

Vücudun Kendi Retinoik Asitlerini Kullanmak: Dermatolojik Hastalıkların Tedavisinde Liarozol

Using the Body's Own Production of Retinoic Acids: Liarozole for the Treatment of Dermatological Diseases: Review

Selçuk ÖZYURT,^a
Kıymet Handan KELEKCİ^b

^aDermatoloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^bDermatoloji Kliniği
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 13.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 10.12.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Selçuk ÖZYURT
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ozyurtselcuk@yahoo.com

ÖZET İnsan vücudunda çok sayıda hücre vitamin A (retinol) ve karotenden endojen retinoik asitler sentezlemektedir. Retinoik asitler, normal büyümenin desteklenmesi ve epitelyal hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynamaktadırlar. Ancak retinoik asitlerin bu biyolojik etkileri yaygın ve hızlı bir şekilde metabolize edilmelerinden dolayı sınırlanmaktadır. Retinoik asit metabolizması vücutta sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu enzimler inhibe edilirse endojen retinoik asitlerin, sentetik retinoidlerde olduğu gibi tedavi edici klinik etkinlikleri ortaya çıkmaktadır. Retinoik asit metabolizmasını inhibe edici ajanlar (RAMBA) 1980'lerden beri geliştirilmeye devam edilmektedir. Bunlar arasında CYP26 inhibitörü olan liarozol, psöriyazis ve iktiyoz gibi hastalıkların tedavisi konusunda, üzerinde klinik çalışmalar yapılmış ve 2004 yılından itibaren Avrupa Komisyonu'nda ve Amerika Birleşik Devletleri'nde konjenital iktiyoz tedavisinde "orphan drug" olarak klinik kullanım onayı almış tek RAMBA'dır. Liarozol antifungal aktivitesi olmayan bir imidazol türevidir. Kendi başına retinoid etkiye sahip olmadığı halde retinoik asidin katabolizmasını inhibe ederek insan vücudunda retinoid etkisini artırıcı özellik gösterir. Bu makalede, liarozolün farmakodinamiği, farmakokinetiği, etki mekanizmaları, dozajı, yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve klinik kullanımları hakkındaki literatür bilgileri özetlenmiştir. Ayrıca geliştirilmekte olan daha seçici CYP26 inhibitörlerinden klinik çalışmaları yapılmakta olan rambazolden de bahsedilmiştir. Halen, yalnızca epitelyal hücreler üzerine etkili daha spesifik RAMBA'lar geliştirmek üzere çalışmalar devam etmektedir. Sentetik retinoidlere göre özellikle teratojenik yan etkiler konusunda belirgin avantajları bulunan liarozol, psöriyazis ve iktiyoz gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir alternatif olarak akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Liarozol; tretinoin; psöriyazis; iktiyosis

ABSTRACT Endogenous retinoids are synthesized from vitamin A (retinol) and carotene in various tissues of human body. Retinoic acids support normal growth and play an important part in the differentiation of epithelial tissues. But this biological effect of retinoic acids is limited by their rapid and extensive metabolism. Retinoic acids are metabolised by cytochrome P450 (CYP) enzymes in the body. If these enzymes are inhibited then the therapeutic clinical effects of endogenous retinoic acids like synthetic retinoids may be achieved. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBA) are being developed since 1980's. Among these a CYP26 inhibitor liarozol which was used in clinical studies for treatment of diseases like psoriasis and ichthyosis, is the only RAMBA that has been approved in 2004 by the European Commission and USA as an orphan drug for the treatment of congenital ichthyosis. Liarozole is an imidazole derivative that is devoid of antifungal activity. Although liarozole itself possesses no retinoid activity it enhances retinoic acid activity in human body by inhibiting retinoic acid catabolism. In this article pharmacodynamics, pharmacokinetics, dosage, mode of action, side effects, drug interactions and clinical usage of liarozole is reviewed. Also some information is given about a more selective CYP26 inhibitor rambazole on which clinical investigations are going on. Investigations for developing more specific RAMBA's that are only effective on epithelial cells are in progress. Liarozol which has distinct advantages over synthetic retinoids especially on the point of teratogenicity should be remembered as a useful alternative option in dermatological diseases like psoriasis and ichthyosis.

