

## Akne Vulgaris Tedavisinde Tretinoin %0.025 Jel ve Adapalene %0.1 Jelin Klinik Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Fatma AYDIN, Dr. Tayyar CANTÜRK, Dr. Nilgün ŞENTÜRK,

Dr. Ahmet Yaşar TURANLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

✓ Adapalene, yeni bir naftoik asit türevi olup, retinoid benzeri aktivite gösterir. Çalışmamızda, akne vulgarisin topikal tedavisinde, tretinoin %0.025 jel ile adapalene %0.1 jelin klinik etki ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Komedonal ve hafif inflamatuvar akne vulgarisli 40 hasta, randomize olarak eşit sayıda iki gruba ayrıldı. Birinci gruba tretinoin %0.025 jel, ikinci gruba adapalene %0.1 jel uygulandı. Hastalar 12 hafta sonunda lezyon sayıları ve yan etkileri açısından karşılaştırıldı. Çalışmamızda her iki ajanın açık komedon, papül ve püstül sayılarını eşit düzeyde azalttığı görülürken, kapalı komedon ve toplam lezyonların sayısını azaltmada (tretinoin de %54, adapalene de %70) adapalenenin daha etkili olduğu tespit edildi. Adapalenenin tretinoine göre yan etki potansiyelinin daha az ve tedavide hasta uyumunun daha iyi olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, adapalene %0.1 jel'in akne vulgaris tedavisinde, tretinoin %0.025 jel'e göre daha etkili ve yan etki potansiyelinin daha az olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akne vulgaris, adapalene, tretinoin

### ✓ Comparison of Clinical Efficacy of Tretinoin 0.025% Gel and Adapalene 0.1% Gel in The Treatment of Acne Vulgaris

Adapalene is a new naphthoic acid derivative with retinoid-like activity. In this trial, we aimed to compare clinical efficacy and side effects of tretinoin 0.025% gel and adapalene 0.1% gel in the topical treatment of acne vulgaris. Forty patients with comedonal and mild inflammatory acne vulgaris were divided randomly in to two equal groups. Tretinoin 0.025% gel and adapalene 0.1% gel were applied to the first and second group, respectively. At the end of the 12th week patients were compared for the number of lesions and side effects. Whereas both agents reduced the numbers of open comedones, papules and pustules equally, we have found adapalene to be more efficacious in reducing the numbers of closed comedones and total lesions (54% vs. 70%). Side effects were lower and tolerability of the drug was better in adapalene group. As a result, adapalene 0.1% gel was more effective and well tolerated than tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris.

**Key words:** Acne vulgaris, adapalene, tretinoin

### GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebace birimin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır<sup>(1,2)</sup>. Akne vulgaris etyolojisinde rol oynayan bir çok faktör olması nedeniyle, uygulanan lokal ve sistemik tedavi yöntemleri de çok çeşitlidir<sup>(3,4)</sup>. Topikal

retinoidler komedonal ve hafif inflamatuvar akne tedavisinde ilk tercih edilecek ajanlardır. Topikal retinoidlerin en iyi bilinen yan etkileri; eritem, soyulma, kuruluk, yanma ve kaşıntıdır. Topikal tretinoin, çeyrek yüzyıldır akne tedavisinde komedolitik etki için kul-

tırdığımızda kapalı komedon ( $p<0.05$ ) sayısı ikinci grupta belirgin azalma gösterirken, açık komedon, papül ve püstül sayılarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tretinoin grubunda toplam lezyon sayısı tedavi öncesi (ort  $\pm$ SD,  $59.55\pm 10.13$ ), tedavi sonrası (ort  $\pm$ SD,  $27.19\pm 5.38$ ) ve iyileşme miktarı %53.91 iken, adapalene grubunda tedavi öncesi toplam lezyon sayısı (ort  $\pm$ SD,  $53.95\pm 3.17$ ), tedavi sonrası (ort  $\pm$ SD,  $17.10\pm 6.02$ ) ve iyileşme miktarı %70.11 olarak bulunmuştur. Adapalene uygulanan grup, iyileşme yönünden önemli farklılık göstermiştir ( $p<0.01$ ). İki grubun tedavi sonrası açık komedon, kapalı komedon, papül, püstül, toplam lezyon sayıları ve lezyonların iyileşme yüzdesi açısından karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmiştir.

