

Tazaroten ve Dermatolojide Kullanım Alanları

Çağnur ÖZCANLI¹, Vahide BAYSAL²

¹Araş. Gör. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Isparta

²Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Isparta

Özet

Yeni bir asetilenik retinoid olan tazaroten, yüksek reseptör seçiciliği ile dermatolojide kullanım alanları giderek yaygınlaşan topikal bir ajandır. Çok sayıda hastayı kapsayan klinik dermatolojik çalışmalarda tazarotenin etkili ve güvenli bir seçenek olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tazaroten, retinoid reseptörleri, dermatolojide kullanımı.

Tazarotene and use in dermatology

Abstract

Tazarotene is a new asethilenic retinoid, that widely used high receptor selective topical agent in dermatology. In clinical dermatologic studies have been performed that includes many patients, tazarotene is an effective and safety choice for treatment.

Key words: Tazarotene, retinoid receptors, use in dermatology

Giriş

Tazaroten, psöriazis tedavisinde kullanılan selektif etkili ilk topikal retinoiddir. İlk defa Micheal Sporn ve meslektaşları tarafından kullanılmıştır. Retinoid deyimi, doğal veya sentetik olarak A vitamini aktivitesi gösteren bileşikler içermektedir (1). 1946 yılında sentetik olarak elde edilen A vitamini sırasıyla tretinonin, isotretinonin ardından etretinat ve asitretinonin keşfi izlemiştir (2).

Sistemik retinoidler birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır özellikle keratinizasyon bozuklukları, psöriazis ve akne tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir (3). Ancak retinoidlerin, teratojenite, hepatotoksite, hiperostoz ve hiperlipidemi gibi ciddi yan etkilerinin olması özellikle çocuk ve kadınlardaki kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu nedenle yan etkileri az ve daha etkili ajanlar araştırılmıştır (4).

Tazaroten (AGN 190168), yeni bir asetilenik retinoiddir (5). Üçüncü jenerasyon retinoid olarak da adlandırılan tazarotenin en önemli avantajı reseptör seçiciliği göstererek spesifik fizyolojik olayları düzenleyebilmesidir (2,6). FDA onayı alan tazarotenin dermatolojide kullanım alanları giderek yaygınlaşmaktadır bu nedenle fonksiyonları ve etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılmasına yönelik çalışmalar büyük önem kazanmıştır (7).

Retinoid Reseptörleri

Retinoidler, aktivitelerini sitoplazma ve nükleustaki hormon benzeri reseptörlere bağlanarak gösterirler. Nükleer retinoid reseptörlerinin 2 grubu vardır.

1) Retinoik asit reseptörleri (RARs)

2) Retinoid X reseptörleri (RXRs)

RARs ve RXRs'nin herbiri; b, a, ve g olmak üzere 3 subtipe sahiptir. Her subtipe farklı gen tarafından kodlanmaktadır (8). İnsan derisinde, retinoidin primer moleküler hedefi retinoid reseptörlerinin %90'ını oluşturan RAR'dır. RAR'leri, transkripsiyon faktörü görevi görmektedir. RXR'leri ise RAR'nin hedef DNA'ya daha etkin bağlanmasını ve fonksiyonlarını göstermesini sağlamaktadır (9). Öncül bir ilaç olan tazaroten, aktif formu olan tazarotenik aside dönüştükten sonra RAR'lerine yüksek affinite ile bağlanırken RXR'lerine bağlanmamaktadır (RARb > RARg > RARa) (10). Bu durum, yüksek teropatik etkinliğe rağmen yan etkilerin çok az olmasına imkan tanımaktadır (11).

Farmakokinetik

Topikal uygulamadan sonra tazarotenin deri tarafından emilimi çok azdır. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, belirli bir vücut bölgesine oklüzyon şeklinde uygulanan tazarotenin sadece %5.3'ü sistemik olarak emil-

miştir. Psöriatik deride, sekiz saat süre ile açık olarak uygulanan tazarotenin sistemik Emilimi ise yalnızca %0.1 olarak tespit edilmiştir (12).

