

Solar Lentigo'lu Olgularda Azelaik Asit Krem ve Tretinoin Krem Topikal Tedavilerinin Karşılaştırmalı Çalışması

COMPARATIVE STUDY OF AZELAIC ACID CREAM AND TRETINOIN CREAM TOPICAL TREATMENTS IN PATIENTS WITH SOLAR LENTIGO

Durmuş AYDEMİR*, Zafer KURUMLU**, Halis Bülent TAŞTAN**,
Ali Rıza GÜR***, Kurtuluş ŞUTMAN****

* Uzm.Dr.GATA Dermatoloji ABD,
** Yrd.Doç.Dr.GATA Dermatoloji ABD,
*** Doç.Dr.GATA Dermatoloji ABD,
**** Prof.Dr.GATA Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, topikal olarak kullanılan %20 azelaik asit ve %0.05 tretinoin kremlerin etkinlikleri, solar lentigolu 32 olguda klinik olarak skorlama yöntemi, istatistiksel olarak da Wilcoxon ikili eşleştirilmiş örnek testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Klinik olarak solar lentigo tanısı konulan 32 olgu iki gruba ayrıldı. Gruplardan biri %20 azelaik asit krem, diğeri %0.05 tretinoin krem ile topikal olarak tedavi edildi. Tedavi öncesi ve sonrası lezyon renk koyuluğundaki açılma skorlarının farkı, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Fakat iki grup arasındaki klinik iyileşme skorlarının farkı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak, tretinoin krem gece uygulama kolaylığı nedeniyle azelaik asit kreme göre daha avantajlıydı. Topikal uygulamaların başarısına rağmen, solar lentigolu olgular tedavi bitiminden sonra da devamlı olarak güneşten koruyucu ajanlar kullanılmadıkları.

Anahtar Kelimeler: Solar lentigo, Azelaik asit, Tretinoin

T Klin Dermatoloji 1997, 7:1-4

Solar lentigo, kronik ultraviyole (UV) etkisine bağlı olarak güneşe açık alanlarda görülen keskin kenarlı, hiperpigmente ve genellikle multipl sayıdaki maküler lezyonlardır. Solar lentigo için literatürde; güneş lekelenmeler, yaşlılık lekeleri ve karaciğer lekeleri gibi isimler kullanılmıştır. Meslek, coğrafi bölge ve kişisel özellikler şahısları doğal veya yapay UV'nin etkisi altında daha fazla bırakmaktadır. Prevalans yaşla bağlantılı gözükmele

Geliş Tarihi: 08.03.1996

Yazışma Adresi: Dr.H.Bülent TAŞTAN
GATA Dermatoloji ABD,
B Binası Etik 06010 ANKARA

T Klin J Dermatol 1997, 7

SUMMARY

In this study, the efficacy of topically used 20% azelaic acid and 0.05% tretinoin cream was assessed in 32 patients with solar lentigo clinically by scoring and statistically by performing Wilcoxon Two-Related-Samples Test and Mann-Whitney U Test.

Thirty-two patients clinically diagnosed as solar lentigo were divided into two groups. One group was treated with 20% azelaic acid cream and the other group was treated with 0.05% tretinoin cream, topically. The difference of colour fading scores of lesions before and after treatment was found to be statistically significant in both groups ($p<0.05$), but the difference of clinical improvement scores between these two groups was not statistically important ($p>0.05$).

As a result, tretinoin cream was found to be advantageous over azelaic acid cream, because the bedtime application was easier. Although topical treatment modalities are satisfactory, patients with solar lentigo should continuously use sun-protective agents after the treatment.

Key Words: Solar lentigo, Azelaic acid, Tretinoin

T Klin J Dermatol 1997, 7:1-4

birlikte açık tenli, sarışın bireylerde daha fazladır (1,2).

Tedavide daha çok topikal preparatlar tercih edilmekte olup, bu da topikal ajanların ekonomik olması, kolay uygulanabilmesi ve ayrıca yan etkilerinin de az ve önemsiz olmasından kaynaklanmaktadır.

