

AKNE ROZASE'DE TOPIKAL ORNIDAZOLE TEDAVİSİ

Orhan ÖZGÖZTAŞI (*)

Anahtar Kelimeler: Akne rozase, Ornidazole

Key Words: Acne rosacea, ornidazole

ÖZET

Bu çift kör çalışmada akne rozaseli 17 hasta % 1'lik ornidazole kremi ile topik olarak tedavi edildi. Dokuz hasta bulunan diğer grup plasebo olarak tedavi edildi. Doku hasta bulunan diğer grup plasebo olarak baz krem aldı. Uygulamalar günde iki sefer yapıldı ve 1 ay sonra sonuçlar değerlendirildi. Krem lokal olarak iyi tolere edildi ve herhangi bir sistemik yan tesir görülmedi.

Sonuç olarak topik ornidazole kreminin rozase tedavisinde etkili ve emin bir metod olduğu kanaatine varıldı.

SUMMARY

Topical Ornidazole Therapy for Rosacea

In this a double-blind study, 17 patients with rosacea were treated topically with % 1 ornidazole cream. The other group of 9 patients with rosacea received placebo cream. Applications were performed twice daily and treatment results were evaluated after one month. The cream was locally well tolerated and no systemic symptoms were noted.

Topical ornidazole cream therapy appears to be a safe and efficacious therapy in the treatment of rosacea.

GİRİŞ

Akne rozase etyolojisi bilinmeyen kronik, enflamatuvar bir dermatozdur. Özellikle yüzün orta kısmına yerleşen eritem, telenjiyektazi, papül ve püstüllerle karakterizedir (1). Orta yaşda ve kadınlarda sık görülür. Hastalığa blefarit, konjunktivit ve keratit gibi nonspesifik oküler lezyonlar sıklıkla iştirak eder (2).

Hastalığın diğer bir komplikasyonu burunaki sebace glandların hipertrofisi ile karakterize "rhinophyma" dır (3).

(*) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD Doç. Dr.

Rozase'nin tedavisinde sistemik ve lokal ilaçlar kullanılır. Sistemik tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır. Bunların içinde en çok tercih edileni tetrasiklinler olup uzun süreli kullanılmaları gerekir (4). Tetrasiklinlerin yanısıra eritromisin ve ampisillin de etkili bulunmuşlardır (5).

Tesadüfen bulunan oral metronidazole tedavisi ise etkilidir ve son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır (6).

Ancak kronik ve nüksü bir hastalıkta uzun süreli oral tedavinin hasta tarafından pek benimsenmeyeceği aşikârdır. Bu yüzden sistemik yan tesirlerden kaçınmak ve uygulama kolaylığı açısından etkili lokal tedaviler araştırılmıştır. Bilinen bütün eski topik ilaçlar (sülfür, topikal antibiyotikler v.s.) tedavide oral kullanılan ilaçlara göre daha az etkilidirler. Topikal steroidler ise enflamasyonu kontrolde etkilidirler, ancak özellikle florlu olanların kullanılması kontrendikedir. Çünkü telenjiektaziyi artırır, rebound fenomeni ve püstülasiyona yol açarlar (4).

Son yıllarda lokal tedavide yeni bir gelişme metronidazolün topik olarak kullanılması olmuştur (7). Metronidazolün krem şeklinde topik uygulamasının oral tetrasikline eşdeğer olduğu gösterilmiştir (8).

Ornidazole (Biteral) metronidazole gibi bir 5- nitroimidazole türevi olup etki ve yan tesirler bakımından metronidazole benzer. Biz bu çalışmada % 1'lik ornidazole kreminin topik uygulamasının rozase tedavisindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erzurum Mareşal Çakmak Askeri Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18'i kadın, 8'i erke 26 akne rozaseli hastada yapıldı.