Tazaroten, deriden emildikten sonra "plazma esterazları" tarafından hızla metabolize edilip plazmaya aktif formu olan tazarotenik asit, sülfoksid, sülfon ya da diğer polar metabolitler olarak geçmektedir (13). Tazarotenin, tazarotenik asit formuna metabolize olmasını sağlayan yapısındaki hidrofilik özellikteki nikotinik asittir. Tazarotenik asidin major in vivo metaboliti olan sülfon ve sülfoksid deriveleri, reseptör aktivasyonuna yol açmaktadır. Deride tazarotenin yapısına sülfür atomlarının girmesiyle hızlı sistemik deaktivasyon gerçekleşmektedir. Tazarotenin eliminasyon yarı ömrü, yaklaşık 17-18 saattir. İlacın yedi gün kullanılması sonrası üriner eliminasyon iki günde, fekal eliminasyon üç günde tamamlanır (12).

Güvenirlilik

İlacın sınırlı deri Emilimi ve hidrofilik metabolitlere ayrışarak hızlı eliminasyonu tazaroten ve tazarotenik asidin plazma seviyelerinin düşük olmasını sağlamaktadır. Diğer retinoidlerde gözlenen potansiyel yan etki riskinin azaltılmasında, bu özellik önemli bir rol oynamaktadır (3,4,13).

Tazaroten için yapılan çok kapsamlı preklinik toksisite çalışmalarında, tazarotenin yan etkilerinin lokal etkilerle sınırlı olduğu gözlenmiştir. En sık bildirilen yan etki hastaların %30'da görülen lokal irritasyondur (14). Psöriazisli hastalarda irritasyon alanında, eritem, kaşıntı, yanma ve batma gözlenirken akneli hastalarda ısıya duyarlılık, desquamasyon, kuruluk ve eritem izlenmiştir. Doza bağlı gelişen bu yan etkiler hafif ve orta şiddette saptanmıştır (15,16). Tazarotenin RAR'lerine bağlanmasıyla korneum tabakasının yapısı değişmekte, bariyer fonksiyonları bozularak inflamatuvar sitokinler salınmakta ve irritasyon ortaya çıkmaktadır (12).

Klinik incelemelerde, ilaç kullanımına bağlı olarak tam kan, kan biyokimyası, idrar tetkiki ve kemik grafilerinde önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (1,2,8,13,17,22,34,35). Ayrıca tazarotenin kontakt duyarlılık, fototoksik ve fotoallerjik reaksiyona yol açmadığı gözlenmiştir (22,23). Çeşitli çalışmalarda tazarotenin mutajenik ve karsinojenik etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Farelerle yapılan bir çalışmada yirmibir ay süreyle topikal tazaroten uygulanan farelerde hiçbir karsinojenik etki

gözlenmemiştir (17).

Potansiyel Teratojenite

Tazarotenin minimal teratojenite potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür (3). FDA, diğer topikal retinoidler olan tretinoin ve adapaleni teratojenite riski açısından C kategorisinde, tazarotenin ise X kategorisinde sınıflandırmıştır. Kategori X, hamilelerde kullanımı kesinlikle kontrendike ilaçları kapsamaktadır. Bu sınıflandırma için gerekli olan hayvan ve insan çalışmaları tazaroten için yapılmamıştır. Hamileyken tazaroten kullanan psöriazisli altı kadın hastanın, tamamen sağlıklı bebekler doğurduğu gözlenmiştir(13).

Tazarotenin Moleküler Etkileri

Tazarotenin moleküler etki alanları 3 ana başlık altında incelenmektedir:

- 1) Anormal keratinosit-farklılaşması
- 2) Hiperproliferasyon
- 3) İnflamasyon

1- Anormal keratinosit farklılaşması:

Tazarotenin, anormal keratinosit farklılaşmasını normale döndürdüğü in vitro hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Tazaroten, insan keratinosit kültürlerinde tümör promoteri olan 12-O-tetradecanilforbal 13 asetat (TPA) ile artmış korneum tabakası oluşumunu inhibe etmektedir (4).

