

Akne Rozasea'da Topikal Metronidazol Tedavisi

TREATMENT ACNE ROSACEA WITH TOPICAL METRONIDAZOLE

Uz.Dr.Ülkü ÇAĞLAYAN, Uz.Dr.Mukadder KOÇAK, Doç.Dr.Meral EKŞİOĞLU

SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

25 akne rozasealı hastada %1'lik metronidazol krem ile yaptığımız 9 haftalık tedavinin sonucunda hastalarda total entern skorunda %76, papül ve püstül sayısında ise %89 oranında bir azalma tespit ettik. Bu sonuçlar plasebo uygulamaya göre anlamlı bulundu. Hastalarda topikal uygulamaya ait lokal veya sistemik yan etki gelişmedi. Bu sonuçlarla akne rozasea tedavisinde %1'lik metronidazol kremi tercih edilebilir, etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak değerlendirdik.

Anahtar Kelimeler: Akne rozasea, Metronidazole

T Klin Dermatoloji 1992, 2:128-131

SUMMARY

We found a reduction in the score of the total erythema by 76% and in the number of papules and pustules by 89% in 25 patients with acne rosacea, at the end of 9 weeks treatment with 1% metronidazole cream. 1% metronidazole cream was significantly effective as compared to the placebo controls. No local or systemic side effects that may have been caused by treatment were noted. These results suggest that 1% metronidazole cream is a preferable, effective and safe route of treatment in acne rosacea.

Key Words: Acne rosacea, Metronidazole

Turk J Dermatol 1992, 2:128-131

Akne rozasea öncelikle yüzün orta kısmına yerleşen kalıcı eritem, akut ödem, telenjektazi, papül ve püstül atakları ile seyreden kronik dermatolojik bir hastalıktır.

Etyolojide seboreik bünye varlığı, gastro-intestinal sistem bozuklukları, fokal enfeksiyonlar, soğuk ve sıcakla temas, sinirlilik ve depresyon gibi bazı psikolojik faktörler, çeşitli vasküler olaylar, dermoepidermal birleşim yerinde immünoglobulin ve komplemanların depolanmasıyla ortaya çıkan immünolojik bozukluklar ve Demodeks follicuram'un rolü bulunmakla birlikte bunların hiçbirinin gerçek rolü kesin olarak ispatlanamamıştır. Bu nedenle de akne rozaseanın tedavisi yerince başarılı olamamaktadır.

Tedavisinde bugüne kadar topikal ve oral birçok yöntem denenmiştir. Son yıllarda tedaviye metronidazol

girmiş ve oral kullanımda yan etkilerin görülmesi araştırmacıları topikal kullanımın denemelerini yapmaya yöneltmiştir.

Metronidazolun rozaseadaki etkisinin antiparaziter olduğu bilinmekteydi (1). Ancak daha sonra hücrel immün cevabı baskılayarak etkili olduğu düşünülmüştür (2,3). Son çalışmalar ise ilacın antienflamatuar yolla etkili olduğunu göstermektedir (4).

Çalışmamızda akne rozaseada topikal metronidazolun etki ve yan etkilerini araştırarak rozaseanın tedavisine bir alternatif oluşturup oluşturmayacağını belirtmeye çalıştık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızı 1989-1990 tarihleri arasında SB Ankara Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran 50 akne rozasealı hasta oluşturdu. Ayırıcı tanıda güçlük gösteren iki hastanın tanısı biopsi alınarak, diğer hastaların tanısı ise klinik muayene bulgularına göre kondu. 25 hasta çalışma grubuna, diğer 25 hasta ise kontrol grubuna alındı. Kontrol grubundan 8 hasta tedavi süresince düzenli olarak takip edilemediğinden çalışma dışı bırakıldı.

Geliş Tarihi: 7.10.1992

Kabul Tarihi: 7.1.1992

Yazışma Adresi: Dr.Mukadder KOÇAK

SB Ankara Cüzam Savaş Dispanseri
ANKARA

Çalışmaya alınan hastaların tümünden fokal enfeksiyon araştırması yapıldı. Ayrıca hastaların subjektif yakınmaları, klinik bulgulara göre seboreik bünye varlığı, hastalığın gıdalarla ve sıcakla ilgili olarak alevlenme gösterip göstermediği, migrenin varlığı, kadın hastalarda erken menapoza girme hikayeleri sorularak kaydedildi. Topikal metronidazol uygulamanın sistemik yan etkisinin olup olmadığının araştırılması için tedaviye başlamadan önce ve sonra tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Hazırlanan standart şematik yüz görünümü üzerine lezyonların dağılımı ve elemanter lezyonların cinsi işaretlendi.

