

Niasinamid jelin hafif ve orta dereceli akne tedavisinde etkinliğinin ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi

Ercan Arca (*), Mutlu Çayırılı (**), Erol Koç (*), Zafer Kurumlu (*)

ÖZET

Bu çalışmanın amacı %4 niasinamid jelin hafif ve orta dereceli akne tedavisinde topikal uygulama ile etkinliği ve güvenirliliğinin değerlendirilmesidir. Tek merkezli, açık çalışma 12 hafta sürdürüldü. Hafif ve orta derecede aknesi bulunan toplam 30 hasta çalışmada yer aldı. Hastalara 12 hafta boyunca etkilenen bölgelere günde iki kez %4 niasinamid jeli sürmeleri söylendi. Hastalar çalışma başlangıcından itibaren birer ay arayla lezyon sayımı ve yan etkilerin değerlendirilmesi için görüldüler. Etkinliğin değerlendirilmesi için bütün komedon, papül ve püstüllerin toplamını içeren toplam lezyon sayısı (TLS) ve akne şiddet indeksi (AŞİ) değerlerinin her ikisini de kullandık. Çalışma başlangıcında ortalama TLS 35,8 iken bu değer çalışma sonunda 20,33'e geriledi. (%43,21 azalma). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Ortalama AŞİ değeri çalışma başlangıcında 26,36 iken çalışma sonunda 11,05 olarak bulundu. (%58,08 azalma). Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Çalışmanın başlangıcı ve 12. hafta sonundaki değerler karşılaştırıldığında lezyon şekline göre klinik düzelme şu şekilde gerçekleşti; komedonlarda %24,1, papüllerde %55,68 ve püstüllerde %84,13. Çalışma başlangıcında ve sonunda lezyon sayılarındaki bu azalma papül ve püstüller için istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$) komedonal lezyonlar için istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışma göstermiştir ki günde iki kez %4 niasinamid jel uygulaması özellikle inflamatuvar lezyonlar başta olmak üzere hafif ve orta düzeydeki akne tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, niasinamid, tedavi

ABSTRACT

Evaluation of efficacy and safety of niacinamide gel in the treatment of mild to moderate acne

The aim of the present study was to determine the efficacy and the safety of topically applied 4% niacinamide gel in treating mild to moderate acne vulgaris.

A single center, open study was conducted for up to 12 weeks. A total of 30 patients with mild to moderate acne were enrolled into the study. Patients were instructed to apply the 4% niacinamide gel twice daily over the affected area for 12 weeks. The patients were seen at every one month period to evaluate the lesions and side effects. To determine the efficacy we used both total lesion counting (TLC) which includes all comedones, papules and pustules and acne severity index (ASI).

The mean TLC in the patients was 35.8 before the treatment and it was reduced to 20.33 (43.21% reduction) at the end of the treatment. The difference was statistically significant ($p<0.05$). The mean ASI score in the patients was 26.36 before the treatment and it was reduced to 11.05 (58.08% reduction) at the end of the treatment. The difference was statistically significant too ($p<0.05$). When baseline scores were compared to the scores of 12th week, clinical improvements were as follows; for comedones 24.1%, for papules 55.68%, for pustules 84.13%. While the differences between at baseline and at 12th week lesion counting for papules and pustules were statistically significant ($p<0.05$), for comedones, it was not statistically significant.

The result of the present study shows that 4% niacinamide gel applied twice daily is effective and safe in the treatment of mild to moderate acne vulgaris especially inflammatory types.

