

Fotohasar Görmüş Ciltte Tedavi İçin %0.1'lik Topikal Kinetin (Kinerase®) Kullanımının Güvenilirliği ve Etkinliğiyle İlişkili Klinik Çalışma

CLINICAL STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF USING TOPICAL KINETIN 0.1% (KINERASE®) TO TREAT PHOTODAMAGED SKIN

Jerry L. McCULLOUGH*, Gerald D. WEINSTEIN*

*Drs. McCullough and Weinstein are Professors, Department of Dermatology, University of California, Irvine

© McCullough JL, Weinstein GD. Clinical Study of Safety and Efficacy of Using Topical Kinetin 0.1% (Kinerase®) to Treat Photodamaged Skin. *Cosmetic Dermatology* 2002; 15(9):29-32.

Özet

Bu açık çalışmanın amacı hafif ve orta derecede fotohasar görmüş yüz cildinde günde 2 kez kinetin losyonu ile (N⁶ furfuryladenine-%0.1-Kinerase®, ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California) yapılan tedavinin güvenilirliğini ve etkinliğini belirlemektir. 12 ve 24 hafta süren tedavi süreçleri cilt dokusunun görünümünde belirgin düzelme sağlarken benekli hiperpigmentasyonu ve ince çizgilenmeleri, anlamlı ölçüde geriletmiştir (hem hekim, hem hasta değerlendirmeleri ile), Transepidermal su kaybı ile ölçtüğümüz cilt-bariyer işlevinde de tedaviyle düzelme sağlanmıştır. Genel olarak bu tedavi rejimini hastalar iyi tolere etmiştir. Yeni bir ürün olan kinetin losyonu hafif ve orta derecede fotohasar görmüş yüz cildinin görünümünde düzelme sağlamakta yararlı bulunmuştur ve yaygın olarak kullanılan diğer anti aging ajanlarla ortaya çıkan yan tesirlere neden olmamaktadır.

Summary

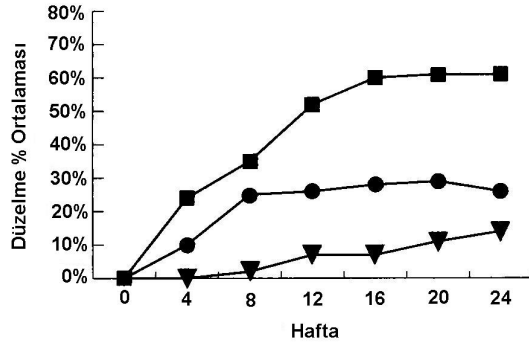
The purpose of this open-label study was to determine the safety and efficacy of twice-daily application of kinetin (N⁶-furfuryladenine) 0.1% (Kinerase®, ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California) lotion for the treatment of mildly to moderately photodamaged facial skin. Treatments lasting 12 and 24 weeks significantly improved the appearance of skin texture, mottled hyperpigmentation, and fine wrinkles as assessed by both physician and patient. Treatments also improved skin-barrier function as measured by a decrease in transepidermal water loss. Overall, these treatments were well tolerated by patients. Kinetin lotion, a new product, is useful in improving the appearance of mildly to moderately photodamaged facial skin and does not produce the cutaneous side effects associated with other commonly used antiaging products.

Kinetin (N⁶ furfuryladenine) topikal anti aging cilt bakım ürünlerinde yeni bir çizgi olan kinerase® adlı losyonun içerdiği ajanlardan biridir. Bitkilerde büyüme ve farklılaşmanın çeşitli yönlerini düzenleyen esansiyel bir bitki büyüme faktörüdür. Bitkilerde yaprak yaşlanmasını önleyerek yaşlanma sürecini geciktirmektedir (1). Rottan ve Clark (2) insan fibroblast kültürlerinde kinetin'in insan cildindeki anti aging etkilerini ilk gösteren araştırmacılar olmuştur. Kinetin, hücrelerin seri pasajlamasında ortaya çıkan pek çok morfolojik ve biokimyasal değişikliklerin başlamasını geciktirmekte ve şiddetini azaltmaktadır. Kinetin'in yaşlanmakta olan hücrelerde normal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesindeki etkinliği yaşlanmakta olan cildin canlılığını korumak için bu ajanı araştırmamıza temel teşkil etmiştir.