Psöriazisli hastalarda tazarotenin, % 0,05'lik jel formu iki hafta boyunca günde iki kez kullanılmış ve derinin normal yapısına döndüğü gözlenmiştir. Tazaroten kullanılan derinin histolojik incelemesinde bu normale dönüş, hiperkeratoz ve akantozda azalma, granüler tabakanın yeniden oluşumu dikkati çekmiştir (18). Tazaroten, filagrin, involucrin, keratinosit transglutaminaz, epidermal büyüme faktörü (EPGH), intercellüler adhezyon molekülü (ICAM-1), insan lenfosit antigen-DR gibi birçok farklılaşma markerlarının üretiminde downregülatör olarak rol oynamaktadır (12). Tazarotenin psöriatik epidermiste aşırı üretilen keratinosit farklılaşma markerı, deri kaynaklı antilökoproteinaz (SKALP) ve migrasyonu inhibe edici faktörü (MRP-8) de azalttığı gösterilmiştir (3,19).

2-Hiperproliferasyon:

Yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda, tazarotenin güçlü antiproliferatif etkisi gösterilmiştir (3). Tazaroten hiperproliferatif keratinler, keratin-6, keratin-10 ve keratin-16'nın üretimini azaltmakta (12) ve psöriatik epidermiste yükselmiş olan ornitin dekarboksilazı (ODC) inhibe etmektedir. Protein 1 (AP1), hücre büyümesi ve inflamasyonunu sağlayan sinyal iletim yolunun önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Bu iletim yolu, psöriasis ve tümör metastazı patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Tazaroten ve tazarotenik asit, AP1'e bağlı gen oluşumunda downregülasyona neden olmaktadır. AP1 antagonizminin aktifleşmesi, tazarotenin antiproliferatif ve antiinflamatuvar aktivitesi için çok önemlidir (4).

3-İnflamasyon:

Histolojik incelemelerde tazarotenin, HLA-DR ve ICAM-1 gibi inflamasyon markerlarını üreten epidermal ve dermal hücre sayısını ve papiller dermiste bulunan lenfosit inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir (19). Tazarotenin, güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6) seviyesini azalttığı gösterilmiştir (3,12). Migrasyonu inhibe edici faktör (MRP-8), psöriasis ve diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda fazla miktarda üretilmekte ve inflamasyonda önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Tazarotenin, MRP-8 üzerinde de azaltıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir (19).

Tazarotenin Dermatolojide Kullanım Alanları

Tazarotenin dermatolojide başlıca kullanım alanları :

- 1) Psöriasis
 - 2) Akne vulgaris
 - 3) Konjenital İktiyozisin çeşitli tipleri
 - 4) Darier hastalığı
 - 5) Bazal hücreli karsinom'dur
- 1-) Psöriasis Tedavisinde Tazaroten Kullanımı

Tazaroten, Amerika Birleşik Devletlerinde 1997 yılında FDA onayı ile plak psöriasis tedavisinde kullanılan ilk topikal retinoiddir. Tazarotenin psöriasis patogeneğinde rol oynayan anormal keratinosit farklılaşması, keratinosit hiperproliferasyonu ve inflamasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (14).

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(3): 43-49

Weinstein ve ark. (20) tazaroten ile yaptığı çok merkezli, çift kör, randomize ve kontrollü çalışmada, tazarotenin plak yüksekliği, eritem ve kepeklenmede plaseboya oranla daha etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Tazarotenin aköz jel formunda, kokusuz ve renksiz olması kozmetik olarak kullanım kolaylığı sağlamakta, yüz, saçlı deri ve tırnaklara da rahatlıkla uygulanabilmektedir (21). Dokuz hastayı kapsayan bir çalışmada, % 0,05'lik tazaroten jelin günde iki kez diz üzerindeki psöriatik lezyonlara uygulanmasından yalnızca iki hafta sonra plak yüksekliği ve kepeklenme belirgin ölçüde azalmıştır. Bu çalışma tazaroten jelin, psöriaziste tedaviye dirençli diz ve dirsek bölgelerinde etkili olduğunu göstermiştir(22).