Azelaik asit tirozinaz enzimini kompetitif mekanizma ile reversibl olarak inhibe ederek, melanin biyosentezinde etkili olmaktadır, ilaç hiperaktivite gösteren melanositler üzerinde selektif olarak inhibe edici etki göstermektedir. Bu yüzden güneşin UV etkisine bağlı olarak hiperaktif hale geçen melanositlerin oluşturduğu hiperpigmentasyon bozukluklarında topikal olarak kullanılmaktadır (3-5).

Tretinoin (retinoik asit) epidermal hücrelerin kohezyonu ile-melanositlerin aktivitesinde, sayısında ve içerdikleri pigment miktarlarında azalma yapmaktadır. İlacın etkisiyle melanositlerdeki golgi kompleksi ve endoplazmik retikulum hemen hemen kaybolur, ayrıca melanositlerdeki melanozomlar da azalır ve küçülürler (6-9).

Bu çalışmada, ülkemizde bulunan topikal tedavi ajanlarından olan %20 azelaik asit ve %0.05 tretinoin kremlerin, solar lentigodaki topikal tedavi etkinliklerini karşılaştırarak en uygun olanını seçmeyi amaçladık. Topikal tedavinin uzun sürmesi ve kadınların bunu kozmetik bir problem olarak kabul ettiğini düşünerek, olgu uyumu ve takibi açısından sadece kadın olguları çalışmaya aldık. Lezyon renk koyuluğundaki değişikliği (renk açılması) aylık kontrollerle takip ederek elde ettiğimiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirdik.

MATERYEL VE METOD

Araştırmamıza Ekim 1993 ile Mayıs 1995 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, daha önce topikal tedavi uygulanmamış, tedavi ve takibe uyum gösterebilecek, yaşları 23 ile 62 arasında değişen ve klinik olarak solar lentigo tanısı konulmuş 32 olgu alındı.

Olgular, azelaik asit krem ve tretinoin krem uygulayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta 16 olgu üzerinde çalışma yapıldı. Olgular tedavi öncesi uygulamaya hakkında bilgilendirildi ve 10 ay devam eden tedavi süresince de aylık kontrollere çağırıldı. Her iki gruptaki olgulara kendilerine önerilen ilaçlardan başka bir topikal ilaç uygulamamaları söylendi.

%20 azelaik asit krem formunu kullanan olgular, sabah ve akşam olmak üzere günde iki defa uyguladılar. Sabah kremi sürdükten en az iki saat sonra güneşten koruyucu olarak çinko oksit pomad kullanmaları söylendi.

%0.05 tretinoin krem formunu kullanan olgular, sadece gün batımından sonra bir defa uyguladılar. Gündüz ise güneşten koruyucu olarak çinko asit pomad kullandırıldı.

Her iki gruptaki olgular aylık kontrollere çağırılarak tedavi öncesi ve sonrası lezyon rengi için 0-3 arasında skorlama (3=koyu kahverengi, 2=kahverengi, 1=açık kahverengi, 0=normal deri dengi), klinik değerlendirmeye göre de 0-3 arasında skorlama (3=değişiklik yok, 2=hafif açılma, 1=belirgin açılma, 0=tam açılma) yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde Wilcoxon ikili eşleştirilmiş örnek testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Klinik olarak solar lentigo tanısı konulan 32 kadın olgu çalışmaya alındı. Azelaik asit krem çalışma grubundaki olguların yaşları 23-62 arasında olup, ortalama yaş 45.31±11.56 idi. Tretinoin krem çalışma grubundaki olguların yaşları da 26-62 arasında olup, ortalama yaş 44.88±10.49 idi.