Yöntemler

Hastalar

Bu açık, tek merkezli klinik çalışmaya genel sağlık durumları iyi olan ve hafif ile orta derecede fotohasar görmüş yüz cildi ile kliniğe gelen 32 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 49 (32 ile 70 yaş arasında) olup, hastaların 30'u kadın (%94), 2'si erkekti (%6). Hastaların 9'unda hafif (grade 1 veya 2) (%28), 23'ünde ise orta (grade 3-6) (%72) derecede fotohasar mevcuttu. Ağır (grade 7-9) fotohasarı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şunlardır: Kronik veya rekürren cilt hastalığı, yüzde görünür bir cilt kanseri, hamilelik, çalışma başlangıcından önceki 6 ay içerisinde Accutane® (Roche, Nutley, New Jersey) kullanımı, çalışma



Şekil 1. Fotohasarın klinik göstergelerinin hekim değerlendirilmesi – cilt kabalaşması ■, matlaşma ●, ve ince çizgilenmedeki ▼ ortalama değişim yüzdeleri.

başlangıcından önceki 2 ay içerisinde Retin-A® veya Renova® (Ortho Neutrogena, Los Angeles) kullanımı ve çalışma başlangıcından önceki 1 ay içerisinde topikal α -hidroksi asit'li cilt bakım ürünü kullanımı. Çalışma protokolü kurumumuzda oluşturulan bir kurul tarafından onaylanmıştır ve tüm hastalardan yazılı onay alınmıştır.

Tedavi Rejimi

Hastalara 24 hafta boyunca günde 2 kez (sabah ve akşam) yüzlerini yıkamaları ve yüzlerinin tamamına kinetin losyonu sürmeleri konusunda bilgi verildi. 24 haftalık tedavi sonunda güvenilirliği belirlemek için hastalara bir 24 hafta daha tedaviye devam edebilme seçeneği sunuldu. Bütün hastalara standart bir cilt bakımı uygulandı: Kinetin losyon uygulamalarından önce hafif bir yüz temizleyici sürülmesi ve tedaviye 1 hafta kala başlayıp tedavi boyunca devam eden SPF 15 güneş kremi uygulaması (günde 1 kez). Hastalara çalışma boyunca makyaj malzemelerinin markalarını değiştirmemeleri ve çalışmanın değerlendirme aşamalarında ve fotoğraf çekimlerinde makyaj ya da kozmetik kullanılmaları tembihlendi.

Klinik Değerlendirme

Hastalar tedavinin hemen öncesinde ve 24 hafta boyunca ayda bir kez 10 puanlık bir ölçek ile fotohasar şiddeti ve klinik belirtiler için bir hekim tarafından değerlendirildi (10'luk ölçekte 0→hiç hasarsız, 1-3→hafif, 4-6 orta, 7-9 ağır; klinik

belirtiler: Cildin kabalaşması, ince çizgilenmeler ve matlaşma). Tedavi öncesine göre genel düzelmeler her vizitte hekim tarafından 6'lık bir ölçekle değerlendirildi. 0-fotohasara ait hiç iz bulunmaması, 1- belirgin (%75) düzelme, 2- orta (%50) düzelme, 3- hafif (%25) düzelme, 4- düzelme olmaması, 5-kötüleşme varlığı). Aynı ölçeği hastalara kullanarak ince çizgilenmeler, cilt dokusu ve rengi ve genel değişim değerlendirildi. Her hastanın çalışma başlangıcında, 12. haftada ve 24. haftada tüm yüz hatlarını ve gözlerin dış kenarlarının yakın planını gösteren fotoğrafları çekildi. Bu fotoğraflar klinik derecelendirme için kullanılmamıştır. Cilt bariyer işlevinin bir göstergesi olan transepidermal su kaybını ölçmek için bir evaporimetre (buhar ölçer) (Servo Med EP2) kullanıldı.