Key Words: Liarozole; tretinoin; psoriasis; ichthyosis

Vitamin A ve bunun doğal metabolitleri ile sentetik analogları retinoidler olarak isimlendirilmektedir.¹ All-trans retinoik asit (ATRA) vitamin A'nın en aktif metabolitidir. Aynı zamanda tretinoin, vitamin A asidi ya da retinoik asit (RA) olarak da isimlendirilen ATRA çok sayıda insan hücresinde doğal olarak sentezlenmekte ve bulunmaktadır.² ATRA'nın gen ekspresyonunun düzenlenmesi, hücre farklılaşması ve epitelyal hücrelerin çoğalması gibi konularda kritik önemi vardır.³ Bu özelliklerinden yola çıkılarak ATRA'nın kanser diferansiyasyon tedavisi, kanser koruyucu tedavisi ile akne, psöriyazis ve iktiyoz gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. ATRA tedavisiyle özellikle promiyelositik lösemi ve prostat tümörlerinde tam remisyon bildirilen hastalar olmuş, ancak uzun dönem tedaviler genellikle hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Bunun sebebinin ATRA'nın hızlı bir şekilde sitokrom P450 (CYP) enzimlerince metabolize ve katabolize edilmesi olduğu anlaşılmıştır.¹ ATRA, CYP enzimlerince çeşitli şekillerde metabolize edilebilir, ancak fizyolojik olarak ana metabolik yol RA'nın sikloheksenil halkasının C4 pozisyonundan hidroksilasyonudur. Bunun sonucunda inaktif 4 hidroksi ATRA oluşur ve bunu daha polar metabolitlere oksidasyon işlemi takip eder. ATRA metabolizmasından ana sorumlu olan CYP enzimlerinden ATRA-4-hidroksilaz (özellikle CYP26'lar) enzimlerinin inhibe edilerek ATRA'nın C4'ten hidroksilasyonunun engellenmesi, RA metabolizmasının yavaşlamasını ve RA'nın yüksek plazma ve doku düzeylerine ulaşmasını sağlamaktadır.⁴ Bu inhibitörler genel olarak "retinoik asit metabolizmasını bloke edici ajanlar (RAMBA)" olarak isimlendirilmektedir.¹

Özellikle son yıllarda çok sayıda yeni RAMBA'lar sentezlenmiş olmasına rağmen hâlihazırda klinik çalışmaları yapılmış ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa Komisyonu tarafından konjenital iktiyoz tedavisinde "orphan drug" statüsünde klinik kullanım onayı verilmiş tek ilaç liarozol (Liazal™)'dur.¹ ATRA-4-hidroksilaz (CYP26) inhibitörü olan liarozolün dermatolojik hastalıklardaki kullanımına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir.

FARMAKODİNAMİK PROFİL

Liarozol, antifungal aktivitesi olmayan bir imidazol türevidir. RA ana katabolik yolağında 4-hidroksilasyonu inhibe eder. Kendi başına retinoid etkiye sahip olmadığı halde RA etkisini artırıcı özelliktedir.⁵ Hayvan deneylerinde 5-40 mg/kg tek doz liarozol endojen RA plazma düzeylerini yükseltmiştir. Liarozol steroid biyosentezinde özellikle androjenlerin estrogenlere (aromataz), progesterinlerin androjenlere (17-hidroksilaz, 17-20-liyaz) ve 11 deoksikortikosteronun kortikosterona dönüşümü (11-hidroksilaz) gibi P450'ye bağlı basamakları inhibe eder.⁶ Liarozol insan testisinde pregnenolone'dan androjen sentezini inhibe ederken (ketokonazol de insan testisinde benzer etki gösterir) adrenal androjen sentezi üzerine etkisi gonadal etkisinden daha düşüktür.⁵ Sağlıklı erkek gönüllülerde tek doz 300 mg liarozol sonrası plazma testosteron düzeylerinin %86 ve estradiol düzeylerinin %40 düştüğü tespit edilmiştir. Bunu takiben 24 saatten sonra hipofiz hormonlarında artış ortaya çıkmıştır (Luteinizan Hormon %81 ve Follikül Stimülan Hormon %47). Böylece pitüiter geribildirim sayesinde 10 günlük tedaviden sonra serum testosteron düzeyleri başlangıç düzeylerine dönmüştür.⁵ Günde iki kez 75-150 mg dozlarda liarozol tedavisinin verildiği bir çalışmada kortizol, kolesterol ve testosteron düzeylerinde anormallik saptanmamıştır.⁶