Retinoidler ile yapılan topikal tedavilerdeki kuruluk ve soyulma gibi yan etkiler başlıca tedavinin ilk iki haftasında meydana gelen ve tedavinin devamıyla düzelen yan et-

kilerdir<sup>(7)</sup>. Hastalarımızda yan etkilerden dolayı tedaviyi kesen olmadı. Hastaların çoğunda tedavinin ilk günlerinde eritem, kaşıntı, kuruluk, yanma, soyulma oluşmasına rağmen, tedaviye devam edilmesiyle bu şikayetler ortadan kalktı. Her iki tedavi grubunda da 4. haftadan 12. haftaya doğru gidildikçe kaşıntı, kuruluk, yanma, eritem ve soyulma gibi yan etkilerde, klinik ve sayısal olarak azalma olduğu gözlemlendi. Tedavi sırasında hiçbir hastada "şiddetli" yan etki (skor: 3) tespit edilmedi. Kontrollerde yan etki görülen hasta sayısı ve iki grubun yan etki oranlarının 4., 8. ve 12. haftalarda karşılaştırılması Tablo III'de gösterilmiştir.

Her iki grup toplam yan etkiler yönünden 4., 8. ve 12. haftalarda karşılaştırıldığında adapalene grubunun istatistiksel olarak anlamlı daha az yan etki yaptığı tespit edildi ( $p<0.05$ ). İki grubun 4., 8. ve 12. haftalarda toplam yan etkiler yönünden karşılaştırılması Tablo IV'de gösterilmiştir.

**Tablo II.** İki Grubun Tedavi Sonrası Açık komedon, Kapalı Komedon, Papül, Püstül, Toplam Lezyon Sayıları ve Lezyonların İyileşme Yüzdeleri Açısından Karşılaştırılması.

	Tretinoin grubu			Adapalene grubu			P değeri
	Ort $\pm$ SD		% iyileşme	Ort $\pm$ SD		% iyileşme	
	TÖ	TS		TÖ	TS		
Açık komedon	21.10 $\pm 5.37$	9.55 $\pm 2.48$	53.50 $\pm 12.45$	19.90 $\pm 4.39$	7.60 $\pm 2.28$	61.18 $\pm 11.49$	>0.05
Kapalı komedon $\pm$	22.00 $\pm 6.27$	10.4 $\pm 2.91$	50.76 $\pm 16.27$	19.30 $\pm 3.29$	6.05 $\pm 2.19$	68.84 $\pm 9.08$	<0.05
Papül	13.95 $\pm 5.58$	6.7 $\pm 3.23$	52.29 $\pm 14.21$	13.95 $\pm 3.12$	4.00 $\pm 2.13$	71.79 $\pm 12.59$	>0.05
Püstül	2.50 $\pm 2.35$	1.15 $\pm 3.33$	66.71 $\pm 71.88$	3.45 $\pm 3.71$	0.60 $\pm 1.05$	89.57 $\pm 17.60$	>0.05
Toplam lezyon sayısı	59.55 $\pm 10.13$	27.19 $\pm 5.38$	53.91 $\pm 9.33$	53.95 $\pm 3.17$	17.10 $\pm 6.02$	70.11 $\pm 8.70$	<0.001

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

(RARs;  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) üzerinden gösterir<sup>(5)</sup>. Adapalene RAR  $\beta$  ve baskın olarak epidermiste bulunan RAR  $\gamma$  subtipine seçici yüksek afinite gösterir. CRABP'lere ve retinoid x reseptörlerine (RXRs) bağlanmaz<sup>(8,9)</sup>.

Alirezaj<sup>(11)</sup>, Cunliffe<sup>(12)</sup> ve Groshans<sup>(13)</sup> yaptıkları çalışmalarda, adapalene %0.1 jel ve tretinoin %0.025 jelin etkilerinin benzer olduğunu saptarken, adapalene %0.1 jelin daha iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir.

Cunliffe ve arkadaşları, 5 klinik denemeyi kapsayan, Avrupa ve Amerika'da yaptıkları benzer çalışmalarda, aynı sonuçları bulmuşlardır<sup>(14)</sup>.