Güvenilirliğin Değerlendirilmesi

Çalışma başlangıcında, 24. ve 48. haftalarda rutin kan ve idrar biokimyaları ve hematoloji testleri incelendi. Cilt irritasyonu ve diğer yan tesirler için her takip vizitinde hekim tarafından değerlendirme yapıldı.

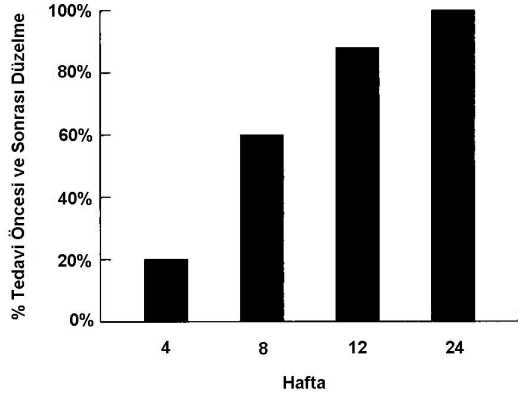
İstatistiksel Analiz

Tedavi öncesi ve sonrası skorlar eşli student-t ve Wilcoxon testleri ile değerlendirildi. Tüm istatistik incelemeler 2 taraflı yapıldı ve 05'in altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

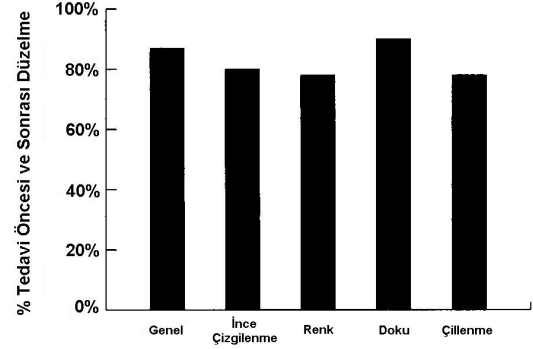
Sonuçlar

Klinik Değerlendirme

32 hastanın 30'u 6 aylık güvenilirlik çalışmasını tamamladı. Fotohasarın şiddetindeki genel ortalama skor 24. haftada tedavinin başlangıcına kıyasla 4.45'den 3.93'e düştü. %12 istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklikti ($P<.001$). Cildin kabalaşması, benekli hiperpigmentasyon (matlaşma) ve ince çizgilenmeler olmak üzere fotohasarın 3 anahtar ögesi de 12. ve 24. haftada tedavinin başlangıcına oranla anlamlı ($P<.001$) düzelme gösterdi (Şekil 1). İlk olarak cilt kabalaşması 4. haftada %24 oranında ve 24. haftada %60 oranında düzeldi, matlaşma da 12. haftada %25 ve 24. haftada %27 düzelme görüldü. İnce çizgilenmeler 8. haftadan sonra



Şekil 2. Tedavinin başlangıcından itibaren genel gelişimin hekim değerlendirmesi.