Akne rozase teşhisi klinik olarak konuldu. Teşhis kriterleri: Yüz bölgesinde eritem, telenjiektazi, papül veya püstül mevcudiyeti, buna karşılık komedon görülmemesiydi. Hastaların en azından 2 hafta herhangi bir tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi. Gebe olanlar ve süt verenler çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların detaylı anamnezi ve klinik bulgular önceden fotoğrafları alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 17 hastaya % 1'lik ornidazole kremi, ikinci gruptaki 9 hastaya plasebo olarak aktif madde içermeyen baz krem verildi. Ornidazole kremi "te-metex baz krem" e ornidazole (biteral 500 mg. amp) % 1'lik olacak şekilde katılarak hazırlandı. Hazırlanan krem küçük plastik kutulara konularak hastalara verildi. Hastalara ilacı günde iki sefer sürmeleri, ilave herhangi bir ilaç kullanmamaları söylendi. Hastalar 1 ay sonra kontrole çağrıldı. Herhangi bir yan tesir oluşmasında hemen müracaat etmeleri öğütlendi. Kontrole gelen hastaların kendi gözlemleri de sorularak klinik değerlendirilmeleri yapıldı. Daha sonra hastaların tedavi sonu fotoğrafları alındı.

SONUÇLAR

Topik ornidazole tedavisine alınan 17 hastanın birinde ilacı tatbikinin ikinci gününde

lezyonlarda alevlenme oldu ve bu hastat tedaviyi kesmek zorunda kaldı. Bu hasta değerlendirme kapsamına alınmadı. Bu gruptaki geri kalan 16 hastanın 13'ü kadın, 3'ü erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 44.3 engenç hasta 19 yaşında kadın, en yaşlı hasta 65 yaşında yine kadındı. Hastaların hastalık süreleri ortalama 6 yıldır. Bu gruptaki hastaların birisinde rhinophyma, iki hastada ise rozaseye ilave olarak blefarit vardı.

Plasebo uygulanan gruptaki 9 hastada tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmedi. Bu gruptaki 9 hastanın 5'i erkek, 4'ü kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 47.3, en genç hasta 35 yaşında erkek, en yaşlı hasta 55 yaşında kadındı. Hastaların hastalık süreleri ortalama 4 yıldır.

Her iki gruptaki hastalarda tedavi süresince subjektif bir şikayet tespit edilmedi. Yine tedavi süresince hastaların hiçbirinde tespit edilmedi. Yine tedavi süresince hastaların hiçbirinde telenjektazilerde düzelme görülmedi. Bu yüzden klinik değerlendirmede telenjektazi gözönüne alınmadı. Global klinik değerlendirme şu şekilde yapıldı: - BELİRGİN İYİLEŞME: Eritem, papül, püstül veya nodüllerde tam veya tama yakın azalma. - KİSMİ İYİLEŞME: Lezyonlarda hiç değişiklik olmaması veya çok az iyileşme görülmesi.

Bu kriterlere göre topik ornidazole uygulanan 8 vakada (%50) belirgin iyileşme, 6 vakada (%37.5) kısmi iyileşme görüldü. İki vakada (%12.5) iyileşme görülmedi (TABLO-I)

Tablo-I
Topik ornidazole ve plasebo grubunda 1 aylık tedavi sonuçları.

	Belirgin İyileşme	Kısmi İyileşme	Etkisiz	Toplam
Topik Ornidazole	8 (% 50)	6 (% 37.5)	2 (% 12.5)	16
Plasebo	—	2 (% 22.2)	7 (% 77.8)	9

Plasebo grubundaki hiçbir vakada belirgin iyileşme görülmedi. İki vakada (%22.2) kısmi iyileşme görüldü. Yedi vakada (% 77.8) iyileşme görülmedi (Tablo-I).

Total olarak göz önüne alındığında topik ornidazole uygulanan gruptaki vakaların % 87.5'inde iyileşme, plasebo grubunda ise vakaların % 22.2'sinde iyileşme görülmektedir. Her iki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır.

Ornidazole uygulanan gruptaki belirgin iyileşme ve kısmi iyileşme görülen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası fotoğrafları resimlerde görülmektedir.



Resim-1/a
Tedavi öncesi



Resim-1/b
Tedaviden 1 ay sonra
Sonuç: Belirgin iyileşme



Resim-2/a
Tedavi öncesi



Resim-2/b
Tedaviden 1 ay sonra
Sonuç: Kısmi iyileşme

TARTIŞMA

Akne rozase etyolojisi kesin olarak bilinmeyen kronik ve nüksü bir hastalıktır. Genel popülasyonda erişkin çağda oldukça görülür. Yüz bölgesinde yerleştiği için kaşıntı, yanma gibi subjektif şikayetlerin yanında özellikle kozmetik açıdan hastalar için büyük bir problem teşkil eder.

