

Dermatolojide N-Asetilsistein Kullanım Alanları: Geleneksel Derleme

N-Acetylcysteine Uses in Dermatology Traditional Compilation: Traditional Review

 Göknur KALKAN^a

^aAnkara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

ÖZET Mukolitik ve nefroprotektif bir ajan olan N-asetilsistein, yaygın olarak asetaminofen toksisitesinde antidot olarak kullanılır. Bir sistein donörü olarak hareket ederek, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri oluşturur. Nörotransmitter düzeylerinde de değişikliğe yol açar. Fibroblastların ve keratinositlerin çoğalmasını engeller, vazodilatasyona neden olur. Bu özellikleriyle nöroloji, psikiyatri, nefroloji, maligniteler, çeşitli vasküler bozukluklar ve akciğer hastalıklarına kadar çok çeşitli tıbbi alanlarda potansiyel kullanım alanı bulmuştur. Dermatoloji alanındaki kullanımları, sistemik ve topikal formda olmak üzere küçük çaplı çalışmalar ve olgu sunumları, vaka serileri şeklinde literatürde bildirilmiştir. Burada sırasıyla ilaç reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz ve ilaç hipersensitivite sendromu); trikotillomani, trikoteiromani, onikotillomani gibi deri yolma bozukluklarını içeren psikodermatozlar; iktiyozlar, kontakt dermatit ve atopik dermatit gibi epidermal bariyer/keratinizasyon bozuklukları olan hastalıklar; ksero-derma pigmentozum, melazma, psödo porfiri gibi fotodermatozlar; sistemik skleroz ve lupus eritematosus gibi konnektif doku hastalıkları; yara iyileşmesi ve büllöz morfea; polikistik over sendromu, hiperandrogenizm, akne ve alopesideki kullanım alanlarına değinilecektir. Her ne kadar ilacın temini kolay ve güvenlik profili iyi olsa da daha geniş çapta kullanım için kanıt düzeyinin daha yüksek olması gerekli görülmektedir. Bu derlemede, N-asetilsisteinin dermatoloji alanındaki mevcut çeşitli kullanım alanları ve etki mekanizmaları gözden geçirilerek, günlük dermatoloji pratiğinde göz ardı edilen potansiyel kullanım alanlarına dikkat çekilmesi hedeflenmiştir. Dermatolojik hastalıklar için güvenli ve umut veren bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT N-acetylcysteine, a mucolytic and nephroprotective agent, is frequently used as an antidote to acetaminophen toxicity. Acting as a cysteine donor, it has antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative effects. It also causes changes in neurotransmitter levels. It prevents the proliferation of fibroblasts and keratinocytes, generates vasodilation. With these properties, it has found potential use in a wide variety of medical fields, from neurology, psychiatry, nephrology, malignancies, various vascular disorders to lung diseases. Their use in dermatology has been reported in the literature in the form of small-scale studies, case reports, case series, in systemic and topical forms. Here, respectively; the usage areas in drug reactions (toxic epidermal necrolysis and drug hypersensitivity syndrome); psychodermatoses including skin picking disorders such as trichotillomania, trichotillomania, onychotillomania; diseases with epidermal barrier/keratinization disorders such as ichthyoses, contact dermatitis and atopic dermatitis; photodermatoses such as xeroderma pigmentosum, melasma, pseudoporphyria; connective tissue diseases such as systemic sclerosis and lupus erythematosus; wound healing and bullous morphea; polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, acne and alopecia will be mentioned. Although the drug is easy to obtain and has a good safety profile, a higher level of evidence is required for wider use. In this review, the current usage areas and mechanisms of action of N-acetylcysteine in dermatology are reviewed and it is aimed to draw attention to the potential usage areas that are overlooked in daily dermatology practice. It is considered to be a safe and promising option for dermatological diseases.

Anahtar Kelimeler: N-asetilsistein; antioksidan; antiinflamatuvar; nörotransmitter

Keywords: N-acetylcysteine; antioxidant; anti-inflammatory; neurotransmitter

Mukolitik ve nefroprotektif bir ajan olan N-asetilsistein [N-acetylcysteine (NAC)], genellikle asetaminofen toksisitesinde antidot olarak kullanılır. Bir tiol bileşiği, endojen amino asit L-sisteinin N-asetil türevidir. Dolayısıyla sistein donörü olarak

işlev görür. Antioksidan olarak hareket eder. Antiinflamatuvar etkileri vardır. Nörotransmitter seviyelerinde değişikliğe yol açar. Fibroblastların ve keratinositlerin çoğalmasını engeller, vazodilatasyona neden olur.^{1,2}

Correspondence: Göknur KALKAN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Ankara, Türkiye