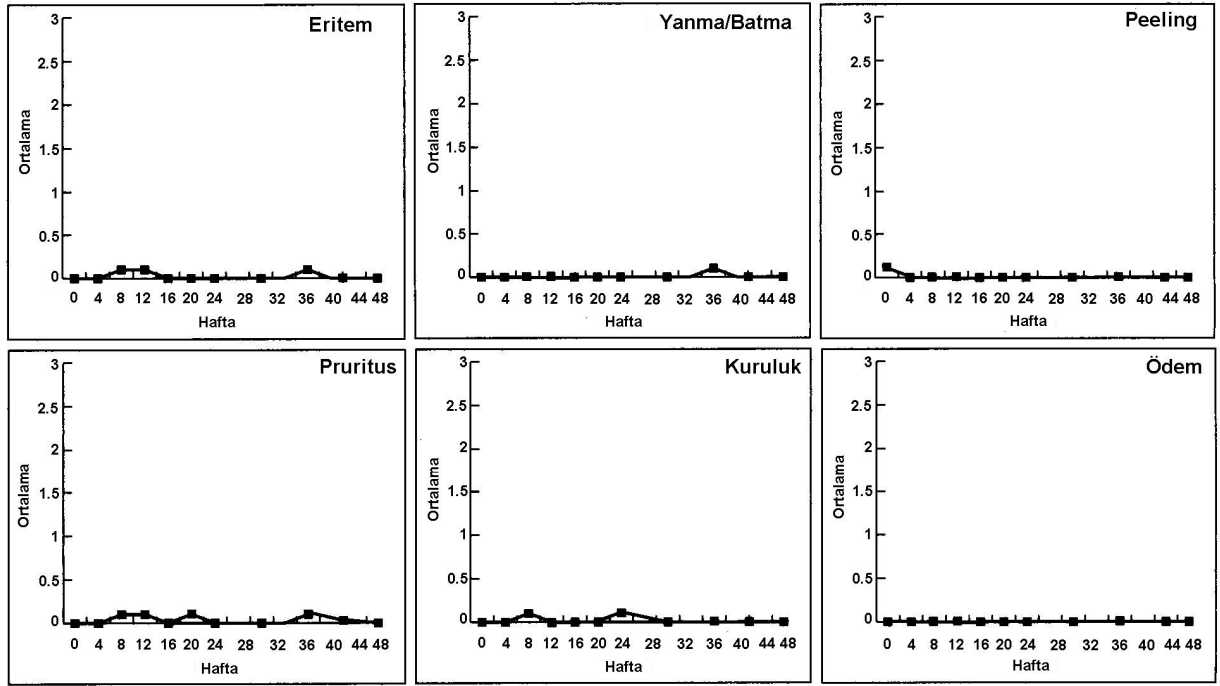


Şekil 3. Hastaların kişisel değerlendirme sonuçları – Tedavi öncesinden 24. haftaya kadar bireysel parametrelerde gelişme bildiren hastaların yüzdeleri.

Şekil 4. Başlangıçta yüzün sağ tarafı (A) ve tedavinin 12. haftasından sonra (B). Aynı hastanın başlangıçta yüzünün sol tarafındaki kaz ayağı (C) ve tedavinin 12. haftasından sonra (D). Cilt dokusundaki düzelme ve çillenme ile ince çizgilenmedeki gerilemeye dikkat ediniz.

derece derece düzeldi ve düzelme 24. haftada %13'e ulaştı. Hekim değerlendirmelerinde genel düzelme düzenli olarak artmıştır (tedavinin başlangıcından 24. haftaya kadar hastaların düzelme yüzdelerindeki %100'lük gelişmede görüldüğü gibi) (Şekil 2). Fotohasarda hasta

açısından düzelme hekim açısından düzelmeden çok daha yüksekti. 24. haftada, hastaların %87'si genel değişim, %90'ı cilt dokusunda, %80'i ince çizgilenmede ve %77'si cilt rengi ve çillenmede düzelme bildirdi (Şekil 3). Yine 24. haftada hastaların %50'si genel değişimi orta (%50 ya da



Şekil 5. 48 haftalık tedavi sonrası ortalama cilt irritasyon skoru. Puanlar ölçekte 0 (hiç), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (ağır) olarak değerlendirilmiştir.

daha fazla düzelme); %53'ü ve %40'ı da sırasıyla cilt dokusu ve ince çizgilenmedeki düzelmeyi orta olarak sınıfladı. Klinik düzelmenin çoğu kaz ayağı bölgesinde oluşurken, cilt kabalaşması yumuşadı, ince çizgilenme ve matlaşma da azaldı (Şekil 4).