Plesabo ile Karşılaştırılması : R. Marks ve ark. (16) yaptığı ve 324 plak psöriasisli hastanın katıldığı çok merkezli, çift kör, randomize çalışmada % 0,05 ve % 0,1'lik tazaroten jelin etki, güvenilirlik ve terapötik etkinliği plesabo ile karşılaştırılmıştır. Hastalar vücutların bir tarafındaki lezyonlara oniki hafta süreyle günde bir kez tazaroten jel, diğer tarafa plasebo sürmüşlerdir. Psöriasis lezyonlarında, tazaroten tedavisi yüzdesi % 50'nin üzerinde başarılı bulunmuştur. Dört haftada lezyonlar tamamen iyileşmiş gövde, ekstremiteler, diz ve dirsek plaklarında tazaroten jel, plasebodan daha etkili bir iyileşme sağlamıştır. Tedavi sonrası takip periyodunda tazaroten tedavisi ile gözlenen iyileşme % 0,1 jel kullananlarda sekiz hafta, % 0,05 jel kullananlarda oniki hafta korunmuştur. Bu çalışmada % 0,1'lik tazaroten jele cevabın (plak yüksekliği, eritem ve kepeklenmede azalma), % 0,05'lik tazaroten jele oranla çok daha hızlı geliştiği gözlenmiştir. Ancak tedavi kesildikten sonra % 0,05 lik tazaroten jelle sağlanan remisyon süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Buna dayanarak psöriasis tedavisinde her iki konsantrasyonun sırayla kullanılmasının yararlı olacağı savunulmaktadır. Psöriaziste başlangıçta yüksek konsantrasyon kullanılarak tedaviye hızlı cevap alınması, ardından düşük konsantrasyona geçilerek tedaviye alınan cevabın korunması önerilmektedir (14).

Fluocinonide ile Karşılaştırılması:

Lebwohl ve ark. (21) yaptığı ve 348 psöriasisli hastayı kapsayan çok merkezli, randomize çalışmada, tazarotenin etki ve tolerabilitesi fluocinonid krem ile karşılaştırılmıştır. Hastaların bir kısmı oniki hafta boyunca % 0,05'lik fluocinonide kremi günde iki kez, bir kısmı ise % 0,1 veya % 0,05 'lik tazaroten jeli günde bir kez

sürmüştür. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalar oniki hafta takip edilmişlerdir. Fluocinonide grubunda iyileşme çok hızlı olmuş ve başarı yüzdesi kısa sürede yükselmiştir. Ancak tedavi sonunda her iki tazaroten konsantrasyonunda başarı yüzdesi fluocinoniden yüksektir. Oniki haftalık tedavi sonrası izleme döneminde tazaroten grubunun nüks oranı floucinonidden belirgin ölçüde düşük bulunmuştur.

Plak Psöriazis Tedavisinde Tazarotenin Çeşitli İlaçlar İle Kombinasyonu

Psöriaziste, tedavinin etkinliği ve toleransını artırmak amacıyla tazarotenin çeşitli ilaçlarla kullanılması oldukça popüler bir yaklaşımdır.

1)Tazarotenin Kortikosteroid ile Kombinasyonu

Tazaroten, Guenther ve ark. (23) tarafından topikal plak psöriazis tedavisinde hafif, orta ve güçlü etkili steroidlerle kombine edilmiştir. Yapılan iki çalışmada % 0,1 tazaroten jel, hafif etkili (fluocinolone acetonide % 0,01 krem), orta etkili (mometasone furoate %0,1 krem) ve güçlü etkili (fluocinonide % 0,05 krem) steroidlerle kombine edilmiştir. İlki 300, diğeri 1300 hastayı kapsayan bu çalışmalarda oniki hafta süreyle tazaroten jel geceleri bir kez, steroidli kremler sabahları bir kez kullanılmıştır. Çalışmanın dördüncü haftasında, tazarotenin steroidlerle kombine edildiği hasta grubunda elde edilen tedavi başarısı sadece tazaroten uygulanan hasta grubundan belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Kombine tedavi alan hastalarda kepeklenme, lezyonlu alan yüzdesi ve tazarotene bağlı yan etkilerin oluşma insidansı belirgin ölçüde düşüktür. Ayrıca steroid tedavisi sonrasında gözlenen rebound etkinin oluşmadığı görülmüştür. Tazarotenin steroid ile kombinasyonu, tazaroten monoterapisinde ilk haftada görülen yan etki insidansını azaltmıştır. Kombine steroid tedavisinin tazarotenin etki ve tolerabilitesini arttırdığı bildirilmiştir.