E-mail: goknurkalkan@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 09 Nov 2022

Received in revised form: 27 May 2022

Accepted: 04 Jun 2022

Available online: 13 Jun 2022

2146-9016 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

NAC FARMAKOKİNETİĞİ

NAC; oral, intravenöz (IV), topikal veya inhalasyon yoluyla verilebilir. Olağan oral doz 200-800 mg/gün ile 1.200-2.400 mg/gün arasında değişir. Tam terapötik dozajlar, literatürde kesin olarak belirlenmemiştir, optimal dozu belirlemek için dozaj çalışmalarına ihtiyaç vardır. Karaciğerde ilk geçişte deasetillenenek sistein açığa çıkar ve vücutta sistein amino asidinin normal metabolik seyrine katılır. Karaciğerde ve kanda sistein artışı, glutatyon artışına da neden olur. Plazma yarılanma ömrü 6 saat olup, sülfat ve taurin olarak idrar ve karaciğer yolu ile vücuttan atılır.^{3,4}

ETKİ MEKANİZMASI

Esas olarak antioksidan etki gösterir. Bir sistein donörü olarak, NAC glutatyon seviyelerinin tekrar yükselmesini sağlayarak, antioksidan etkiyle hücrelerde redoks dengesini sürdürmede etkilidir. Glutatyon öncüsü olarak hareket etmenin yanı sıra NAC'nin reaktif oksijen türlerini direkt yolla temizlediği de gösterilmiştir.^{5,6} İnterlökin (IL)-6, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltarak ve nükleer faktör-kappa B'nin aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturur.⁷ Glutamaterjik sistem üzerinden nörotransmitterlerin modülasyonunu sağlar. Sistein, sistin-glutamat antiporter aracılığıyla nöronlar arasında taşınan sistini oluşturmak için dimerize olur ve inhibitör glutamat seviyelerini artırır. Nöronlarda dopamin seviyelerini değiştirdiği gösterilmiştir.^{8,9} Antiproliferatif etkilerini hücre döngüsünün G1 fazını reversible olarak durdurarak, fibroblast hücreleri üzerinde inhibitör bir etki oluşturur. Fibrozisi önlemek ve düzeltmek için potansiyel bir ilaçtır.¹⁰ Bunların dışında nitrik oksit (NO) üretimini kolaylaştırarak vazodilatasyonda önemli bir rol oynamaktadır.¹ Ayrıca nötrofil aktivasyonunda ve mikroorganizmalara bağlanmada rol oynar.¹¹

NAC GENEL KULLANIM ALANLARI

Nörolojiden psikiyatriye, nefrolojiden akciğer hastalıklarına kadar çok çeşitli tıbbi alanlarda potansiyel kullanım alanı bulmuştur. Kronik obstrüktif akciğer

hastalığı, kontrast kaynaklı nefropati, Alzheimer hastalığı, insan bağışıklık yetersizliği virüsü, maligniteler ve çeşitli vasküler bozukluklarda kullanılmaktadır. Bu etkiler esas olarak büyük ölçüde antioksidan/serbest radikal temizleme özelliğine dayanmaktadır.^{1,3,7}

NAC'İN ÇEŞİTLİ DERMATOLOJİK HASTALIKLARDAKİ ETKİ MEKANİZMASI

Dermatolojide kullanımları her ne kadar küçük ölçekli çalışmalar ve olgu sunumları şeklinde olsa da dermatolojik hastalıklar için güvenli ve umut vadeden bir seçenek sunar. Burada, dermatolojideki kullanım alanlarına sırasıyla değinilecektir.

1. İLAÇ REAKSİYONLARI

Toksik epidermal nekroliz (TEN) tedavisi için NAC kullanımına dair faydalı etkiler, birkaç vaka raporunda bildirilmiştir. Redondo ve ark., ilk olarak bir TEN hastasını, S-adenozil metiyonin ve pentoksifilin ile birlikte NAC vererek tedavi etmişlerdir.¹² Daha sonra Vélez ve ark. tarafından yapılan vaka sunumlarında, 300 mg/kg/gün IV tedavisiyle erüpsiyon stabilizasyonun sağlandığı, soyulmuş alanların epitelizasyonun 7 günde tamamlandığı gözlenmiştir.¹³ Sefazolinin tetiklediği bir başka TEN vakasında; 3 günlük intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisine yanıtızsızlık sonrası; 8 saatte bir 600 mg IV NAC tedavisi ile 2 gün sonra deri ve mukozal lezyonlarında iyileşme gözlenirken, 16. günde tam bir epitelizasyon sağlanmıştır.¹⁴ NAC, TEN'deki olumlu etkilerinin, glutatyon üretimi için gerekli hücre içi sistein seviyelerini takviye etmesi, TNF- α ve IL-1 üretimini inhibe etmesi ve deri hedefli reseptör kutanöz lenfosit ile ilişkili antijenin bloke edilmesi yoluyla olabileceği ileri sürülmektedir.¹²⁻¹⁵