Key words: Acne vulgaris, niacinamide, treatment

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji AD, Ankara

**Ağrı Asker Hastanesi, Dermatoloji Servisi, Ağrı

Bu çalışma, 19. EADV Kongresi-İsveç' de poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Ayrı basım isteği: Dr. Mutlu Çayırılı, Ağrı Asker Hastanesi Dermatoloji Servisi Merkez-Ağrı

E-posta: mutlu78tr@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 11.07.2012 • Kabul tarihi: 31.08.2012 • Çevrim içi basım tarihi: 26.09.2013

Giriş

Akne vulgaris tüm dünyada en sık izlenen deri hastalığı olup yüz, boyun, gövde ve sırt bölgesindeki pilosebase ünitlerin kronik inflamatuvar hastalığıdır (1). Hastalığın hafif formlarının bile kişinin ruh sağlığı, özgüveni ve sosyal ilişkileri üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir (2). İnflamatuvar aknelerde *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) 'in rolü iyi bilinmektedir. Sistemik ve topikal olarak kullanılan anti-akne etkili antibakteriyel ajanlar onlarca yıldır akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar bu ajanlar günümüzde akne tedavisinde hala önemli bir kullanım alanına sahip olsalar da tüm dünyada yaygın kullanımları dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (3). *P.acnes*' e karşı etkinlik gösteren antibiyotikler hastalığın tedavisinde standart ajanlar olmakla birlikte gelişen bu antibiyotik direnci nedeniyle etkinlikleri giderek azalmaktadır (2). Bu gerçek nedeniyle akne tedavisinde alternatif olarak antibiyotik dışı yeni anti-akne preparatlarının geliştirilmesi ilgi çeken ve gelişim gösteren bir alan olmaktadır.

Nikotinamid olarak da bilinen niasinamid niasinin suda çözünen ve fizyolojik olarak aktif amid formu olup vitamin B3 kaynağıdır (3). Akne vulgaris tedavisinde antiinflamatuvar etkisi ve sebum sekresyonunu azaltmasıyla yarar gösterdiği düşünülmektedir (4, 5).

Bu çalışmada topikal uygulanan %4 niasinamid jelin hafif ve orta derece akne tedavisindeki etkinliği ve güvenirliliği araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem:

Tek merkezli bu açık çalışmada 12 hafta boyunca, hafif ve orta derecede aknesi bulunan, toplam 30 hasta (21 erkek, 9 kadın; ortalama yaş±SD;18,7±2,0) yer aldı. Yüzünde en az 15 adet papül ve/veya püstülü bulunup kistik veya nodüler aknesi olmayan

hastalar hafif ya da orta dereceli akne hastası olarak tanımlandı. Çok yoğun komedonal lezyonları olan hastalarla nodülokistik akne hastaları çalışma dışında tutuldu. Son iki hafta içerisinde başka topikal anti-akne ajanları ya da dermokozmetik ürünleri kullanan hastalar, son altı ay içinde oral izotretinoin tedavisi alan hastalar ve son iki ayda sistemik antibiyotik tedavisi alan hastalar çalışma dışında tutuldular. Ayrıca hamile ya da emziren kadınlar ile akne dışı inflamatuvar deri hastalığı olanlar ve niasinamide karşı alerji hikayesi/şüphesi bulunanlar da çalışmaya alınmadılar. Çalışma öncesinde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yerel Etik Kurulunun onayı alındı ve çalışmaya katılan her hastaya bilgilendirme onam formu imzalatıldı. Hastalar çalışma başlangıcından itibaren birer ay arayla lezyonların sayımı ve olası yan etkilerin değerlendirilmesi için görüldüler.

Hastalara yüz bölgelerine %4 niasinamid jeli (Acnecinamide® %4 jel, Vivatinell Kozmofarmasötik, İstanbul, Türkiye) 12 hafta boyunca günde iki kez (sabah-akşam) uygulamaları söylendi.

Etkinliğin değerlendirilmesinde bütün komedon, papül ve püstüllerin toplamını içeren toplam lezyon sayısı (TLS) ile akne şiddet indeksi (AŞİ) kullanıldı. AŞİ şu şekilde hesaplandı; papül sayısı+(2xpüstül sayısı)+(komedon sayısı/4). Ayrıca bütün akne lezyon tiplerinin sayıları da ayrı ayrı kaydedilerek çalışma sonundaki ortalama değerlerle karşılaştırıldı.