Etyolojisi bilinmeyen birçok hastalıkta olduğu gibi rozasenin de henüz kesin bir tedavisi yoktur. Bu yüzden tedavide, uygulaması kolay ve yan tesiri az metodların tercih edilmesi gerekir. Son yıllarda topikal metronidazole tedavi alanına girmiş ve başarı ile kullanılmıştır. Yurdumuzda metronidazolün topik formu bulunmadığından biz b çalışmada ornidazole kullandık.

Ornidazole yeni bir 5-nitroimidazole türevi olup esas formülü (alfa- klormetil-2 metil-5-nitroimidazole-1-etanol'dür.) Metronidazole ile ornidazole birbirlerinin yapı analoglarıdır. İmidazole halkası her ikisinde de mevcuttur. Aralarındaki fark, metronidazolün yan zincirindeki (H) yerine ornidazolede (CH₂ Cl) grubunun gelmesidir (9).

Metronidazolün rozasede etkili olduğunun gözlenmesinden sonra bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmıştır. Oral metronidazole oral tetracycline ile karşılaştırılmış ve tedavide aralarında herhangi bir fark bulunamamıştır (10).

Daha sonraki çalışmalarda topik metronidazolün etkisi diğer preparatlarla karşılaştırılmıştır. Rozaseli 51 hastada yapılan çalışmada % 1 metronidazole krem = plasebo tablet ve oxytetracycline (500 mg./gün) + plasebo krem arasında tedavide önemli bir fark bulunamamış, bu suretle topik metronidazolün asgari oxytetracycline kadar tedavide etkili olduğu tespit edilmiştir (11).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda topik metronidazole ya % 0.75'lik jel formunda veya % 1'lik krem formunda günde iki sefer tatbik edilmek suretiyle kullanılmıştır. Bütün bu çalışmalarda hastalığın kardinal belirtilerinden telenjektazide herhangi bir iyileşme gözlenmemiş, hatta bir çalışmada hafif artış gözlenmiştir (12). Biz yaptığımız çalışmada da telenjektazide herhangi bir düzelme görmedik.

Yapılan bütün çalışmalarda hastalığın enflamatuar komponentlerinde düzelme tespit edilmiştir (13).

Ancak iyileşme kriterlerinde hassas parametreler kullanılmadığından değişik sonuçlar bulunmuştur. Bleicher'in çalışmasında % 0.75'lik metronidazole jel ile enflamatuar lezyonlarda 6.cı hafta sonunda % 48.5, 9.cu hafta sonunda % 65.1 oranında iyileşme tespit edilmiştir (12). Bunun yanında Nielsen % 1'lik metronidazole krem ile 2.ci ay sonunda % 90 iyileşme tespit etmiş (11), Eriksson ise % 1'lik metronidazole krem ile 1.ci ay sonunda % 80 iyileşme tespit etmiştir (4).

Literatürde ornidazole ile yapılmış bir çalışma göremedik. Ancak çalışmamızı metronidazole ile yapılmış çalışmalarla kıyaslamak mümkündür. Hasta grubumuz az olmasına rağmen sadece belirgin iyileşmeyi kıstas olarak alırsak 1 ay sonunda % 50, belirgin ve kısmi iyileşme toplamı 1 ay sonunda % 87.5 olduğu görülmektedir ki b 3 çalışmayla da paralellik göstermektedir.

Literatürde yine ortak diğer bir husus, yapılan çalışmalarda belirgin bir yan etkinin görülmemesidir. Bleicher'in çalışmasında 40 rozaseli vakanın 2'sinde tedavi sırasında alevlenme görülmüş ve bunlar tedaviye devam edememişlerdir (12). Çalışmamızda ise 17 hastadan 1'si tedaviyi kesmek zorunda kaldı. Eriksson'un yaptığı çalışmada tedavi öncesi ve sonrası deri ve barsak mikroflorası incelenmiş ancak herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir (14).

Plasebo kullanılan grupta iyileşme oranını Nielsen % 39 (7), Bleicher % 14.9 (12) olarak bulmuşlardır. Bizim çok küçük plasebo grubunda bu oran % 22.2 dir.