NAC'nin, eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu [drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)] sendromunda şüpheli ilacın ürettiği reaktif oksijen türlerini detoksifiye ederek etki ettiği düşünülmektedir. Bu ilacın tek başına kullanımı ile ilgili vaka raporları çelişkili sonuçlar içerir; fakat steroid veya IVIG ile birlikte kullanıldığında umut verici bir seçenek olarak sunulmuştur. Erken verildiğinde daha etkili bulunmuştur.¹⁶⁻¹⁸ Lite-

ratürde toplam 4 vaka bildirilmiştir (kanıt düzeyi 4). DRESS sendromu için NAC kullanımını desteklemek veya buna karşı çıkmak için şu anda yetersiz randomize kontrollü veri bulunmaktadır.

2. PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARLA İLİŞKİLİ DERMATOZLAR

Psikodermatozlardaki tedavi edici yönünün, NAC'nin antioksidan ve glutamat düzenleyici etkileri nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Dürtü kontrolünü etkileyen nükleus akkumbenste glutamat seviyelerinin azalmasına ve glutamat salınımının inhibisyonuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Trikotillomani ve deri yolma bozukluğu, sırasıyla saç/kıl ve derinin yineleyici ve kompulsif bir şekilde yolunmasıyla karakterize psikiyatrik hastalıklardır.

Trikotillomani ve Trikoteiromani

Elli hastadan oluşan bir çalışmada, 12 hafta boyunca 1.200-2.400 mg/gün NAC kullanımı ile saç çekme şiddetinde plaseboya kıyasla anlamlı azalmalar görülmüştür.¹⁹ Bir başka vaka sunumunda; frontal bölgede farklı uzunlukta saçların bulunduğu yamalı alopesisi mevcut olan bir hastaya, NAC 1.200 mg/gün dozda 2 aylık tedavi sonrası, frontal bölgede yeniden tam bir saç çıkışı gözlenmiş ve 6 aylık takip süresince etki devam etmiştir.²⁰ Küçük vaka serilerinde de yararlı olduğu bildirilmektedir.²¹ Bunlara zıt olarak, 39 çocuk üzerinde yapılan çift kör bir çalışmada ise trikotillomanide NAC'nin herhangi bir faydası gösterilmemiştir.²² Benzer şekilde, saçlı derinin liken simpleks kronikusu trikoteiromani olarak bilinen tabloda da tedavi seçenekleri sınırlı düzeydedir. Trikoteiromanisi olan bir hastada, oral NAC 1.200 mg/gün dozda kullanımı iyi tolere edilmiş ve 16 haftada etkilenen tüm alanlarda tam saç gelişimi gözlenmiştir.²³

Deri Yolma Bozukluğu

On iki hafta boyunca, 35 adet Prader-Willi sendromlu hastada, deri yolma bozukluğu tedavisinde 450-1.200 mg/gün NAC tedavisi kullanılmış; hastaların tümünde deri yolma/koparma davranışlarında düzelme bildirilmiştir.²⁴ Yine 66 adet deri yolma bozukluğu olan hastada NAC'nin (1.200-3.000 mg/gün, 12 hafta boyunca) deri yolma/koparma isteğini azalttığı belir-

tilmiştir. Tırnak tik bozuklukları, tırnak koparma veya onikotillomani ve onikofajiyi içerir. Hastaların %47'sinde tırnak koparma alışkanlığında çok belirgin düzelme görüldüğü vurgulanmıştır.²⁵ Subakut prurigolu 3 hastada da 1.200 mg oral NAC kullanımı, değişen seviyelerde düzelme sağlamıştır.²⁶ Çocuklarda ve ergenlerde 200-800 mg/gün oral NAC kullanılan çift kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, 1 ay tedaviden sonra NAC alan gruptaki tırnak uzunluğunun, plasebo grubunun tırnak uzunluğuna göre önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.²⁷ Berk ve ark.nın yaptığı çalışmada, günde 2 kez 1.000 mg kullanımının, tırnak koparma davranışını birkaç ayda düzelttiği gösterilmiştir.²⁸