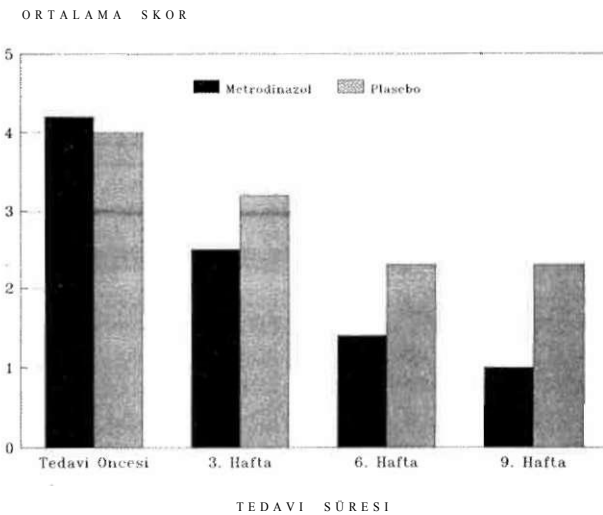
Hastalardan lezyonun tipine göre papül veya iollüküler skuamlar kurt bir bisturi ile kazınarak bir lam üzerine alındı. Bu materyal üzerine bir damla gliserin damlatılıp lamelle kapatılarak mikroskopta küçük büyütme ile Demodeks'ler arandı. Bulgular kaydedildi.

Eritem ve telenjektaziden oluşan lezyonları değerlendirmek için daha önceki çalışmalarda tanımlanmış skalalar kullanıldı (5,6). Papül ve püstüllerin değerlendirilmesinde ise lezyonların sayısı esas alındı.

Çalışmaya alınan gruba %1 metronidazol krem, (250mgr. metronidazol içeren komprimeler havanda dövülerek 25gr krem bazında homojen ize edildi.) kontrol grubunda ise krem bazı günde iki kez elle hafifçe yedirilerek yüze uygulanması önerildi. Hastalar üçer haftalık aralıklarla kontrole çağırılarak lezyonlardaki değişiklikler kaydedildi. Dokuz haftanın sonunda tedaviler kesildi. Hastaların son durumları kaydedilerek her lezyona ait skorlar tedavi ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirildi. Topikal metronidazol uygulanan grup ile placebo uygulanan grup arasındaki fark iki yüzde arasındaki farkın önem kontrolü testi (t testi) ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışma materyali 15'i erkek, 27'si kadın olan 42 akne rozasealı hasta tarafından oluşturuldu. Olgulardan



Şekil 1. Akne rozasealı hastalardaki eritem skorlarının tedavi şekline göre tedavi süresince değişimi

Turk J Dermatol 1992, 2

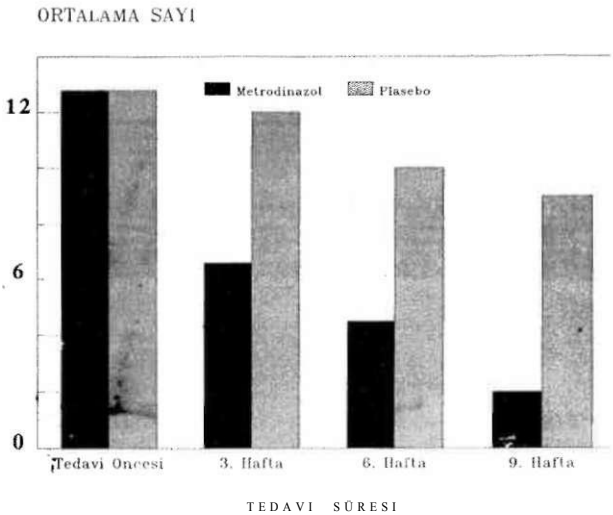
erkeklerin yaşları 27 ile 75, kadınların yaşları 19 ile 70 arasında değişiyordu. Erkeklerin yaş ortalaması 52.8, kadınların yaş ortalaması 46.4, tüm olguların yaş ortalaması ise 48.6 idi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 44.1 olarak bulundu.

Etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülen faktörlere göre hastaların özellikleri sorulduğunda %45'inde seboreik bünye varlığı, %64'ünde sıcağa, %14'ünde ise gıdalara bağlı lezyonlarda alevlenme görüldüğü tesbit edildi. Bir hastaya daha önce migren tanısı konmuştu. Kadın hastaların %2'si erken menapoz öyküsü veriyordu. Gastrointestinal sisteme ait yakınma ve bulguları olanlar ise tüm vakaların %43'ünü oluştuyordu. Fokal enfeksiyon tespit edilen hastaların oranı da %43 idi. Hastalarda mevcut lezyonlardan yapılan yaymalarda %52 oranında Demodeks tespit edildi.

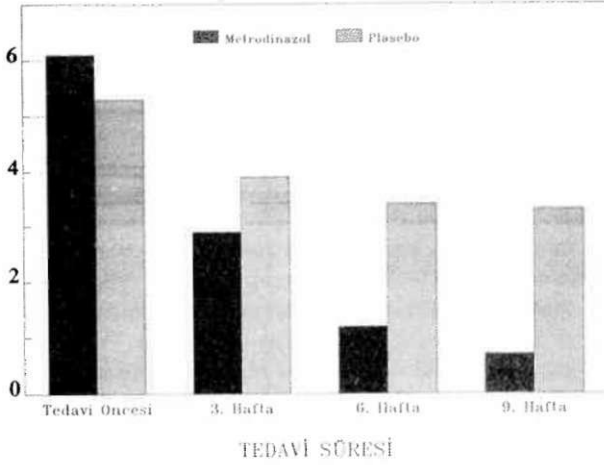
Çalışma grubunda tedaviden önce eritem skoru toplam 105 (ort:4.2), kontrol grubunda toplam 68 (ort:4.0) idi. Tedavi sonunda skor çalışma grubunda toplam 25 (ort:1.0), kontrol grubunda toplam 39 (ort:2.3) olarak bulundu. Çalışma grubunda tedavinin sonunda eritemdeki iyileşme %76, kontrol grubunda %43 olarak elde edildi. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 1).

Papül sayısı tedaviden önce çalışma grubunda toplam 344 (ort: 13.8), kontrol grubunda 233 (ort:13.7) idi. Tedavi sonunda çalışma grubunda papül sayısı toplam 36 (ort: 1.4), kontrol grubunda 171 (ort: 10.0) idi. Çalışma grubunda papül sayısındaki azalma %89, kontrol grubunda ise %27 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$) (Şekil 2).

Püstül sayısı tedaviden önce çalışma grubunda toplam 152 (ort:6.1), kontrol grubunda 92 (ort:5.4) idi. Tedavi sonunda çalışma grubunda püstül sayısı toplam 16 (ort:0.6), kontrol grubunda 59 (ort:3.5) idi. Çalışma grubunda püstül sayısındaki azalma %89, kontrol pm-



Şekil 2. Akne rozasealı hastalardaki papüler lezyonların sayısının tedavi şekline göre tedavi süresince değişimi



Şekil 3. Akne rozasealı hastalardaki püstüler lezyonların sayılarının tedavi şekline göre tedavi süresince değişimi

bunda %36 olarak bulundu, iki grup arasındaki fark yine anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 3).

Teienjektazi skorları tedavi öncesinde çalışma grubunda toplam 29 (ort:1.2), kontrol grubunda toplam 17 (ort:1.0) idi. Tedavi sonunda çalışma grubunda teienjektazi skoru toplam 26 (ort:1.0) iken kontrol grubunda değişiklik olmadı. Aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.001$) (Şekil 4).