Çalışmanın başlangıcındaki ve sonundaki ortalama TLS ve AŞİ değerleri karşılaştırılarak tedavinin etkinliği araştırıldı. Çalışma sonucunda veriler Windows SPSS programı kullanılarak analiz edildi. Tedavi etkinliğini istatistiksel olarak tanımlamak için student's *t*-test and Wilcoxon signed rank testleri kullanıldı. P değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Hafif ve orta dereceli aknesi bulunan toplam 30 hasta çalışmada yer aldı. Hastaların 21 tanesi erkek (%70) ve dokuzu kadındı (%30). Yaş aralığı 15 ila 23 arasında idi. (Ortalama yaş ± standart sapma; 18,7±2,0). Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların hepsi de çalışmayı tamamlamıştır.

Hastaların tedavi öncesindeki ortalama TLS değeri 35,8 iken tedavi sonrasında 20,33'e düştü. Azalma oranı %43,21 olarak gerçekleşti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Çalışma başlangıcındaki ortalama AŞİ değeri 26,36 iken bu değer çalışma

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Sayı (%)
Erkek	21 (%70)
Kadın	9 (%30)
Ortalama yaş±SD	18.7±2.0
Akne Şiddet İndeksi±SD	26.36±12.28
Toplam Lezyon Sayısı±SD	35.80±14.98

sonunda 11,05 olarak hesaplandı. Azalma oranı %58,08 olarak gerçekleşti. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Lezyon tiplerine göre değerlendirildiğinde; çalışma sonunda inflamatuvar lezyonların sayısında (papül ve püstüller) noninflamatuvar lezyonlara oranla (komedonlar) daha fazla gerileme saptadık. Tedavi başlangıcı ile 12. hafta skorlarını karşılaştırdığımızda komedonal lezyonlarda %24,1, papüler lezyonlarda %55,68 ve püstüler lezyonlarda ise %84,13 oranında klinik düzelme izlendi. Lezyon sayılarının başlangıçtaki ve 12. hafta sonundaki farklılıkları incelendiğinde papül ve püstüllerin sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), komedonal lezyonların sayısındaki azalma anlamlı değildi ($p>0,05$). Lezyon tiplerine göre ortalama lezyon sayısı, TLS ve AŞİ'nin başlangıçtaki ve tedavi sonrasındaki değerleri Şekil 1' de gösterilmiştir.

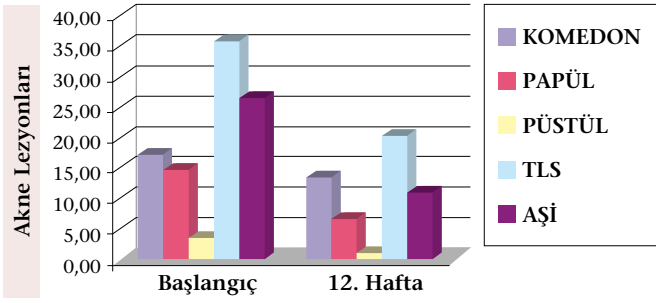
Tedavi genel olarak bütün hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Hastaların üçünde minimal kaşıntı şikayeti olmuşken bir kişide hafif bir yanma hissi bir kişide ise hafif kızarıklık oluşmuş ancak bu yan etkilerin hiçbirisi de tedaviyi bıraktıracak düzeyde olmamıştır.

Tartışma:

Akne, pilosebace foliküllerin kronik, inflamatuvar ve multifaktoriyel hastalığıdır. Hastalığın temelinde dört önemli faktör vardır. Bu faktörler; pilosebace foliküllerin hiperkeratinizasyonu, artmış sebum sekresyonu, *P.acnes* kolonizasyonu ve inflamasyondur (6). Bütün bu faktörlerin hepsine birden etkili olan bir topikal anti-akne ajanı bulunmamaktadır. Topikal retinoidler, antibiyotikler, benzoil peroksid, azelaik asid ve salisilik asid günümüzde hafif ve orta düzey aknenin tedavisinde kullanılan başlıca topikal ajanlardır (7).