Shalita ve arkadaşlarının 323 hastada yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, 12. hafta sonunda inflamatuvar, noninflamatuvar ve total lezyon sayısında (adapalene de %49, tretinoin de %37) adapalenenin daha belirgin bir azalma yaptığı, eritem, soyulma, kuruluk ve yanma gibi yan etkilerin çalışma boyunca azaldığı ve tretinoin grubundan daha az olduğu gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

Galvin<sup>(16)</sup>, Grosshans<sup>(13)</sup>, Verschoore<sup>(17)</sup>, Caron<sup>(18)</sup> ve Clucas<sup>(19)</sup> yaptıkları çalışmalarda, adapalene %0.1 jelin tretinoin %0.025 jele göre belirgin derecede daha az irritasyon yaptığını tespit etmişlerdir.

Caron ve arkadaşlarının 15 kişilik sağlıklı bireylerde yaptıkları başka bir çalışmada, adapalene %0.1 jelin tek başına veya benzoil peroksit, klindamisin fosfat, eritromisin gibi ajanlarla kombine kullanıldığında iritan olmadığı tespit edilmiştir<sup>(20)</sup>.

Tüm bu çalışmalarda ve bizim çalışmamızda adapalenenin düşük yan etki profili ile ilgili farklı farmokolojik açıklamalar yapılmaktadır. Tretinoinin RAR'in üç alt grubuna ( $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ ) bağlanırken, adapalenenin sadece  $\beta$  ve  $\gamma$ 'ya bağlanması, yan etkilerinin daha az olmasından sorumlu tutulmaktadır<sup>(21-24)</sup>. Tretinoin molekülü diğer uzun zincirli organik asitler gibi, hücre zarı ile spesifik olmayan et-

kileşime girebilir. Adapalene molekülü, daha nötral bir molekül olduğundan bu etkileri gösterme olasılığı daha azdır<sup>(17)</sup>. Adapalene, tretinoinden kimyasal olarak daha sabit bir moleküldür ve ışık varlığında dağılmaz. Tretinoinin birkaç metabolitinin, tahriş edici olabileceği düşünülmektedir<sup>(11,17)</sup>. Adapalenenin daha üstün dayanıklılığı için diğer bir açıklama taşıyıcısı ile ilgili olabilir. Tretinoin jel taşıyıcısı alkol içerirken, adapalenenin jel taşıyıcısı sulu bir formüldür. Bununla beraber bu açıklama, adapalene alkol içeren bir taşıyıcı içinde kullanıldığı zaman (tretinoin jel formülüne benzer) deri irritasyon potansiyelinin tretinoin jelinkinden daha düşük olduğu gerçeği ile çürütülmüştür<sup>(11)</sup>.

Çalışmamızda 12 haftalık süre sonunda adapalene %0.1 jelin tretinoin %0.025 jelden daha etkili ve yan etki potansiyelinin daha düşük olduğunu bulduk. Kaynaklarda Shalita ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında tüm çalışmalarda adapalene %0.1 jel'in tretinoin %0.025 jel ile benzer etki gösterdiği kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları Shalita ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonuçlarına benzemektedir. Bugüne kadar yapılan bütün çalışmalarda, adapalene %0.1 jelin, tretinoin %0.025 jel ile karşılaştırıldığında daha az yan etki profiline sahip olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kaynaklarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Bir ilacın başarısı yalnızca etkinliğine değil, aynı zamanda hastanın uyumuna da bağlıdır. İlaçların yan etki potansiyelinin düşük oluşu hasta uyumunu sağlayacağı için ilacın tolerabilitesini ve başarısını arttırabilecektir.

## SONUÇ

Adapalene %0.1 jelin akne vulgaris tedavisinde tretinoin %0.025 jelden klinik olarak daha etkili, yan etkilerinin daha az ve

20. Caron D, Sorba V, Clucas A et al. Skin tolerance of adapalene 0.1% gel in combination with other topical antiacne treatments. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 113-115.
21. Peck GL, DiGiovanna JJ. The retinoids. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Wolff K, et al (eds.) *Dermatology in General Medicine* (4th ed.). Vol. 2. New York, Mc Graw-Hill Co, 1993; 2883-2908.
22. Kong S, Voorhees JJ. Topical Retinoids. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Wolff K, et al (eds.) *Dermatology in General Medicine* (5th ed). Vol. 2. New York, Mc Graw-Hill Co, 1999; 2726-2733.
23. Shroot B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of topical adapalene. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 17-24.
24. Michel S, Jomard A, Demarchez M. Pharmacology of adapalene. *Br J Dermatol* 1998; 139 (suppl.52): 3-7.