3. EPİDERMAL BARIYER BOZUKLUĞU OLAN HASTALIKLAR

NAC'nin iktiyozlardaki olumlu etkisinin; anti-proliferatif etki ile hiperkeratozu azaltması ve deri bariyer fonksiyonunu iyileştirmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Topikal NAC kullanımı ile lamellar iktiyozda çeşitli vaka serilerinde ve olgu sunumlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Eklabium ve ektropiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Genel kullanım günde 2 kez, %4-5 üre emülsiyon içinde %10 NAC topikal jel şeklindedir. Araştırmacılar, topikal NAC'nin, çocuklarda lamellar iktiyoz ve ayrıca cerrahi bir işlemden sonra ektropiyonun önlenmesi için faydalı olabileceği görüşünü ileri sürmektedirler.²⁹⁻³²

NAC'nin, atopik dermatitteki yararlı etkisinin; deri bariyer oluşumu için gerekli hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artırması ve anti-oksidan etkisi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Böylece, artan hücre adezyon molekülleri cilt bariyerini tamir edebilir, topikal NAC uygulaması transepidermal su kaybını azaltıp, deri hidrasyonunu artırır.³³ Nakai ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 4 hafta boyunca günde 2 kez, topikal %20 NAC'nin, sağlıklı bireylerin yanı sıra atopik dermatit hastalarının çoğunda deri hidrasyonunu iyileştirdiği ve transepidermal su kaybını azalttığı gösterilmiştir.³⁴ NAC'nin, nükleer faktör- κ B'yi (NF- κ B) azaltarak, TNF- α 'yı inhibe etme yeteneği sayesinde, iritan kontakt dermatit ve kontakt hipersensitivite reaksiyonlarında koruyucu olduğu bilinmektedir.^{35,36}

4. FOTODERMATOZLAR

NAC krem; derideki matriks metalloproteinazları (MMP) azaltarak, fotoyaşlanmaya karşı koruma sağlamaktadır. Fotoyaşlanmaya yol açan ultraviyole (UV) sinyal kaskadının kesilmesinde etkili bulunmuştur. UV hasarı sonrası iyileşmeye katkısının olduğu düşünülmektedir.³⁷

Fotoprotektif Etkiler

Cotter ve ark. ile Goodson ve ark.nın yaptığı çalışmalar sonucunda; NAC'nin farelerde melanositleri, UV ile indüklenen oksidatif hasara karşı koruduğu ve UV ile indüklenen melanositik tümörlerin oluşmasını geciktirdiği gösterilmiştir.^{38,39} Hayvan çalışmaları ile NAC'nin nevüslerde, UV ile tetiklenen pro-onkojenik oksidatif stresi düzenlemek için akut güneş maruziyetinden önce profilaktik/kemoprevantif bir ajan olarak hastalarda güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. NAC'nin ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini azalttığı, epidermisin antioksidan kapasitesini belirgin ölçüde artırdığı için malign melanomun önlenmesine ve riskinin azaltılmasına katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca displastik nevüslerde, agresif melanoma dönüşümü öngören *Nodal* gen ekspresyonunda azalma yaptığı belirtilmektedir.^{40,41}

Kseroderma Pigmentozum

Kunisada ve ark., kseroderma pigmentozu [xeroderma pigmentosum (XP)] tedavi etmek için NAC'nin faydalı olduğunu destekleyen kanıtlar sunmuşlardır. Oral NAC, UV ile tetiklenen reaktif oksijen türlerinin seviyelerinde azalma ve tümör büyüklüğünde belirgin küçülme sağlamıştır.⁴² C-Jun N-terminal kinaz, p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz, redoks duyarlı aktive edici protein 1, NF-kB transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu engellediği gösterilmiştir. NAC'nin DNA tamir faaliyetlerini düzenlediği, oksidatif DNA hasarını ve DNA delesyonlarının sıklığını azalttığı ve genetik instabilitiyi engellediği ileri sürülmüştür.⁴³

Demirel ve ark., NAC'nin radyasyona bağlı dermatite karşı potansiyel radyoprotektif özellikte faydalı etkilerini bildirmişlerdir. NAC'nin kemoprotektif etkileri olduğu da gösterilmiştir.⁴⁴ Topikal NAC uy-

gulamasının radyoterapiye karşı olan deri reaksiyonunu azalttığı bildirilmiştir.⁴⁵

Melazma ve Psödoporfiri

NAC'nin, hidrokinon ile kombinasyonunun kadın hastalarda melazmayı azalttığı gösterilmiştir.⁴⁶ NAC'nin, feomelanin sentezini uyaran glutasyonu artırarak ve tirozinaz enzimini inhibe ederek melazmada faydalı olabileceği düşünülmektedir.⁴⁷