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Tek doz oral 300 mg liarozol sonrası 1,53 saatte (t max) 3,67 mg/L pik plazma konsantrasyonuna (C max) ulaşılmıştır. Ortalama plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AuC) 23,9 mg/L.saat'dir. Cmax ve AuC'de yemek ve ranitidin ile birlikte alındığında küçük azalmalar tespit edilmiştir.⁷

YAN ETKİLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Yüksek doz RA ile ilişkili olanlara benzer şekilde kutanöz reaksiyonlar en sık bildirilen yan etkileridir. Dermatolojik bulgulardan kaşıntı, kuru deri ve dudaklar, kırılğan tırnaklar, deri döküntüsü liarozolün bütün klinik çalışmalarında bildirilmiştir.

Doz kısıtlayıcı toksisiteler bulantı- kusma, yorgunluk ve bacak krampları ile artmış serum lipid ve transaminaz düzeyleridir. Nadir olarak alopesi, anoreksi, ödem, iştah ve kilo kaybı, mide rahatsızlıkları bildirilmiştir.⁵

Liarozolün etki mekanizması ilaç etkileşimlerini mümkün kılacak bir yapıdadır. Her ne kadar CYP26 inhibitörü olsa da, liarozol diğer CYP'ler üzerine de etki gösterebilir. Bu sebepten aralarında astemizol, diazepam, diltiazem, fentanil, gestodene, midazolam, nifedipin, fenitoin, tamoksifen, terfenadinin de bulunduğu bazı ilaçların metabolizmasını inhibe edebilmektedir.⁸

LIARAZOLLE KLİNİK ÇALIŞMALAR

Liarozol, tedavilerinde RA'ların kullanıldığı dermatolojik hastalıklarda, özellikle de iktiyoz ve psöriyazis gibi rahatsızlıklarda diğer retinoidlere göre daha iyi tolere edilebildiğinden ve kısa yarılanma ömrü sebebiyle teratojenite açısından daha avantajlı olduğundan, tercih edilebilecek bir seçenektir. Günlük doz olarak 2x 75-150 mg oral dozlarda kullanılan liarozol diğer retinoidlerle benzer düzeylerde etkinlik göstermektedir.

Dockx ve ark., şiddetli psöriyazis vulgarisli 31 hastaya açık randomize bir çalışmada 12 hafta süre ile liarozol tedavisi uygulamışlardır. Tedaviye 2x75 mg/gün dozunda başlanıp, 3-4 hafta sonra yanıt yetersiz görülürse 2x150 mg/gün dozuna çıkılmıştır. On iki hafta sonunda ortalama psöriyazis alan şiddet indeksi (PASI) skorunda %77 azalma saptanmıştır. On altı hasta kendi istekleriyle tedaviye devam etmişler ve 9 ay içerisinde yapılan son kontrollerde ortalama PASI skorunda azalma %87 olarak tespit edilmiştir.⁴

Kuijpers ve ark.nın yaptığı çok-merkezli, randomize, çift-kör, karşılaştırmalı bir çalışmada şiddetli psöriyazis vulgarisi olan 10'ar hastaya günlük 75 mg 2x1 liarozol ya da 25 mg/gün asitretin oral yolla verilmiştir. Klinik düzelme yeterli olmayan hastalarda dozlar günlük 2x150 mg ve 50 mg'a çıkarılmıştır. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası epidermal proliferasyon ve diferansiyasyonun karşılaştırılması için deri biyopsileri alınmıştır. Yirmi dört hafta sonunda ortalama PASI skorları asitretin grubunda