Alternatif bir anti-akne ajanı olan niasinamid antiinflamatuvar özellikleri bulunan bir madde olup bileşenleri büllöz pemfigoid, rozase gibi birçok

TEDAVİ BAŞLANGICI VE SONUNDAKİ ORTALAMA DEĞERLER



Şekil 1. Başlangıçta ve tedavi sonunda lezyonların ortalama sayısı ve TLS ile AŞİ değerlerinin ortalamaları.



Şekil 2. Orta derecede aknesi bulunan bir hastanın tedavi öncesi klinik görüntüsü.



Şekil 3. Aynı hastanın tedavinin 12. haftası sonundaki görüntüsü.

inflamatuvar deri hastalığında topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır (3). Oral nikotinamidin dermatitis herpetiformis, granuloma anulare ve nekrobiyozis lipoidika tedavisinde başarı ile kullanıldığına dair anekdotal raporlar mevcuttur (8). Niasinamidin topikal uygulanması ile transepidermal su kaybını engelleyerek stratum korneumda nemlendirici etkisinin bulunduğu, yüzeysel kırışıklıkların oluşumunu engellediği ve fotokarsinogenezisi inhibe edici etkisi olduğu bildirilmiştir (5,9). Ayrıca topikal niasinamid keratinositlerde protein sentezini artırmakta, seramid sentezini stimüle edici etki göstermekte ve keratinosit differansiasyonunu hızlandırmaktadır (4).

Niasinamidin antiinflamatuvar özelliğinin akne tedavisinde önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Niasinamid, hücreler arası adezyon molekül-1 (ICAM-1), MHC-II, IL-12, IL-1, TNF- α ve makofaj migrasyonunu inhibe edici faktör (MIF) üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca lenfosit transformasyonunu, mast hücrelerinden mediyatör salınımını ve nötrofil ile eozinofil kemotaksisini de inhibe edici özelliği bulunmaktadır (8). Bu antiinflamatuvar özelliklerine ek olarak niasinamidin sebum sekresyonunu azaltıcı etkisini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Draelos ve ark. yaptıkları çalışmada %2 niasinamid jelin fasiyal sebum sekresyonunu azalttığını ortaya koymuşlardır (10). Başka bir çalışmada yüz derisinden elde edilen hücre kültürleri niasinamid ile inkübe edildiğinde doza dayalı olarak sebum baskılayıcı etkisi görülmüştür (11).

Niasinamidin akne tedavisi üzerine etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çok merkezli çift kör bir çalışmada, 8 hafta sonunda %4 niasinamid jel ile akne lezyonlarında %82 oranında gerileme izlenmişken bu oran %1 klindamisin jelde %68 olarak gerçekleşmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak niasinamidin direnç gelişim riski olmadan tedavi etkinliğini ortaya koymuştur (3).

Dos ve ark. orta düzeyde aknesi bulunan 80 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada %1 klindamisinini tek başına ve %4 nikotinamid jel ile kombine ederek karşılaştırmışlardır. Klindamisin grubunda %40 oranında mükemmel yanıt almışlarken kombinasyon grubunda %50 oranında mükemmel yanıt almışlar ve her iki grupta da istatistiksel olarak eşit etki görmüşlerdir (12).