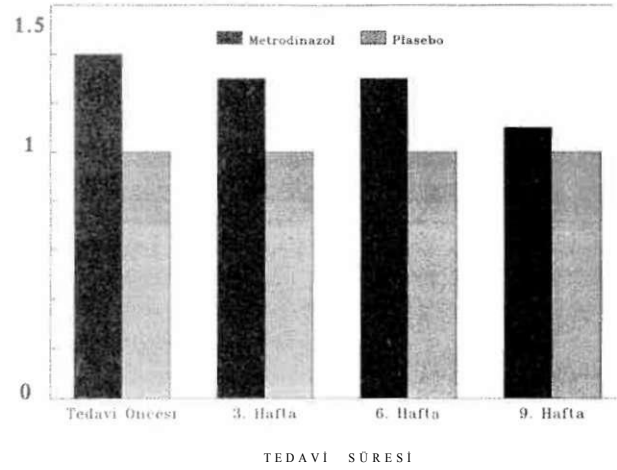
Metronidazol ile tedavi edilen grupta bir hasta tedaviye hiç cevap vermezken, krem bazı uygulanan grupta bir hasta belirgin iyileşme gösterdi. Hastaların hiçbirinde yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Akne rozasea 30 ile 50 yaşlar arasında ve kadınlarda görülmektedir. Çalışmamızda da hastalığın başlangıç yaşı 44.1 olarak bulunmuş, %64'ünü kadınlar, %36'sını ise erkekler oluşturmuştur.

Hastalarımızın %45'inde seboreik bünye varlığı tespit edildi. Akne rozaseanın akne vulgaris ile olan ayırıcı tanısında seboreik bünyenin önemi hakkındaki görüşlere karşılık (7) rozaseada da seboreik bünyenin olabileceğini öne süren görüşler vardır (8). Bulgularımız bu görüşleri desteklememekle birlikte en azından ayırıcı tanıda seboreik bünye varlığının kullanılmayacağını bize göstermiştir.

Hastalığın alevlenmesinde gıdaların rol oynadığı düşünülmüş ancak hastalarımızın sadece %14'ünde bu durum gözlenmiştir. Bu sonuca göre gıda alımı ile hastalığın alevlenmesi arasında önemli bir ilişki olmadığı görülmüştür. Hastalarımızın birinde migren, kadın hastalarımızın ikisinde erken menapoz tssbit edildi. Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark yoktu. Gastrointestinal sistem yakınmalarına hastaların %43'ünde rastlandı. Fokal enfeksiyon bulunma sıklığı da aynıydı. Ancak bu bulguların Türk toplumunda rast



Şekil 4. Akne rozasealı hastalardaki teienjektazi skorlarının tedavi şekline göre tedavi süresinin değişimi

lanma oranları hakkında bugüne kadar bir çalışma yapılmadığından rozaseada bulduğumuz bu değerleri karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Hastalarımızda ieyonlardan yapılan yaymalarda %52 Demodeks tesbit edildi. Normal popülasyonda yapılan diğer çalışmalarda %27 ile %97 gibi değişik değerlere rastlanmaktadır (9,10). Ancak rozaseada bulunuşunun hastalığın oluşumunda mı rol oynadığı yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu henüz açık değildir.

Yapılan ilk çalışmalarda metronidazolun akne rozaseadaki etkisinin, ilacın bir antiparaziter olması nedeniyle Demodeks follicularum'lar üzerinden olduğu düşünülmüştü. Daha sonra yapılan çalışmalar bu parazitin metronidazolun 1 mg/ml'lik konsantrasyonlarında canlılığını sürdürebildiğini, üstelik tedavi dozlarında bile kanda bu konsantrasyona ulaşamadığını göstermiştir (1).

Bu konudaki son görüşler ilacın lökosit kemotaksisini engellediğini ve hücrel immüniteyi selektif olarak suprese ettiğini ortaya çıkarmıştır. Rozaseanın patogeneğinde rol oynadığı düşünülen hücrel tip immün cevabı baskılayarak tedavi edici etki oluşturduğu da bildirilmektedir (2,3).

Akne rozaseada metronidazolun antienflamatuvar yolla etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Miyachi ve arkadaşları metronidazolun daha çok papülopüstüler rozaseada etki gösterdiğini, bu tipte histopatolojik lezyonlarda yer alan hücrelerin en çok nötrofiller olduğunu ve nötrofillerde yer alan ve enflamasyonda doku hasarına yol açan hidrojen peroksit ve hidroksil oluşumu üzerine güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu tesbit etmişlerdir (4).