Metronidazole tedavisinin aksiyon mekanizması açık değildir. Gerek metronidazole gerekse ornidazole geniş spektrumlu antibakteriyel ve antiparazitik ilaçlardır.

Demodex folliculorum parazitinin hastalık patogenezinde rol oynadığı ötedenberi ileri sürülmüştür. Buradan hareketle metronidazolün Demodex folliculorum'u öldürerek hastalığı iyileştirdiği iddia edilmiştir (15). Ancak bu parazitin kanda, elde edilemeyecek kadar yüksek metronidazole konsantrasyonlarında bile yaşayabildiği gösterilmiştir (16).

Diğer yandan rozaseli hastaların deri florası bakteriyolojik yönden normal deri florasına göre farklı değildir. Ayrıca topik metronidazole tedavisinin bu flora tesir etmediği de gösterilmiştir (14).

Muhtemel olarak metronidazole ve ornidazole antiinflamatuvar etkileriyle ve hücreli immunitiyi süprese ederek iş görmekte dirler (17). Metronidazolün anti-oxidant etkisiyle nötrofil fonksiyonnu değiştirdiği ve aktivite azalmasına yol açtığı, sonuç olarak kemotaksisi engellediği gösterilmiştir (18).

Metronidazolün ve ornidazolün insan ve hayvanlarda teratojenik bir etkisi (19) veya malignensi geliştirme riski gösterilememiştir (20).

Sonuç olarak, Akne rozase tedavisinde %1'lik krem bazında Ornidazolün topik olarak günde iki sefer uygulaması etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi metodudur. Kronik ve nüksü bir hastalık olan rozasede sistemik antibiyotikler yerine bu topikal tedavinin kullanılmasını daha uygun bulmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Savaşkan H: Akne rozase. Dermatoloji'de, Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1985, 526-529.
2. Goldsmith AJB: The ocular manifestations of rosacea. Br J Dermatol. 1953, 65: 448-457.
3. Strauss JS: Rosacea. in Dermatology in General Medicine. Eds. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K. New York, Mc Graw-Hill Book Company. Third Edition. 1987, 679-681.
4. Marks R, Wilkinson DS: Rosacea and perioral dermatitis. in Textbook of Dermatology. Eds. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. Fourth Edition. London, Blackwell Scientific publications. 1986, 1605-1611.
5. Marks R, Ellis J: Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. Lancet. 1971, 2:1049-1052.
6. Pye RJ, Burton JL: Treatment of rosacea by metronidazole. Lancet. 1976, 1:1211-1212.

7. Gamburg Nielsen P: Treatment of rosacea with 1 % metronidazole cream:A double blind study. *Br J Dermatol.* 1983, 108:327-332.
8. Veien NK, Christiansen JV, Hjorth N, Schimidt H: Topical metroniazole in treatment of rosacea. *Cutis.* 1986, 38: 209-210.
9. Katzung BG: *Basic and Clinical Pharmacology.* Second Edition. Los Altos, California. Lange Medical Publications. 1984, 640-644.
10. Saihan EM, Burton JL: A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol.* 1980, 102: 443-445.
11. Nielsan PG:A double-blind study of % 1 metronidazole cream verçus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J Dermatol.* 1983, 109/1:63-65.
12. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ: Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch Dermatol.* 1987, 123:609-614.
13. Aronsun IK, Rumsfield JA, West DP et al: Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987, 21:346-351.
14. Eriksson G, Nord CE: Impact of topical metronidazole on the skin and colon microflora in patients with rosacea. *Infection.* 1987, 15:8-10.
15. Kürkçüođlu N, Atakan N Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch Dermatol.* 1984, 120:837.
16. Persi A, Rebora A: Metronidazole and Demodex folliculorum. *Acta Derm Venereol.* 1981, 61:182-183.
17. Nielsen PG: Metronidazole treatment in rosacea. *Int J Dermatol.* 1988, 27:1-5.
18. Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y: Ant-oxidant action of metronidazole: A possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol.* 1986, 114:231-234.
19. Roe FJC: Toxicologic evaluation of metronidazole with particular reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic potential. *Surgery.* 1983, 93: 158-164.
20. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kenneth MPH: Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med.* 1979, 301:519-522.