Psödoporfiri ve porfiri kutanea tarda vakalarında, güneşe maruziyet ve devam eden inflamasyon, deride glutasyonun azalmasına yol açar. NAC, derideki inflamatuvar süreci önleyerek glutasyon sentezini artırabilir. NNAC'nin, psödoporfiri oluşum mekanizmasındaki oksidatif stresi azalttığı ve anjiyopati ve hipoksiyi hafiflettiği düşünülmektedir. Bu ilacın hemodiyalizle ilişkili psödoporfide etkinliği ile ilgili birkaç vaka bildirimleri mevcuttur.^{48,49} Oral NAC 600 mg/gün kullanımına iyi yanıt veren diyalize sekonder psödoporfiri vakasında, 20 günlük kullanımından sonra tüm lezyonların kaybolduğu tespit edilmiştir. Son vaka raporları, hemodiyalizde olmayan renal yetmezlikli psödoporfiri hastalarında da NAC'nin yararını ortaya koymuştur.^{50,51}

5. KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI

Serbest radikal hasarını en aza indirerek iskemik üllerlerde iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Serbest radikallerdeki düşüş, NO üretiminde artışa yol açar, vazodilatasyona ve semptomların giderilmesine neden olur. Mikrovasküler yapıdaki vazodilatör rolü ve fibroblast proliferasyonunun inhibisyonu etkisine aracılık eder. Sistemik sklerozlu hastaların, hem kısa hem de uzun süreli tedavisinde faydalı olabileceği gibi şiddetli komorbid bulgu olan dijital ülser ve raynaud fenomeni ataklarında azalma sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir.⁵²⁻⁵⁴

NAC'nin, T lenfositlerdeki Rapamisin yolunun memeli hedefini bloke ederek, lupus eritematozusun tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmektedir.⁵⁵ Oral NAC, 36 hastadan oluşan bir çalışmada, yorgunluk ve sistemik lupus eritematozusun (SLE) hastalık aktivite indeksinde iyileşme sağlamıştır.⁵⁵ NAC, SLE'nin indüklediği nefrit ve dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu gibi nöropsikiyatrik durumlarda da etkili bulunmuştur.^{56,57}

6. YARA İYİLEŞMESİ VE BÜLLÖZ MORFEA

NAC'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri, antioksidan olarak etkisinin olması, NO sisteminin desteklenmesi, MMP'nin göçü ve kollajen ekspresyonu ile ilişkilidir. Çoğunlukla hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, NAC'nin yanıklar, insizyonel ve radyoterapi sonrası oluşan yaralar ve basınç ülserlerinde de etkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁸⁻⁶¹

Büllöz Morfea

Bül oluşumunda, reaktif oksijen türlerinin üretimi kilit bir rol oynamaktadır. Büllöz morfeanın neden olduğu ülserlerin, NAC ve topikal yara bakımı ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Günlük topikal yara bakımı ile her 14 günde bir yapılan 15 mg/kg/saat NAC infüzyonu sonrası, 16 hafta sonunda ülserde belginin düzelmeye; erozyonlar, hemorajik vezikül, erode büller ve plaklarda önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir.⁶²

7. POLİKİSTİK OVER SENDROMU, HİPERANDROJENİZM VE AKNE

NAC'nin, insülin sekresyonunu azaltarak ve dengesiz hormonal profilini düzelterek polikistik over sendromunda ve hiperandrojenizimli hastalarda fayda sağladığı öne sürülmektedir.^{63,64}

Aknede olumlu etkilerinin; lökotrien, prostaglandinler, lipid peroksidasyonu ve *Pityrosporum ovale* ve *Propionibacterium acnes*'in inhibisyonu, sebum üretiminde ve reaktif oksijen türlerinde azalma sağlayarak olduğu düşünülmektedir. Oral 1.200 mg/gün NAC kullanımıyla inflamatuvar lezyon sayısının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.⁶⁵ Montes ve ark.nın 99 akne hastasında yaptığı bir çalışmada, %5 NAC topikal jel kullanılmasıyla komedon sayılarında belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir.⁶⁶

Biyofilm Oluşumu Üzerine Etkisi

Araştırmalar, NAC'nin, gram-pozitif ve gram-negatif bakteri biyofilmlerine karşı potansiyel antimikrobiyal etkilerini göstermiştir. NAC'nin, biyofilm ile ilişkili enfeksiyonlar için etkili bir antibiyotik dışı alternatif olabileceğini öne sürmüşlerdir. Eroshenko ve ark., 12.5 mg /mL NAC'nin tedavisi sonrası, biyofilm oluşumunun ve *P. acnes* ve *Staphylococcus epidermidis*'in büyümesinin önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.⁶⁷

8. DİĞER KULLANIM ALANLARI

Androgenetik alopesisi olan erkeklerin saçlı derisindeki dermal papilla hücrelerinde serbest radikalleri azaltarak, oksidatif stresle ilişkili yaşlanmayı azalttığı düşünülmektedir.⁶⁸ Hayvan çalışmaları, NAC'nin kemoterapiye bağlı alopesiyi de önlemede yardımcı olabileceğini göstermektedir.⁶⁹ *In vitro* çalışmalar, methemoglobinemi tedavisinde de yararlı olabileceği fikrini desteklemiştir.