20'den 7,4'e, liarozol grubunda 15,2'den 8,6'ya gerilemiştir. Ayrıca 12 haftalık tedavi sonrasında her iki grupta da inflamatuvar belirteçlerde (elastaz pozitif hücreler), proliferasyon belirteçlerinde (Ki-67 pozitif nükleuslar), normal diferansiyasyon (transglutamaz) ve bozulmuş diferansiyasyon (sitokeratin 16, deri kaynaklı antilökoproteinaz) belirteçlerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Mekanizmaları farklı olmakla birlikte klinik etki ve hücre biyolojik değişiklikleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı ortaya koyulmuştur.⁹

Berth Jones ve ark.nın yaptığı çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü doz belirleme çalışmasında, 139 hasta gruplara ayrılarak en düşük etkili oral liarozol dozu bulunmaya çalışılmıştır. Hastalara iki doz halinde plasebo ile 50 mg/gün, 75 mg/gün, 150 mg/gün dozlarında liarozol verilmiş, 12 hafta sonunda yalnızca 150 mg/gün dozunda liarozol alan hastalarda PASI değerlerinin 15,9'dan 8,8'e düştüğü görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı klinik düzelme saptanmıştır.⁸

Palmoplanter püstüleri psöriyazis (PPP)'te yapılan çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada Bhushan ve ark., 15 hastaya 2x75 mg/gün dozunda 12 hafta boyunca liarozol tedavisi vermişler ve PPP alan şiddet indeksi (PPPASI)'nde ve yeni püstül çıkışında belirgin bir azalma saptanmışlardır (liarozol grubunda PPPASI 17,0'dan 3,0'a, plasebo grubunda 20,0'dan 12,1'e).¹⁰

Hereditör iktiyoz tedavisinde liarozol kullanımına yönelik bir çalışmada Lucker ve ark., 12 iktiyozlu hastaya günlük 2x150 mg dozlarında 12 hafta boyunca tedavi vermişler, tedavi öncesi ve sonrasında deri lezyonlarının yaygınlığı, deride kabuklanma, eritem, bül ve hiperpigmentasyonu klinik olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar ve hastaların hepsi tedavi ile bütün parametrelerde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların yarısında ilacın kesilmesinden sonra 8 hafta içerisinde deri lezyonları tedavi öncesi düzeylere gerilemiştir. Geri kalan yarısında ise 4 hafta içerisinde tekrar tedaviye başlanmıştır.⁶

Verfaille ve ark., hereditör iktiyozlu hastalarda asitretin ve liarozol etkinliğini karşılaştırmak için yaptıkları çok-merkezli, çift-kör, randomize, kar-

şılaştırmalı çalışmada 15 hastaya 2x 75 mg/gün liarozol ve 16 hastaya 35 mg/gün asitretin tedavileri vermişler ve sonuçları 12 haftanın sonunda klinik olarak değerlendirmişlerdir. Liarozol grubunda 15 hastanın 10'u ve asitretin grubunda 16 hastanın 13'ü çalışmacılar tarafından belirgin düzelme olarak değerlendirilmişlerdir. İki grup hastada da retinoik asit ile ilişkili yan etkiler hafif ya da orta düzeyde gerçekleşmiş ancak liarozol grubunda daha az rastlanmıştır. Sonuç olarak, günlük 150 mg dozlarda liarozolün, iktiyoz tedavisinde asitretin kadar etkili olduğu bulunmuş ve ayrıca hastalar tarafından biraz daha iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir.¹¹

Lucker ve ark., oral liarozolün iktiyoz tedavisinde etkili olduğunun anlaşılmasından sonra, daha da düşük yan etkileri olan bir tedavi hedefleyerek topikal liarozol formülasyonu geliştirmişlerdir. Herediter iktiyozlu 12 yetişkin hastada plasebo kontrollü, sağ-sol karşılaştırmalı olarak yaptıkları çalışmada %5'lik liarozol kremin plaseboya göre iktiyozun deri bulgularını azaltmada anlamlı şekilde etkili olduğunu göstermişlerdir.¹²