Koo ve ark. (24) çalışmasında tazaroten, mometasone furoat ile kombine edilmiş, bu kombinasyon hem tazaroten hem de mometasone furoat monoterapisini ile karşılaştırılmıştır. Tazarotenin, mometasone furoatın etkinliğini artırdığı ve tedavi kesildikten sonra steroide bağlı rebound etki oluşmaksızın klinik iyileşmenin uzun süre korunduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak tazarotenin steroid tedavisinde hem etkinliği hem remisyon süresini arttırdığı *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(3): 43-49*

bildirilmiştir.

Kaidbey ve ark. (25) tazarotenin steroid atrofisi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla yaptığı 24 sağlıklı katılımcıyı kapsayan randomize, çift kör çalışmada, normal deriye %0,05'lik diflorasone diacetate uygulanmış ve epidermal kalınlığının %43 azalmış olduğu gözlenmiştir. Ancak topikal uygulamaya tazaroten eklendiğinde epidermal kalınlıktaki azalma sadece %28 olarak değerlendirilmiştir. Tazarotenin epidermal kalınlıktaki azalmayı 1/3 oranında düşürdüğü gözlenmiştir.

2) Tazarotenin kalsipotriol ile kombinasyonu

Tanghetti ve ark. (26) yaptığı çalışmada simetrik yerleşmiş plaklardan birine sadece tazaroten, diğeri tazaroten ve kalsipotriol birlikte uygulanmıştır. Kombine tedavi edilen plaklarda kepeklenme, plak yüksekliği ve perilezyonel eritemde gerileme sadece tazaroten uygulanan plaklara oranla daha hızlı gelişmiştir. Kombine tedavi uygulanan plakta iyileşmenin daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

3-)Tazarotenin fototerapi ile kombinasyonu

Tazarotenin, geniş ve dar band UVB veya PUVA ile birlikte kullanımının psöriazisteki etkilerini araştırmak için farklı fototerapotik rejimler denenmiştir.

a)Tazaroten ve geniş band UVB kombinasyonu: Lowe ve ark. (27) tarafından 54 psöriazisli hastaya iki hafta süreyle haftada iki kez tek başına geniş band UVB veya birlikte %0,1 tazaroten ya da vazelin uygulanmıştır. Topikal ajanlar, simetrik yerleşmiş plaklara günde bir kez sürülmüştür. İlk iki haftadan sonra tedaviye on hafta daha devam edilmiş ancak UVB haftada bir kez uygulanmıştır. Çalışma sonunda tazaroten ve UVB kombinasyonunda etkinin ortaya çıkış hızı ve sağlanan iyileşmenin UVB monoterapisinden üstün olduğu görülmüştür. Kombine tedavi, özellikle plak yüksekliği ve kepeklenmenin azaltılmasında etkilidir ve iyileşmeyi sağlayan ortalama kümülatif UVB dozu, UVB monoterapisinden belirgin ölçüde düşük olmaktadır.

b)Tazaroten ve dar band UVB kombinasyonu: Krutmann ve ark. (28) tarafından bir hafta süreyle plak psöriazisli 50 hastanın vücudunun bir tarafına %0,1 tazaroten jel, diğer tarafına %5 salisilik asit jel sürülmüş ardından topikal tedavi ile birlikte üç hafta 311 nm UVB uygulanmıştır. Tazaroten ve dar band UVB uygulanan alanda

PASI skoru ve lezyonlu alan yüzdesi, salisilik asit jel ve UVB uygulanan alana oranla belirgin ölçüde düşük bulunmuştur.

c)Tazaroten ve PUVA kombinasyonu: Yaygın psöriazis plakları olan 12 hastanın bir bölümüne %0,05'lik tazaroten jel, diğer bölümüne vazelin uygulanmış ve birlikte haftada bir kez PUVA tedavisi verilmiştir. Tazaroten ve PUVA uygulanan grupta üçüncü haftada PASI skorunun %76 oranında azaldığı, vazelin uygulanan grupta ise azalmanın ancak %58 olduğu gözlemlenmiştir. Hastalar tedaviyi iyi tolere etmiş, hiçbir hastada fototoksik etki gözlenmemiştir (23).