Transepidermal su kaybı, anormal stratum korneumun yansıması olarak fotoyaşlanmada yükselme eğilimindedir (3). 24 hafta sonunda, transepidermal su kaybı cilt bariyer işlevinde gelişmenin bir göstergesi olarak %26 oranında azaldı.

Güvenilirliğin Değerlendirmesi

Bu çalışmada kullanılan tedavi hastaların çoğu tarafından iyi oranda tolere edildi. İritasyonun genel olağan semptom ve işaretlerinden hiçbirisi görülmedi (Şekil 5). Tedavinin başlangıç aşamasında 9 hastada, yan etki olarak hafif şiddette geçici akne rapor edildi. Hastaların çoğunluğunu tedaviye 48 haftalık çalışmanın tamamında devam etti. 12. hafta sonunda, hiç akne görülmedi. 2 hasta isilik ve yüzde akne oluşumu nedeniyle sırasıyla 8. ve 12. haftada çalışmayı bıraktı. Rutin kan ve idrar

biokimyası ile hematoloji testleri patolojik değişiklik göstermedi.

Tartışma

Çalışmamız %0.1'lik topikal kinetin losyonunun hafif ve orta derecede fotohasar görmüş yüz cildindeki klinik göstergelerinin bazılarında düzelme sağladığını ve tedavinin 12. haftasından itibaren normal cilt bariyer fonksiyonunu iyileştirmeye de yardımcı olabileceğini gösterdi. Kinetinin, fotoyaşlanmanın klinik özelliklerindeki değişime etkisi üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Son araştırmalar kinetin ultraviyole radyasyonun yol açtığı serbest radikal hasardan cildi korumaya yardımcı olabilecek güçlü bir antioksidan olduğunu göstermektedir. Nemlendirmedeki yararlarına ek olarak, aracın içeriği kinetin dağıtımında önemli bir rol oynayabilir. Başka çalışmalarda da görüldüğü gibi, fotohasarlı cildin tedavisi için bir ürün, standardize edilmiş bir cilt bakım rejimi ve bir güneş koruyucunun bütün olarak birlikte kullanımları bazı hastaların görünümünde düzelmeye katkıda

bulunabilir. Diğer anti aging ürünlerinin (retinoidler, α -hidroksi asitler) irritasyona yatkın olmasına karşın (5,6), kinetin losyonu irritasyonun subjektif semptomları ya da klinik göstergelerini oluşturmadı. Tedavinin 12. ve 24. haftasından sonra fotohasarlı cildin görünümündeki düzelme, formülasyonun kozmetik elegansı, irritasyonunun olmaması hastalarımızın bu yeni anti aging ürününe yüksek düzeyde uyumlarına katkıda bulundu.

Yazarların makalede adı geçen ürün ya da firmalar ile hiçbir maddi ilişkileri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Van Staden J, Cook EL, Nooden LD. Cytokinins and senescence. In: Nooden LD, Leopold AC, eds. Senescence and Aging in Plants. New York, NY: Academic Press, 1988: 281-328.
2. Rattan SI, Clark BF. Kinetin delays the onset of aging characteristics in human fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 1994; 201:665-72.
3. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. J Am Acad Dermatol 1986; 15:836-59.
4. Kurepa J, Herouart D, Van Montagu M, Inze D. Differential expression of CuZn- and Fe-superoxide dismutase genes of tobacco during development, oxidative stress, and hormonal treatment. Plant Cell Physiol 1997; 38:463-70.
5. Olsen EA, Katz HI, Levine N, et al. Tretinoin emollient cream for photodamaged skin: results of 48-week, multicenter, double-blind studies. J Am Acad Dermatol 1997; 37(2 pt 1):217-26.
6. Stiller MJ, Bartolone J, Stern R, et al. Topical 8% glycolic acid and 8% L-lactic acid creams for the treatment of photodamaged skin: a double-blind vehicle controlled clinical trial. Arch Dermatol 1996; 132:631-6.

Yazışma Adresi: Dr.Jerry L. MCCULLOUGH
McCullough and Weinstein are Professors,
Department of Dermatology,
University of California, Irvine