■ DİĞER RAMBA'LARLA KLİNİK ÇALIŞMALAR

Dermatolojik tedavilerde başarıyla kullanılmış olan liarozolün steroidogenez yolağındaki diğer P450'ler üzerinde de bazı özgül olmayan etkileri yüzünden daha selektif bir CYP26 inhibitörü olan rambazol geliştirilmiştir.¹³ İkinci kuşak bir RAMBA olan rambazol (Chemical Abstracts Service "CAS" numarası: R115866) nispeten yeni sentezlenmiş bir triazol türevidir. CYP26'nın oldukça güçlü ve yüksek seçicilikte inhibitörüdür. Hidroksilazlar için liarozolden daha özgül bir inhibitördür.¹⁴ Sekiz hafta süren bir faz IIa çalışmasında günlük 1 mg rambazolün klinik ve histokimyasal parametreler (epidermal proliferasyon, keratinizasyon ve inflamasyon) üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Bir başka açık, tek kollu çalışmada 14 psöriyazis hastasında 8 haftalık 1 mg/gün rambazol tedavisi sonrasında hastaların %26'sında PASI değerlerinin %50 azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Onuncu hafta sonunda bu oran %47'ye çıkmıştır. İlaç genel olarak iyi tolere edilmiştir.¹⁵ RAMBA'ların RA'nın endojen düzeylerini yükseltme özelli-

ğinden yola çıkılarak rambazol şiddetli akne tedavisinde kullanılmıştır. Bu deneysel çalışmada 17 hastaya, 12 hafta süreyle 1 mg/gün dozunda rambazol verilmiş ve tedavi sonrasında inflamatuvar akne lezyonu sayısında %77,4, inflamatuvar olmayan lezyonlarda %58,3 azalma saptanmıştır.¹⁶

Çok sayıda ilaç CYP'leri inhibe etmektedir. Bu CYP'lerden de pek çoğu RA metabolizmasına spesifik değildir. Bir çalışmada farklı yapılarla 41 adet P450 inhibitörünün ATRA metabolizmasında inhibitör etkileri araştırılmış ve bunlardan 6 bileşiğin RA metabolizmasını %50'den fazla inhibe ettiği bulunmuştur. Bunlar N-benzil-2-fenil etanamin (%85), itrakonazol (%68,7), klorpromazin (%85), 5-kloro-1,3 benzoksazol-2-amine (%86), proadifen (%86) ve furozalidondur (%54). Standart güçlü inhibitörler olduğu bilinen ketokonazol ve liarozol de bu çalışmada test edilmiş ve inhibisyon değerlerinin sırasıyla %87,5 ve %89 olduğu bulunmuştur.¹⁷

1998 yılında Mihara ve ark., PPP'li 7 hastaya 100 mg/gün dozunda oral itrakonazol tedavisi vermişlerdir. İki hafta sonra bütün hastalarda yeni püstül çıkışının durduğu ve tedavinin devamında bütün hastalarda püstüllerin tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir. Ancak tedavi kesildikten sonra tüm hastalarda lezyonların tekrarladığı rapor edilmiştir.¹⁸ 2009'da yapılan bir çalışmada ise 6 PPP'li hastaya bir ay 100 mg/gün, sonra bir ay günün başında 100 mg/gün itrakonazol tedavisi verilmiş, püstüllerde tam düzelme saptanmıştır. Ancak tedavinin kesilmesinden bir ay sonra tüm hastalarda nüks tespit edilmiştir.¹⁹ Her iki çalışmada da tedaviler hakkında yorum yapılırken itrakonazolün nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği, interlökin-8 ve proinflamatuvar metabolit (özellikle 5- lipoksijenaz) sentezini baskıladığı ve bu şekilde antiinflamatuvar etki göstererek PPP tedavisinde etkili olduğu şeklinde spekülasyonlar yapılmıştır. Ancak itrakonazolün P450 inhibitörü olduğu ve RA etkisi oluşturabildiği konusuna değinilmemiştir.