Özellikle tedaviye dirençli tip plak psöriazis tedavisinde, UVB ve tazaroten kombinasyonu önerilmektedir. Fototerapinin retinoid monoterapisi ile oluşan kontakt duyarlılığı baskıladığı düşünülmektedir (27).

2-) Akne vulgaris tedavisinde tazaroten kullanımı

Akne vulgaris, pilosebace birimin sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıdır (29). Tazarotenin, akne vulgaris tedavisinde antiinflamatuvar ve anormal keratinizasyonu düzenleyici etkisi ile başarılı olduğu düşünülmektedir (13).

Akne vulgariste tazarotenin etkilerini araştıran Kakita ve ark. (30) yaptığı çok merkezli, çift kör, randomize ve paralel gruplu bir çalışmada, %0,1'lik tazaroten jel ile %0,025 tretinoin jelin etkileri karşılaştırılmıştır. Hafif ve orta şiddette akne vulgarisli 109 hastayı kapsayan çalışmada, her iki ajan oniki hafta süreyle günde bir kez kullanılmıştır. Çalışma sonunda komeden sayısındaki azalmanın, tazaroten kullanan hastalarda tretinoin kullananlardan %24 fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra tazarotenin papül sayısındaki azaltıcı etkisi ve etkinin ortaya çıkış hızının tretinoinden yüksek olduğu bulunmuştur. Her iki ilacın kapalı komedonları azaltıcı etkisinin eşit olduğu bildirilmiştir. Kakita ve ark. yaptığı diğer çok merkezli, randomize, çift kör ve paralel gruplu çalışmada gün aşırı kullanılan %0,1'lik tazaroten jel günde bir kez uygulanan %0,1'lik adapelen jel ile karşılaştırılmıştır. 87 hastanın katıldığı çalışmada, her iki ilaç onbeş hafta uygulanmıştır. Adapelene oranla yarı sıklıkla uygulanan tazarotenin hastalık şiddeti, inflamatuvar ve noninflamatuvar lezyonlarda oluşturduğu azalmanın adapelene eşit olduğu bildirilmiştir.

Sebase bez yoğunluğu daha fazla olan akneli ciltler yağlı olup irritasyona daha dirençlidir. Tazarotenin akne vulgarisli hastalarda irriasyon oluşturma riski oldukça düşüktür (13).

3-) Konjenital iktiyozis tedavisinde tazaroten kullanımı

Tazaroten iktiyozis tedavisinde, keratinositler üzerinde antiproliferatif ve farklılaşmayı düzenleyici etkisi ile etkili olmaktadır (13). Yapılan çalışmalarda, kongenital iktiyozislerde kısa süreli tazaroten tedavisinin klinik etki ve tolerabilitesi araştırılmıştır.

Hofman ve ark. (31), çeşitli tiplerde konjenital iktiyozis tanısı alan 12 hastanın katıldığı kontrollü, açık ve üç aşamalı çalışmada, %0,05'lik tazaroten jel kullanmışlardır. Çalışmaya katılan dört hasta; X'e bağlı ressesif iktiyozis (XRI), üç hasta; otozomal ressesif lameller iktiyozis (NEARLI), üç hasta; Siemens'in iktiyozis büllözası (IBS), iki hasta; otozomal dominant iktiyozis vulgaris tanısı almış ve tedavi vücudun maximum %10'a uygulanmıştır. İlk aşamada vücudun belirlenen bölgesine onbeş gün süreyle günde bir kez tazaroten jel, karşı tarafa %10 üre içeren losyon uygulanmıştır. İkinci aşamada tazaroten, aynı bölgeye haftada üç kez uygulanmıştır. Üçüncü aşamada tazaroten kesilip sadece üreli losyon kullanılmıştır. Hastalarda ilk iyileşme bulguları birinci haftada gözlenmiştir. Çalışma sonunda sekiz hastanın tazaroten uygulanan bölgelerinde belirgin iyileşme saptanmıştır.

Bunların dördünde derideki lezyonlar tamamen iyileşmiştir. IBS'li hastaların hiçbirisi tedaviye cevap vermemiştir. Tedaviye en iyi cevap veren grup XRI ve NEARL'dir. Çalışmanın ikinci aşamasında nüks gözlenmemiş ve klinik iyileşme tedavi kesildikten sonra iki ay devam etmiştir. Sağlanan başarının sistemik retinoidlerle karşılaştırılabilecek boyutta olduğu bildirilmiştir.