Topikal metronidazol ile ilgili ilk kontrollü çalışma Nielsen tarafından yapılmış %1'lik metronidazol krem ile eritem, papül ve püstüllerde tedavide %90 başarı

sağlanmıştır (6). Aynı araştırmacı başka bir çalışmada aynı kremi sistemik 500 mgr/gün tetrasiklin tedavisi ile karşılaştırmış arada anlamlı bir fark bulamamıştır (11). Daha sonra Dupont %5'lik (12), Vieven %1'lik metronidazol kremi sistemik 500 mgr/gün tetrasiklin tedavisi ile karşılaştırmışlar arada anlamlı bir fark bulamamışlardır (13). Aronson ve arkadaşları (14), Bleicher ve arkadaşları (15) %0.75'lik metronidazol kremi placebo ile karşılaştırmışlar, tedavi alan gruplarda inflamatuvar lezyonlarda belirgin iyileşme saptamışlardır. Lowe (5) %0.75'lik, Soyuer ve arkadaşları (16) %1'lik topikal metronidazolu uygulamışlar ve inflamatuvar lezyonlarda bariz iyileşme tesbit etmişlerdir.

Biz çalışmamızda metronidazol krem uyguladığımız 25 rozasealı hastada eritem skorunda %76, papül sayısında %89, püstül sayısında %89 oranında düzelme tesbit ettik. Placebo uygulanan 17 rozasealı hastada eritem skoru %43, papül sayısı %27, püstül sayısı %36 oranında azalma gösterdi.

Her iki grupta telenjiektaziye cevap alınamadı. Hiçbir hastada lokal irritatif veya sistemik yan etkiye rastlanmadı. Bu sonuçlar diğer araştırmalardan elde edilen sonuçlarla da uyumluluk gösteriyordu. Yapılan bu çalışmalarda da ilaç papüller ve püstüleri faza en iyi, eriteme orta derecede etkili bulunmuş, telenjiektaziye ise yararı gösterilememiştir.

Yapılan çalışmalarda topikal metronidazol tedavisi sistemik metronidazol tedavisi ile de karşılaştırıldığında etkilerinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir (6).

Sonuç olarak rozasea tedavisinde topikal metronidazol birçok sistemik tedavi ile karşılaştırılabilecek kadar etkili ve hatta yan etkilerinin olmaması nedeniyle daha üstün bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kürkçüoğlu N, Atakan N. Metronidazole in the treatment of rosacea. Arch Dermatol 1984; 120:837.
2. Grove DI, Mahmoud AAF, Warren KS. Suppression of cell mediated immunity by metronidazole. Int Arch Allergy Appl Immunol 1977; 54:422.
3. Tanga MR, Antami JA, Kabade SS. Clinical evaluation of metronidazole as an anti-inflammatory agent. Int Surg 1975; 60:75.
4. Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. Br J Dermatol 1986; 114:231.
5. Lowe NJ, Handerson T, Millikan LE, Smith S, Turk K, Parker F. Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: A prospective open trial. Cutis 1989; 43:283.
6. Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. Br J Dermatol 1983; 108:327.
7. Burton JL. The sebum excretion rate in rosacea. Br J Dermatol 1975; 92:541.
8. Domonkos NA, Arnold LH, Odom BR. Andrews Disease of the Skin Clinical Dermatology. Philadelphia, 1982: 288.
9. Marufi M, Köylüoğlu Z, Qıklacıtci R, Kelkit A, Özcelik S: Normal deride demodex follikülörümün incelenmesi. 10. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1984, 268.
10. Chanoler AC, Read CP. Introduction to parasitology. Jhn Wiley 1961; 548.
11. Nielsen PG. A double-blind study of 1% metronidazole cream versus systemic Oxytetracycline therapy for rosacea. Br J Dermatol 1983; 109:63.
12. Dupont C. Metronidazole suspension applied topically for rosacea. Br J Dermatol 1984; 111:499.
13. Veien NK, Christiansen JV, Hjøt N, Schmidt M. Topical metronidazole in the treatment of rosacea. Cutis 1986 Sep; 209.
14. Aronson IK, Rumsfield JA, West DP. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1987; 21:346.
15. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch Dermatol 1987; 123:609.
16. Soyuer Ü, Isiksal E. Rozaseada topikal metronidazol tedavisinin etkisi 10. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1985; 363.