Benzer şekilde 1982 tarihli ketokonazolün ilk kullanıma girdiği yıllarda yapılmış bir çalışmada, saçlı deri psöriyazisi olan 4 hastaya oral 200 mg/gün dozunda verilen ketokonazolün psöriyatik lezyonlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir. O dönemde,

mikrobiyal ürünlerin psöriyazisi tetiklediği ve saçlı deride bulunan *Pityrosporum ovale*'nin alternatif kompleman yolağını aktive ederek psöriyazisi gelişiminde rol oynadığı düşünülmüş, ketokonazolle *P. ovale* temizlendiği için de psöriyazisin düzeldiği öne sürülmüştür.²⁰ Bugün ketokonazolün spesifik olmamakla birlikte güçlü bir CYP inhibitörü olduğu ve RAMBA olması sebebiyle ATRA etkisini artırabildiği bilinmektedir.

SONUÇ

Retinoidlerin dermatolojide kullanımı vitamin A'nın deri hastalıkları tedavisinde kullanılmasıyla başlar. Yüksek doz vitamin A'nın şiddetli yan etkileri sebebiyle 1970'lerin ortalarından itibaren sentetik retinoidler geliştirilmiştir. Yıllar içerisindeki gelişmeler retinoidlerin yan etkilerinin daha da azalmasını ve kullanım rahatlığının yükselmesini getirmiştir, ancak özellikle teratojenite gibi bazı yan etkiler hâlâ ilacın kullanımını kısıtlayabilecek düzeydedir.

RAMBA'ların ilaç olarak kullanılmasındaki çıkış noktası, retinoid olmayan bir ilaç kullanarak vücudun kendi retinoik asitlerinin yıkımını durdurulması ve böylece endojen hücre içi RA düzeylerinin yükselmesini sağlanmasıdır.¹⁵ Son yıllarda geliştirilen spesifik RAMBA'lar hedefli bir şekilde, örneğin; sadece CYP26 enziminin bulunduğu hücre sistemlerinde ATRA düzeyini seçici olarak yükseltebilmektedir. Böylece oral sentetik retinoidlerin tersine RA düzeyleri sistemik ve

hücre dışı olarak yükseleceğine gereken dokularda endojen, lokalize, hücre içi RA yükselmesi sağlanabilmektedir.^{14,16} Bu hedefli, seçici RA artışı oral retinoidlerle karşılaştırıldığında daha iyi bir güvenlik profili ortaya çıkarmaktadır.¹⁶

Retinoid tedavisi söz konusu olduğunda en önemli kısıtlayıcılardan biri teratojenite sorunudur. Etreinat ya da asitretin gibi ekzojen sentetik retinoidler kullanıldığında teratojenite riski ilacı bıraktıktan sonra 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Liarazolün yarılama ömrünün kısa olması (yaklaşık 8 saat), tedavi kesildiğinde hızlı bir şekilde retinoid metabolizmasının normale dönmesini sağlar. Ayrıca hayvan deneylerinde liarazolün teratojenite etkisinin diğer sentetik retinoidlerin aksine doza bağımlı olduğunu gösterilmiştir. Pek yakında, ilacın overlerden estrojen sentezini inhibe edebildiği konusundaki endişeleri ortadan kaldıracak çalışmalar ilerledikçe liarazolün premenapozal kadınlarda kullanımı güvenli kabul edilebilecektir.⁸ Klinik çalışmalardan çıkan sonuçlar liarazolün asitretine göre daha iyi tolere edilebildiğini göstermiştir. Daha spesifik RAMBA'lar geliştirebilmek için çalışmalar devam etmektedir.