Kaymak ve Önder, açık bir çalışmada 38 akne hastası üzerinde %4 niasinamid jelin etkinliğini

incelemişlerdir. Üç ay sonunda hastaların %37' sinde belirgin ve tam düzelme gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonunda papül, püstül ile komedonların hepsinin de sayısında oran bildirmeseler de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (13). Bu çalışmanın birinci ve ikinci ayı sonundaki değerlendirmelerde ise sadece püstül sayısındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olması dikkat çekicidir. Saraçoğlu ve ark. nın gerçekleştirdiği bir başka çalışmada ise %4 niasinamid jel hafif-orta düzey aknesi bulunan toplam 29 hasta üzerinde sekiz hafta denenmiş ve inflamatuvar lezyonların ortalama sayısında yaklaşık %50 oranında azalma saptanmışken komedonal lezyonlardaki azalma sadece %10 civarında gerçekleşmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde inflamatuvar lezyonların sayısındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur (4).

Bizim çalışmamızda %4 niasinamid jel hafif ve orta düzey akne tedavisinde diğer çalışmalarda olduğu gibi etkili bulundu. Lezyonlardaki azalma AŞİ baz alındığında %58,08 oranında gerçekleşmiş iken TLS' da ise bu oran %43,21 olarak gerçekleşmiştir. Bu klinik düzelme oranları önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur. Saraçoğlu ve ark.nın çalışmasına paralel şekilde niasinamidin inflamatuvar lezyonlarda (papül ve püstüllerde) noninflamatuvar lezyonlara oranla (komedon) çok daha fazla etkinlik gösterdiğini gözlemledik. Kaymak ve ark.nın çalışmasında niasinamid tedavisi ile ilk önce püstüler lezyonlarda iyileşme saptanmasını da anlamlı buluyoruz. Çalışmamız sonucu ile bu çalışma sonuçlarını beraber değerlendirdiğimizde niasinamidin akne tedavisinde özellikle antiinflamatuvar etkinliğinin ön planda olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak bu çalışma göstermiştir ki %4 niasinamid jel günde iki defa uygulandığında hafif ve orta düzey akne de özellikle de inflamatuvar lezyonların tedavisinde etkilidir. Akne patogenezinde önemli yeri olan inflamasyonu ve artmış sebum üretimini baskılayan niasinamid jel bakteriyel direnç riski olmaksızın akne tedavisinde iyi bir alternatif olabilir. Bununla birlikte bu çalışmanın kısıtlılığı kontrol grubunun olmaması ve denek sayısının azlığıdır. Akne vulgaris tedavisinde bu ilacın etkinliğinin araştırıldığı, kontrol gruplarının olduğu ve daha fazla denegın yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 439-444.
2. Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Irajı F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 22-5.
3. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995; 34: 434-7.
4. Saraçoğlu ZN, Koku Aksu AE, Köksüz T, Sabuncu İ, Arıkan İ. Akne vulgaris tedavisinde topikal niasinamid' in etkinliği ve güvenirliliği. *Türkderm* 2011; 45:93-6.
5. Gehring W. Nicotinic acid/ niacinamide and the skin. *J Cosmetic Dermatol* 2004; 3:88-93.
6. Irajı F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73:94-6.
7. Heffernan MP, Nelson MM, Anadkat MJ. A pilot study of the safety and efficacy of picolinic acid gel in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2007; 156:548-52.
8. Namazi MR. Nicotinamide in dermatology: a capsule summary. *Int J Dermatol* 2007; 46:1229-31.
9. Burgess C: Topical vitamins. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:2-6.
10. Draelos ZD, Matsubara A, Smiles K. The effect of 2% niacinamide on facial sebum production. *J Cosmetic Laser Ther.* 2006; 8:96-101.
11. Biedermann K, Lammers K, Mrowczynski E et al. Regulation of sebum production by nicotinamide (oral presentation). 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. New Orleans, 2002.
12. Dos SK, Barbhuiya JN, Jana S, Dey SK. Comparative evaluation of clindamycin phosphate 1% and clindamycin phosphate 1% with nicotinamide gel 4% in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69:8-9.
13. Kaymak Y, Önder M. An investigation of efficacy of topical niacinamide for the treatment of mild and moderate acne vulgaris. *J Turk Acad Dermatol* 2008; 2 (4): jtad82402a.