4-) Darier hastalığı tedavisinde tazaroten kullanımı

Oster ve ark. (32) %0,01'lik tazaroten jeli iki Darierli hastada kullanmışlardır. Otuz yıldır Darier hastalığı olan, kullandığı topikal kortikosteroid ve salisilik asitten fayda görmeyen kadın hastada, tazaroten jelle lezyonların tamamen düzeldiği gözlenmiş ve remisyon iki yıl korunmuştur.

Otuzbir yaşındaki diğer hastanın lezyonları güneş yanığı ile aktive olmuştur. Steroid tedavisine cevap vermeyen hastaya iki hafta süreyle günde bir kez %0,01'lik tazaroten jel ve yüksek faktörlü güneşten koruyucu uygulanmıştır. Lezyonları tamamen iyileşen hastada remisyon ondokuz ay korunmuştur. Darier hastalığında düşük konsantrasyonda kullanılan tazarotenin hiçbir yan etki oluşturmaksızın çok kısa sürede iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir.

5-) Bazal hücreli kanserde tazaroten kullanımı

Tazaroten tedavisi insanlarda en sık görülen deri tümörü bazal hücreli kanserde oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Bazal hücreli kanserde, tazarotenin etki mekanizması henüz bilinmemekle birlikte keratinositler üzerindeki antiproliferatif ve farklılaşmayı düzenleyici rolünün etkili olduğu düşünülmektedir (13).

Paris ve ark. (33) yaptığı çalışmada, bazal hücreli kanseri olan 20 hastada tazarotenin etkinliğini araştırmıştır. Bu hastalardaki 30 lezyonun onyedisi nodüler onüçü ise yüzeysel olarak değerlendirilmiştir. Sekiz ay süreyle %0,1'lik tazaroten jel günde bir kez kullanılmıştır. Tamamen düzelen onaltı lezyondaki iyileşme, tedavinin beş ile sekizinci ayları arasında olmuştur. İyileşen lezyonların beşinin histolojik incelemesinde, neoplastik hücre gözlenmemiş, sadece yüzeysel dermiste hafif fibrozis tespit edilmiştir. Kısmi cevap gözlenen diğer ondört lezyonda, tümör büyüklüğünde belirgin azalma saptanmıştır. Tüm hastalar tedaviye kısmen ya da tam cevap vermiş hiçbir hastada kötüleşme gözlenmemiştir.

Tazarotenin tümör hücreleri için otokrin büyüme faktörü olan IL-6 sentezini durdurarak, kaposi sarkomunun tedavisinde başarılı olabileceği düşünülmektedir (3).

Tazaroten, yüksek reseptör seçiciliği, düşük yan etki insidansı, çeşitli ilaç kombinasyonları ile artan tolerabitesi ve etkisiyle dermatolojide kullanım alanları giderek artan yeni ve ümit vadeden bir ilaçtır.

Yazışma Adresi:

Çağnur ÖZCANLI

SDÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

32040/ISPARTA

Tel:0(246)2112868

Fax:02462329422

e-mail: cagnurozcanli@hotmail.com

Kaynaklar

1-Redelmeier ET, Schaefer H, Freedberg MI, Eisen ZA, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz IS, Fitzpatrick BT. Tazarotene. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 1999; Fifth edition, The McGrawHill USA; Vol:2: 2724-30.*

2-Baktır G. *Dermatolojide Sistemik Tedavi; Retinoidlerin Etkileri. Dermatoloji 1999, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul:786.*

3-Johnson A, Chandrarata RAS: *Novel retinoids with reseptör selectivity and functional selectivity, Br J Dermatol 1999;140(54):12-17.*

4-Krueger GG, Drake LA et al. *The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. Archives Dermatol Jan 1998;134:57-60.*

5-Asano AT, Nagpal S, Chandraratna RAS et al. *Tazarotene (AGN 190168), a topical retinoid, improves psoriasis and alters epidermal gene expression in vivo. J Invest Dermatol 1994;30:581-90.*

6-Odom RB, James WD, Berger TG. *Tazarotene. Andrew's Diseases of the skin clinical dermatology 2000 W.B Saunders Company Ninth Edition :230.*