NAC'nin ayrıca periferel sinir hasarının sonucu, deri bulgularına da yol açabilen uyuşma, karıncalanma ve ağrı semptomları görülen periferel nöropatiyi azalttığı ve iyileştirdiği gösterilmiştir. Li ve ark., sıçanlarda oral NAC'nin, nöropatik ağrıdaki anahtar faktörler olan MMP-9 ve MMP-2 üretimini inhibe ederek etkisini sağladığını ileri sürmektedir.⁷⁰ Kamboj ve ark., diyabetik farelerde NAC'nin oksidatif stres ve apoptoz için koruyucu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar, motor koordinasyonunda iyileşme ve hiperaljezide düzelmeye gözlemlemiş ve diyabetik nöropatinin azaltılmasında NAC'nin potansiyel terapötik etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁷¹

SONUÇ

NAC, uzun zamandır farklı branşlarda kullanılagelen bir ilaç olmasına rağmen dermatolojik hastalıklardaki potansiyel kullanım alanları tam anlamıyla kabul görmemiş ve yerleşmemiştir. Özellikle yeterli düzeyde tedavi seçeneği bulunmayan çeşitli dermatolojik hastalıklarda güvenilir, rahatlıkla tolere edilebilen etkili bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. NAC'nin inflamatuvar yolaklarda yaptığı düzenleme, dermatolojik hastalıkların tedavisine katkı oluşturmaktadır. Etkileri büyük ölçüde antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri ve nörotransmitterler üzerine olan etkisi nedeniyledir. Bununla birlikte, etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı yeterli düzeyde değildir. Bu hastalıklardaki etkinliğini doğrulamak için daha kontrollü insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Dermatolojik hastalıklarda en uygun kullanımı için doğru doz rejimlerinin oluşturulması gerekir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Millea PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):265-9. [PubMed]
- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117-29. [Crossref] [PubMed]
- Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav*. 2014;4(2):108-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet*. 1991;20(2):123-34. [Crossref] [PubMed]
- Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005;2(2):38-44. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):355-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, et al. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study. *Perit Dial Int*. 2010;30(3):336-42. [Crossref] [PubMed]
- Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK. Cysteine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci*. 2005;25(27):6389-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gere-Pásztói E, Jakus J. The effect of N-acetylcysteine on amphetamine-mediated dopamine release in rat brain striatal slices by ion-pair reversed-phase high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr*. 2009;23(6):658-64. [Crossref] [PubMed]
- Sekharam M, Trotti A, Cunick JM, Wu J. Suppression of fibroblast cell cycle progression in G1 phase by N-acetylcysteine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998;149(2):210-6. [Crossref] [PubMed]
- Allegra L, Dal Sasso M, Bovio C, Massoni C, Fonti E, Braga PC. Human neutrophil oxidative bursts and their in vitro modulation by different N-acetylcysteine concentrations. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(9):669-76. [Crossref] [PubMed]
- Redondo P, Ruiz de Erenchun F, Iglesias ME, Monedero P, Quintanilla E. Toxic epidermal necrolysis. Treatment with pentoxifylline. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):688-9. [Crossref] [PubMed]
- Vélez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):469-70. [Crossref] [PubMed]
- Saavedra C, Cárdenas P, Castellanos H, Contreras K, Castro JR. Cephalozin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and N-acetylcysteine. *Case Reports Immunol*. 2012;2012:931528. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yavuz H, Emiroglu M. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *Pediatr Int*. 2014;56(5):e52-4. [Crossref] [PubMed]
- Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir—a hypothesis. *Med Sci Monit*. 2012;18(7):CS57-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(1):6-11. [Crossref] [PubMed]
- Jose J, Klein R. Successful treatment of sulfasalazine-induced DRESS syndrome with corticosteroids and N-acetylcysteine. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1043. [Crossref]
- Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):756-63. [Crossref] [PubMed]
- Rodriguez-Barata AR, Tosti A, Rodríguez-Pichardo A, Camacho-Martínez F. N-acetylcysteine in the Treatment of Trichotillomania. *Int J Trichology*. 2012;4(3):176-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Taylor M, Bhagwandas K. N-acetylcysteine in trichotillomania: a panacea for compulsive skin disorders? *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1253-5. [Crossref] [PubMed]
- Bloch MH, Panza KE, Grant JE, Pittenger C, Leckman JF. N-Acetylcysteine in the treatment of pediatric trichotillomania: a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(3):231-40. [PubMed] [PMC]
- Salas-Callo CI, Pirmez R. Trichotillomania: good response to treatment with n-acetylcysteine. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(4):242-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Miller JL, Angulo M. An open-label pilot study of N-acetylcysteine for skin-picking in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):421-4. [Crossref] [PubMed]
- Grant JE, Chamberlain SR, Redden SA, Leppink EW, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine in the treatment of excoriation disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(5):490-6. [Crossref] [PubMed]
- Taylor M, Bhagwandas K. Trichotillois, skin picking and N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72 Suppl 1:AB117. [Crossref]
- Ghanizadeh A, Derakhshan N, Berk M. N-acetylcysteine versus placebo for treating nail biting, a double blind randomized placebo controlled clinical trial. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2013;12(3):223-8. [Crossref] [PubMed]