Tablo 1. %20 azelaik asit krem çalışma grubu genel özellikleri

	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı	16	100
Cinsiyet dağılımı	K	100
Yaş (yıl) AO±SS	45.31111.56	
Lezyon lokalizasyonu	ES:12	75
	OB:4	25
Tedavi öncesi lezyon rengi	K:6	37.5
	AK:2	12.5
	KK:8	50
Tedavi sonrası lezyon rengi	K:3	18.75
	AK:5	31.25
	NDR:8	50

ED: el sırtı, OB: omuz bölgesi K: kahverengi, AK: açık kahverengi, KK: koyu kahverengi, NDR: normal deri rengi

Tablo 2. %0.05 tretinoin krem çalışma grubu genel özellikleri

	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı	16	100
Cinsiyet dağılımı	K	100
Yaş (yıl) AO±SD	44.88110.49	
Lezyon lokalizasyonu	ES:11	68.75
	OB:5	31.25
Tedavi öncesi lezyon rengi	K:7	43.75
	KK:9	56.25
Tedavi sonrası lezyon rengi	K:1	6.25
	AK:5	31.25
	NDR:10	62.50

Azelaik asit krem ve tretinoin krem çalışma grubuna alınan olguların genel özellikleri Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

Yaşları 23-45 arasında olan orta ve genç yaş grubundaki olgularda lezyonlar omuz ve sırtta daha fazla idi (Tablo 1-2). Ortalama on ay süren topikal tedavi sonrasında azelaik asit krem kullanan olguların %50 (8)'sinde ve tretinoin krem kullanan olguların %62 (10)'sinde lezyon renk koyuluğunda tam bir açılma görüldü. Her iki grupta ise olguların %31 (5)'inde lezyon renk koyuluğunda belirgin açılma görüldü. Olguların tedavi sonrası klinik karşılaştırılması Tablo 3'de görülmektedir.

Hem azelaik asit hem de tretinoin çalışma grubunda, tedavi öncesi ve sonrası lezyon rengindeki açılma skorları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tedavi sonrası iki grubun karşılaştırılmasında, ortalama skor farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Azelaik asit topikal tedavisi sırasında olguların 3 (%18)'ünde, tretinoin topikal tedavisi sırasında da olguların 5 (%31)'inde irritasyon gelişti. Ancak bu yan etkilerden dolayı tedavi sonlandırılmadı.

Tablo 3. %20 azelaik asit krem ve %0.05 tretinoin krem tedavisinin klinik sonuçları

Lezyon renk koyuluğunda açılma	Azelaik asit n (%)	Tretinoin n (%)
Hafif açılma	3(19)	1 (7)
Belirgin açılma	5(31)	5(31)
Tam açılma	8 (50)	10(62)
Toplam	16 (100)	16 (100)

TARTIŞMA

UV'nin kronik etkisinin rol oynadığı solar lentigonun tedavisinde sıvı nitrojen ve laser tercih edilmekle beraber, ülkemizin sosyo-ekonomik koşulları nedeni ile yaygın kullanılmamaktadır. Ayrıca bunlar maliyet açısından da pahalı tedavi yöntemleri olup, bu nedenle tedavide daha çok topikal ajanlar uygulanmaktadır.

Çalışmamızda sadece kadın olguların alınmasının nedeni, solar lentigonun kadınlarca ciddi bir kozmetik problem olarak algılanması ve tedavinin takibi açısından kadın olguların daha iyi uyum sağlayabileceğini düşündüğümüzden dolayı idi.

Topikal tedavide kullanacağımız ajanları seçerken, ucuz, kolay bulunabilen, yan etkisi az ve uygulaması kolay olma gibi özelliklere dikkat ettik.

Depigmentasyon yapıcı özelliği, düşük toksisitesi, ucuz ve pratik olması nedeni ile hiperpigmentasyon bozukluklarında tedavi amacı ile topikal olarak azelaik asit ve tretinoin (retinoik asit) kullanılmaktadır (10-13).

Daha önce yapılmış solar lentigo topikal tedavilerinde tedavi süresinin uzun olduğunu görmekteyiz (14-18). Biz de, ortalama on ay süren bir çalışma gerçekleştirdik.