7-Koo JYM, Lowe NJ, Lew-Kaya DA et al. *Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis, J Am Acad Dermatol 2000; 43(5): 821-824.*

8-Chandraratna RAS. *Tazarotene-first of a new generation of reseptor - selective retinoids, Br J Dermatol 1996 ;135(49):18-25.*

9-Ellis CN, Voorhees JJ. *Etretianete therapy. J Am Acad Dermatol 1987;16:267-91.*

10-Fritsch PO. *Retinoids in psoriasis an disorders of keratinization, J Am Acad Dermatol 1992;27:8-14.*

11-Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RAS et al. *Molecular mechanism of tazarotene action in psoriasis, J Am Acad Dermatol 1997;37:18-24.*

12-Esgleyes-Ribot T, Chandraranta RAS, Levokaya D et al. *Response of psoriasis to new topical retinoid, AGN 190168. J Am Acad Dermatol 1994;30:581-590.*

13-Alan Menter MD. *Pharmacokinetics and*

- safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:31-35.
- 14-R.Marks. Therde of tazarotene in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140(34):24-28.
- 15-Falco OB, Pelwing G, Wolff HH, Burgdort WHC. *Dermatology* 2000, Berlin, second edition,
- 16-R.Marks. Early clinical development of tazarotene. *Br J Dermatol* 1996;135(49): 26-31.
- 17-Duvic M, Asans AT, Hager C, Mays S. The pathogenesis of psoriasis and mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:129-33.
- 18-Weinstein GD, Krueger GG, Lowe DJ et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis, vehicle-controlled study of safety, efficacy and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:85-92.
- 19-Gabrielsen TO, Dale I et al. Epidermal and dermal distribution of myelomonocytic antigen (IL1) shared by epithelial cells in various inflammatory skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1987;13:173-9.
- 20-Weinstein GD. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatology* 1999;135:49:32-36.
- 21-Lebwohl M, Ast E, Callen JP et al. Once daily tazarotene gel versus twice daily flucinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:705-11.
- 22-Breneman DL, Ling MR et al. Tazarotene %0,1 jel plus corticosteroid cream in the treatment of plaue psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:590-6.
- 23-Lyn Guenther MD. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:36-42.
- 24-Koo J, Martin D. Double-blind comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate crem q.d. versus mometasone fruat crem b.i.d. Poster presented 57 th annual meeting of the American Academy of Dermatology July 28-August 1 1999; New York.
- 25-Kaidbey K, Kopper SC, Sefton J, Gibson JR. A pilot study to determine the effect of tazarotene 0.1% gel on steroid-induced epidermal atrophy. Poster presented 58 th annual meeting of the American Academy of Dermatology, March 10-15,2000 San Francisco.
- 26-Tanghetti EA. Photographic tracking study of tazarotene treatment, alone in conjunction with mometasone furoate cream in cream or cal-sipotriene ointment, in mild to moderate plaque SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(3): 43-49
- psoriasis. *Am Acad Dermatol* 1999;19-24.
- 27-Lowe NJ. Optimizing therapy: tazarotene in combination with phototherapy. *B J Dermatol* 1999;140(54):8-11.
- 28-Krutman J. Combination therapy of psoriasis with 311 nm UVB phototherapy plus tazarotene. Oral presentation at the Joint meeting of the 5th European Congress on Psoriasis and the 7th International Psoriasis Symposium. September 3,1998;Milan, Italy.
- 29-Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, Akne vulgaris. *Dermatoloji* 1999; 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul: 483.
- 30-Kakita L . Tazarotene versus tretinoin or adapalene in treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000 Vol:43 Number :2, Part:3:51-54.
- 31-Hofmann B, Stege H, Ruzicka T, Lehmann P. Effect of topical tazarotene in the treatment of congenital ichthyoses. *Br J Dermatol* 1999;141:642-646.
- 32-Oster-Schmidt C. The treatment of Darier's disease with topical tazarotene. *Br J Dermatol* 1999 Sep;141(3):603-4.
- 33-Peris K, Fagnoli MC, Chimenti S. Preliminary observations on the use of topical tazarotene to treath basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1999 Dec 2;341(23):1767-8.