28. Berk M, Jeavons S, Dean OM, Dodd S, Moss K, Gama CS, et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail-biting. *CNS Spectr*. 2009;14(7):357-60. [Crossref] [PubMed]
29. Redondo P, Bauzá A. Topical N-acetylcysteine for lamellar ichthyosis. *Lancet*. 1999;354(9193):1880. [Crossref] [PubMed]
30. Sarici SU, Sahin M, Yurdakök M. Topical N-acetylcysteine treatment in neonatal ichthyosis. *Turk J Pediatr*. 2003;45(3):245-7. [PubMed]
31. Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):451-5. [Crossref] [PubMed]
32. Deffenbacher B. Successful experimental treatment of congenital ichthyosis in an infant. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013008688. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Nakai K, Yoneda K, Hosokawa Y, Morie T, Presland RB, Fallon PG, et al. Reduced expression of epidermal growth factor receptor, E-cadherin, and occludin in the skin of flaky tail mice is due to flaggrin and lorincrin deficiencies. *Am J Pathol*. 2012;181(3):969-77. [Crossref] [PubMed]
34. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, et al. Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/transdermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):450-1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Senaldi G, Pointaire P, Piguet PF, Grau GE. Protective effect of N-acetylcysteine in hapten-induced irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):934-7. [Crossref] [PubMed]
36. Pasche-Koo F, Arechalde A, Arrighi JF, Hauser C. Effect of N-acetylcysteine, an inhibitor of tumor necrosis factor, on irritant contact dermatitis in the human. *Curr Probl Dermatol*. 1995;23:198-206. [Crossref] [PubMed]
37. Kang S, Chung JH, Lee JH, Fisher GJ, Wan YS, Duell EA, et al. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):835-41. [Crossref] [PubMed]
38. Cotter MA, Thomas J, Cassidy P, Robinette K, Jenkins N, Florell SR, et al. N-acetylcysteine protects melanocytes against oxidative stress/damage and delays onset of ultraviolet-induced melanoma in mice. *Clin Cancer Res*. 2007;13(19):5952-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Goodson AG, Cotter MA, Cassidy P, Wade M, Florell SR, Liu T, et al. Use of oral N-acetylcysteine for protection of melanocytic nevi against UV-induced oxidative stress: towards a novel paradigm for melanoma chemoprevention. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7434-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Redondo P, Bandrés E, Solano T, Okroujnov I, García-Foncillas J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and melanoma. N-acetylcysteine downregulates VEGF production in vitro. *Cytokine*. 2000;12(4):374-8. [Crossref] [PubMed]
41. Margaryan NV, Gilgur A, Seftor EA, Purnell C, Arva NC, Gosain AK, et al. Melanocytes affect nodal expression and signaling in melanoma cells: a lesson from pediatric large congenital melanocytic nevi. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):418. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Kunisada M, Hosaka C, Takemori C, Nakano E, Nishigori C. CXCL1 inhibition regulates UVB-induced skin inflammation and tumorigenesis in Xpa-deficient mice. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1975-83. [Crossref] [PubMed]
43. Reliene R, Fischer E, Schiestl RH. Effect of N-acetyl cysteine on oxidative DNA damage and the frequency of DNA deletions in atm-deficient mice. *Cancer Res*. 2004;64(15):5148-53. [Crossref] [PubMed]
44. Demirel C, Kiliciksiz S, Evirgen-Ayhan S, Gurgul S, Erdal N. The preventive effect of N-acetylcysteine on radiation-induced dermatitis in a rat model. *J BUON*. 2010;15(3):577-82. [PubMed]
45. Kim JA, Baker DG, Hahn SS, Goodchild NT, Constable WC. Topical use of N-acetylcysteine for reduction of skin reaction to radiation therapy. *Semin Oncol*. 1983;10(1 Suppl 1):86-92. [PubMed]
46. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(6):265-79. [Crossref] [PubMed]
47. Njoo MD, Menke HE, Pavel W, Westerhof W. N-acetylcysteine as a bleaching agent in the treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997;9:86-7. [Crossref]
48. Vadoud-Seyedi J, de Dobbeleer G, Simonart T. Treatment of haemodialysis-associated pseudoporphyria with N-acetylcysteine: report of two cases. *Br J Dermatol*. 2000;142(3):580-1. [Crossref] [PubMed]
49. Cooke NS, McKenna K. A case of haemodialysis-associated pseudoporphyria successfully treated with oral N-acetylcysteine. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):64-6. [PubMed]
50. Velioglu A, Ergun T, Ozener C. Pseudoporphyria in a peritoneal dialysis patient. *Perit Dial Int*. 2015;35(2):234-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Katoulis AC, Ferra D, Toumbis E, Papadavid E, Kanelleas A, Panayiotides I, et al. Pseudoporphyria associated with nonhemodialyzed renal insufficiency, successfully treated with oral N-acetylcysteine. *Case Rep Dermatol Med*. 2013;2013:271873. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Furst DE, Clements PJ, Harris R, Ross M, Levy J, Paulus HE. Measurement of clinical change in progressive systemic sclerosis: a 1 year double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine. *Ann Rheum Dis*. 1979;38(4):356-61. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salsano F, Valentini G, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A pilot study. *J Rheumatol* 2001;28:2257-62.
54. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in scleroderma patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28(12):1379-84. [Crossref] [PubMed]
55. Lai ZW, Hanczko R, Bonilla E, Caza TN, Clair B, Bartos A, et al. N acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2937 46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Tewthanom K, Janwitayanujit S, Totemchockcyakarn K, Panomvana Na Ayudhya D. The effect of high dose of N acetylcysteine in lupus nephritis: A case report and literature review. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:483 5. [Crossref] [PubMed]
57. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013;65:1313 8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Ozkaya H, Bahat G, Tufan A, Dogan H, Bilicen Z, Karan MA. Successful treatment of non-healing pressure ulcers with topical n-acetyl cysteine. *J Wound Care*. 2015;24(12):606, 608-11. [Crossref] [PubMed]
59. Deniz M, Borman H, Seyhan T, Haberal M. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns*. 2013;39(2):320-5. [Crossref] [PubMed]
60. Demir EO, Cakmak GK, Bakkal H, Turku UO, Kandemir N, Demir AS, et al. N-acetyl-cysteine improves anastomotic wound healing after radiotherapy in rats. *J Invest Surg*. 2011;24(4):151-8. [Crossref] [PubMed]
61. Aktunc E, Ozacmak VH, Ozacmak HS, Barut F, Buyukates M, Kandemir O, et al. N-acetyl cysteine promotes angiogenesis and clearance of free oxygen radicals, thus improving wound healing in an alloxan-induced diabetic mouse model of incisional wound. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):902-9. [Crossref] [PubMed]