Tedavinin sürdürülmesinde, olguların bilgilendirilmesi ve tekrar UV etkisinden korunması önemli bir özellik olup, biz de çalışmamızda buna dikkat ettik. Lever ile Kotrajaras ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmalarda olgularına güneşten koruyucu preparatlar önermişlerdir (16,17).

Kotrajaras ve arkadaşları, 61 olgudan oluşan çalışma grubunda (%60'ı kadın), topikal olarak %0.05 tretinoin krem kullanmışlar ve 35 olguda 6 ay, 26 olguda da 12 ay süren çalışmalar sonucu %65 başarı elde etmişlerdir (16).

Topikal tretinoin tedavisinde doza bağımlı olarak başarı oranı artmaktadır (5). Griffiths ve arkadaşları, melasmalı 19 olguda, %0.1 tretinoin kullanmışlar ve 24 haftada %68 başarı elde etmişlerdir (19).

Rafal ve arkadaşları, %0.1 tretinoin ile 28 olguda 10 ay süren tedavi sonrasında, olguların %65'inde üst ekstremitedeki solar lentigo lezyonlarının renginde belirgin bir açılma sağlamışlardır (9).

Topikal %0.05 tretinoin krem çalışmamızda, ilacın depigmentasyon yapıcı etkisi başarılı bulundu. %0.05 tretinoin krem kullandığımız grupta tedavi sonrasında olguların %62 (10)'sinde lezyon renk koyuluğunda tam bir açılma gözlemlendi. Lezyon renk koyuluğundaki açılma istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.05$).

Nazzaro ve arkadaşları, azelaik asiti özellikle UV'ye bağlı olarak gelişen hiperpigmentasyon bozukluklarında ilk kullanan araştırmacılar (4,11,20-23).

Rodriguez ve arkadaşları, %20 azelaik asit ile lentigo malignalı 2 olguda, 12 aylık tedaviden sonra klinik ve histolojik olarak başarı elde etmişlerdir (18).

Balina ve arkadaşları, melasmalı 164 olgu üzerinde yapmış oldukları %20 azelaik asit çalışmasında 24 hafta süren tedavi sonrasında %65 başarı elde etmişlerdir. Yan etki olarak sadece 18 (%10) olguda lokal irritasyon saptamışlardır (14).

Kamayama ve arkadaşları, el-ayak dorsalinde, yüz bölgesinde yoğunluk kazanan ve Japon kadınlarında daha sık görülen Kitamura'nın retiküler akropigmentasyonunda, %20 azelaik asit ile başarılı çalışma yapmışlardır (15).

Bizim çalışmamızda %20 azelaik asit krem kullanan olguların tedavi sonrasında %50 (8/16)'sinde lezyon renk koyuluğunda tam bir açılma gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası lezyon renk koyuluğundaki açılma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). İlaçların depigmentasyon yapıcı etkilerinin karşılaştırılmasında ise, tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p>0.05$).

Topikal tretinoin kullanımı sırasında bazı yan etkiler gözlenmektedir. En sık görülen yan etki, eritem, kepeklenme, kaşıntı ve yanma hissi ile karakterize olan irritan kontakt dermatit ve güneş yanığıdır (6,7,24).

Azelaik asit ile topikal tedavi sırasında 3 (%18) olguda lokal irritasyon yan etkisi gelişti. Bu olgularda tedaviye üç gün ara verildi ve ilaç bir hafta süre ile gün aşırı kullanıldıktan sonra tedaviye tekrar devam edildi.

Tedavi süresince tretinoin kullanan olguların azelaik asit kullanan olgulara göre tedaviye daha iyi uyum sağladıklarını gözlemledik. Azelaik asit kullanan olgular, günde iki uygulama nedeni ile uzun süreli tedavide uyum sağlamakta zorlandıklarını ifade ettiler.

