173.
10. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 531 - 41.
11. Kligman AM. Acne vulgaris: Tricks and treatments. Part II: The benzoyl peroxide saga. *Cutis* 1995; 56: 260-1.
12. Wester RC, Patel R, Nacht S, Leyden J, McLendres J, Maibaeh H. Controlled release of benzoyl peroxide from a porous microsphere polymeric system can reduce topical irritancy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 720-6.
13. Swinjer LJ, Baker MD, Swinjer TA, Mills OH. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1988; 119:615-22.
14. Tunah Ş, Mertoğlu F, Sarıcaoğlu H ve ark. Akne vulgaris tedavisinde %1 klindamisin fosfat, %20 azelaik asit, %5 benzoyl peroksid, %0.05 retinoik asit.(Çift kör, karşılaştırmalı çalışma). *Lepra Mec.* 1995; 26: 24-40.
15. Taşpınar A, Gürgey E, Gül Ü. Akne vulgariste topik tedavinin değeri. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı 1988; 75-84.
16. Fyrand O. Clinical use of azelaic acid in acne. 10th Regional Conference on Dermatology, Suppl to Medical Progress June 1993; 15-8.
17. Nguyen QH, Bui TPBS. Azelaic acid: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995; 34: 75-84.

- IS.Gollnick M. A new tharepeutic agent: azelaie acid in aenc treatment. J Dermatol Treat 1990; 1(suppl1 3): S 23-8.
- 19.Apaydın R, Aipan O. Azelaik asid. Deri Hast Frengi Arş 1995; 29(2): 79-83.
- 20.Aydemir EH. Dermatolojide Yerel Tedavi İn: Tüziin Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O. eds Dermatoloji. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 721-34.
- 21.Nielsen PG. Topical metronidazole gel use in acne vulgaris, Int J Dermatol 1991; 30: 662-6.
- 22.Tong D, Peters W, Barnetson RC. Evaluation of 0.75% metranidazol gel in acne a double-blind study. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 221-3.
- 23.Sezgin P, Gürer MA, Önder M, titer N, Baysal V. Akne vulgariste topik metranidazol. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı I. 1992: 619-22.
- 24.Katsambas A, Towarky AA, Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 1986; 11b: 378-91.