62. Rosato E, Veneziano ML, Di Mario A, Molinaro I, Pisarri S, Salsano F. Ulcers caused by bullous morphea: successful therapy with N-acetylcysteine and topical wound care. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(1):259-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Oner G, Muderris II. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin vs N-acetyl-cysteine in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):127-31. [[PubMed](#)]
64. Thakker D, Raval A, Patel I, Walia R. N-acetylcysteine for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:817849. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Sahib AS, Al-Anbari HH, Salih M, Abdullah F. Effect of oral antioxidants on lesion counts associated with oxidative stress and inflammation in patients with papulopustular acne. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2012;3(5):163. [[Crossref](#)]
66. Montes LF, Wilborn WH, Montes CM. Topical acne treatment with acetylcysteine: clinical and experimental effects. *Skinmed*. 2012;10(6):348-51. [[PubMed](#)]
67. Eroshenko D, Polyudova T, Korobov V. N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens. *Microb Pathog*. 2017;105:145-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1244-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. D'Agostini F, Bagnasco M, Giunciuglio D, Albini A, De Flora S. Inhibition by oral N-acetylcysteine of doxorubicin-induced clastogenicity and alopecia, and prevention of primary tumors and lung micrometastases in mice. *Int J Oncol*. 1998;13(2):217-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Li J, Xu L, Deng X, Jiang C, Pan C, Chen L, et al. N-acetyl-cysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteinases. *Pain*. 2016;157(8):1711-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Kamboj SS, Vasishta RK, Sandhir R. N-acetylcysteine inhibits hyperglycemia-induced oxidative stress and apoptosis markers in diabetic neuropathy. *J Neurochem*. 2010;112(1):77-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]