Sonuç olarak; solar lentigonun topikal tedavisinde kullandığımız azelaik asit ve tretinoin kremlerin etkinliklerinin çok farklı olmadığı, ancak uygulama kolaylığı gözönüne alındığında tretinoin kremin tercih edilmesi gerektiği kanısına vardık. Ayrıca olguların tedavi sonrasında psikolojik yakınmalarının da azaldığını gözlemledik. Biz yapmış olduğumuz bu çalışma ile olgulara, güneşin uzun süreli etkilerinin cilt üzerinde oluşturacağı zararların farkına vardırılması ve tedavinin yanısıra korunmanın gerekliliği konusunda bilgilendirilmelerinin de önemli olduğunu vurgulamaya çalıştık.

KAYNAKLAR

1. Mackie RM. Melanocyte naevi and malignant melanoma. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology*, 5th ed. Oxford: Blackwell Sci Pub, 1992:1527-8.
2. Rhodes AR. Neoplasms. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1993:1056-60.
3. Mayer DAS, Gollnick H, Detmar M, Gasmuller J. Effects of azelaic acid on sebaceous gland, serum excretion rate and keratinization pattern in human skin. *Acta Derm Venereol* 1989; 143:20-30.
4. Nazzaro-Porro M, Passi S. Azelaic acid as a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell* 1979; 4:234-43.
5. Duteil L, Ortonne JP. Colorimetric assesment of the effects of azelaic acid on light-induced pigmentation. *Photoderm Photoimm Photomed* 1992; 2:67-71.
6. Goldfarb MT, Ellis CN, Weiss CS, Voorhess JJ. Topical tretinoin therapy, its use in photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:645-9.
7. Green LJ, McCormick A, Weinstein GD. Photoaging and the skin, the effect of tretinoin. *Dermatol Clin* 1993; 11:97-105.
8. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden J. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:836-59.
9. Rafal ES, Griffiths CEM, Ditre CM, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN, et al. Topical tretinoin treatment for liver spots associated with photodamaged, *N Eng J Med* 1992; 326:368-74.
10. Akamatsu H, Komura J, Miyachi Y, Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions. *Arch Dermatol Res* 1991; 11:162-5.
11. Nazzaro-Porro M, Passi S, Balus L, Breathmach AS. Effect of dicarboxylic acids on lentigo maligna. *J Invest Dermatol* 1979; 72:296-305.
12. Robins EJ, Breathmach AS, Baskin VP, Ethridge L, Nazzaro-Porro M, Passi S, et al. Azelaic acid. *J Invest Dermatol* 1986; 87:293-4.
13. Schallreuter KU, Wood JW. A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch Dermatol Res* 1990; 282:168-71.
14. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma, 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int j Dermatol* 1991; 30:893-95.
15. Kameyama K, Morita M, Sugaya K, Nishiyama S, Hearing VJ. Treatment of reticulate acropigmentation of Kitamura with azelaic acid. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:817-20.
16. Kotrajaras R, Kligman AM. The effect of topical tretinoin on photoaged facial skin, the Thai experience. *Br J Dermatol* 1993; 129:302-9.
17. Lever L, Kumar P, Marks R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. *Br J Dermatol* 1990; 122:91-8.
18. Rodriguez PMA, Lopez PM, Gonzalez IR. Treatment of lentigo maligna with azelaic acid. *Int J Dermatol* 1993; 32:363-4.
19. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: a vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 1993; 129:415-21.
20. Breathnach AS, Robins EJ, Nazzaro PM, Passi S, Picardo M. Hyperpigmentary disorders-mechanisms of action, effect of azelaic acid on melasma and other tumoral cells in culture. *Acta Derm Venerol* 1989; 143:62-66.
21. Nazzaro-Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of pityrosporum. *J Invest Dermatol* 1978; 71:205-8.
22. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:1033-41.
23. Passi S, Picardo M, De Lucac, Breathnach AS, Nazzoro PM. Scavenging activity of azelaic acid and hydroxyl radicals "in vitro". *Free Radie Res Commun* 1991; 11:329-38.
24. Kligman AM, Guidelines for the use of topical tretinoin (Retin-A) for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:650-4.