Diğer ikinci seçenek sistemik tedavilerle karşılaştırıldığında güvenlik açısından retinoidlerle benzer avantajları sağlayan ve diğer sentetik retinoidlere olan üstünlükleri gösterilmiş olan liarazol, psöriyazisi ve iktiyoz gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir alternatif olarak akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Njar VC, Gediya L, Purushottamachar P, Chopra P, Vasaitis TS, Khandelwal A, et al. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. *Bioorg Med Chem* 2006; 14(13):4323-40.
2. Mulvihill MJ, Kan JL, Cooke A, Bhagwat S, Beck P, Bittner M, et al. 3-[6-(2-Dimethylamino-1-imidazol-1-yl-butyl)-naphthalen-2-yloxy]-2,2-dimethyl-propionic acid as a highly potent and selective retinoic acid metabolic blocking agent. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16(10): 2729-33.
3. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J* 1996;10(9): 940-54.
4. Dockx P, Decree J, Degreef H. Inhibition of the metabolism of endogenous retinoic acid as treatment for severe psoriasis: an open study with oral liarazole. *Br J Dermatol* 1995; 133(3):426-32.
5. Bryson HM, Wagstaff AJ. Liarazole. *Drugs Aging* 1996;9(6):478-84; discussion 485.
6. Lucker GP, Heremans AM, Boegheim PJ, van de Kerkhof PC, Steijlen PM. Oral treatment of ichthyosis by the cytochrome P-450 inhibitor liarazole. *Br J Dermatol* 1997;136(1):71-5.
7. Liarazole. Liarazole fumarate, Liazal, R 75251, R 85246. *Drugs R D* 1999;2(6):427-30.
8. Berth-Jones J, Todd G, Hutchinson PE, Thestrup-Pedersen K, Vanhoutte FP. Treatment of psoriasis with oral liarazole: a dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2000;143(6): 1170-6.
9. Kuijpers AL, Van Pelt JP, Bergers M, Boegheim PJ, Den Bakker JE, Siegenthaler G, et al. The effects of oral liarazole on epidermal proliferation and differentiation in severe plaque psoriasis are comparable with those of acitretin *Br J Dermatol* 1998;139(3): 380-9.
10. Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral liarazole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2001;145(4):546-53.

11. Verfaillie CJ, Vanhoutte FP, Blanchet-Bardon C, van Steensel MA, Steijlen PM. Oral liarazole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol* 2007;156(5):965-73.
12. Lucker GP, Verfaillie CJ, Heremans AM, Vanhoutte FP, Boegheim JP, Steijlen PP. Topical liarazole in ichthyosis: a double-blind, left-right comparative study followed by a long-term open maintenance study. *Br J Dermatol* 2005;152(3):566-9.
13. Kirby AJ, Lelain R, Mason P, Maharlouie F, Nicholls PJ, Smith HJ, et al. Some 3-(4-aminophenyl)pyrrolidine-2,5-diones as all-trans-retinoic acid metabolising enzyme inhibitors (RAMBAs). *J Enzyme Inhib Med Chem* 2002; 17(5):321-7.
14. Bovenschen HJ, Otero ME, Langewouters AM, van Vlijmen-Willems IM, van Rens DW, Seyger MM, et al. Oral retinoic acid metabolism blocking agent Rambazole for plaque psoriasis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2007;156(2):263-70.
15. Verfaillie CJ, Thissen CA, Bovenschen HJ, Mertens J, Steijlen PM, van de Kerkhof PC. Oral R115866 in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(8):1038-46.
16. Verfaillie CJ, Coel M, Boersma IH, Mertens J, Borgers M, Roseeuw D. Oral R115866 in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris: an exploratory study *Br J Dermatol* 2007;157(1):122-6.
17. Ahmad M. Study on cytochrome p-450 dependent retinoic Acid metabolism and its inhibitors as potential agents for cancer therapy. *Sci Pharm* 2011;79(4):921-35.
18. Mihara M, Hagari Y, Morimura T, Nakayama H, Isihara M, Aki T, et al. Itraconazole as a new treatment for pustulosis palmaris et plantaris. *Arch Dermatol* 1998;134(5):639-40.
19. Vlckova-Laskoska MT, Caca-Biljanovska NG, Laskoski DS, Kamberova SJ. Palmoplantar pustulosis treated with itraconazole: a single, active-arm pilot study. *Dermatol Ther* 2009; 22(1):85-9.
20. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol* 1982;118(6):370-1.