

F. RETİROL, RETİNALDEHİT, RETİNİL ESTERLERİ

Selami Aykut TEMİZ¹

Recep DURSUN²

ÖZET

Topikal retinoidlerden; retinol, retinaldehit ve retinil esterleri genellikle akne, hiperpigmentasyon ve fotoyaşlanma endikasyonlarında kullanılmaktadır. Bu moleküllerin lipofilik yapıları, iritan etkilerinin görece az olması ve ön ilaç olmaları FDA (*Food and Drug Administration*) onayı olmaksızın kozmesötik formülasyonlara eklenebilmesine olanak sağlamaktadır. Retinol ve retinil palmitat (en sık kullanılan retinil ester) daha ucuz ve güvenli olmaları nedeniyle kozmetik ürünlerde en sık kullanılan ürünlerdendir.

Giriş

Retinoidler, A vitamininin doğal ve sentetik türevleri için kullanılan genel bir terimdir. Tüm topikal retinoidler biyolojik olarak aktif form olan retinoik aside dönüşerek etki gösterirler. Tüm topikal retinoidlerin retinoik aside dönüştürülmesi için gereken ek adım nedeniyle, genellikle retinoik asit kadar etkili olmadıkları varsayılır. Retinol ve tretinoin arasında tam dönüşüm oluşturulmamış olsa da retinolün tretinoin'den on kat daha az etkili olduğu öne sürülmüştür. Topikal uygulamalarda retinoid benzeri aktivitenin sıralaması retinoik asit>retinaldehit>retinol>> retinil esterleri şeklindedir, başka bir deyişle aslında molekül metabolik yolda retinoik aside ne kadar yakınsa etkinlik o kadar fazla olmaktadır. Bu sıralamanın metabolik yola göre oluşturulan bir varsayım olduğu bilinmelidir. Yapılan çalışmalarda özellikle yaşlanma karşıtı etkinlikte retinolün retinoik asit kadar etkinlik gösterebileceği saptanmıştır (1). Bu bulgular etkinliğin teorik olarak varsayımı ile klinik yansımalarının farklı olabileceğini göstermektedir, her endikasyonda karşılaştırmalı çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

Etki Mekanizması

A vitamini retinol (Vitamin A1) ile eş anlamlıdır. A vitaminleri yapıları geçeri lipofilik moleküllerdir ve epidermise kolayca nüfuz ederler (1,2). (Şekil 11)

¹ Uzm. Dr. Selami Aykut TEMİZ, Konya Ereğli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü aykutmd42@gmail.com

² Prof. Dr. Recep DURSUN, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü recepdersun@gmail.com

kımlı ve daha sağlıklı görünebilmek amacıyla kozmesötikler kullanabilmektedir (43). Nordeng ve ark. hamilelik döneminde kozmesötik kullanımına dair yaptıkları araştırmalarında gebelerin %36'sının gebelik boyunca yaklaşık iki kozmesötik ürün kullandıklarını saptamışlardır (44).

Kontrendikasyonlar

Retinol, retinaldehit ve retinil esterleri moleküllerine karşı önceden oluşmuş aşırı duyarlılık durumları, gebelik / gebelik planı olan kadınlarda (rölatif) ve laktasyon döneminde (rölatif) kullanımları kontrendikasyonlar olarak sınıflandırılabilir (45,46). Retinol, retinaldehit ve retinil esterleri'nin tüm klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç

Retinol, retinaldehit, retinil esterleri düşük yan etki profilleri ve kullanım kolaylığı sağlaması ile özellikle akne, hiperpigmentasyon ve fotoyaşlanma tedavilerinde önemli bir kullanım alanına sahiptirler (1,3,12,31-33). Yapılan sınırlı sayıda çalışmada az sayıda yan etkilerine rağmen tedavi etkinliklerinin diğer retinoidlere benzer olduğu görülmüştür (32,33). Fakat yinede pek çok endikasyonda gerçek histopatolojik modellemeli karşılaştırmalı çalışmaların eksikliği dikkati çekmektedir. Retinol, retinaldehit, retinil esterleri'nin pek çok kozmesötik formülasyonda kolayca kullanılması ve reçetesiz satılabilmesi kullanım kolaylığı getirirken yan etki takibi ve özellikle teratojenite konusunda da endişeleri arttırmaktadır. Bu tedavilerin dermatolog kontrolünde yapılmasının etkinliği arttıracığı ve yan etki konusundaki endişeleri azaltacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical retinoids: therapeutic mechanisms in the treatment of photodamaged skin. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):265-276.
2. Li W, Liu Y, Luo Q, Xue-Mei L, Xi-Bao Z. Off-label uses of retinoids in dermatology. *Our Dermatology Online.* 2012; 3:259.
3. Shao Y, He T, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo. *Int J Cosmet Sci.* 2017;39(1):56-65.
4. Rittié L, Varani J, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Retinoid-induced epidermal hyperplasia is mediated by epidermal growth factor receptor activation via specific induction of its ligands heparin-binding EGF and amphiregulin in human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):732-739.
5. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung J, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol.* 2000;114(3):480-486.

6. Kawada A, Konishi N, Momma T, Oiso N, Kawara S. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing retinol using the guideline of the Japan Cosmetic Industry Association. *J Dermatol.* 2009;36(11):583-586.
7. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):289-296.
8. Serri R, Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. *Clin Dermatol.* 2008;26(6):633-635.
9. Antille C, Tran C, Sorg O, Carraux P, Didierjean L, Saurat JH. Vitamin A exerts a photoprotective action in skin by absorbing ultraviolet B radiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1163-1167.
10. Pechere M, Germanier L, Siegenthaler G, Pechère JC, Saurat JH. The antibacterial activity of topical retinoids: the case of retinaldehyde. *Dermatology.* 2002;205(2):153-158.
11. Pechere M, Saurat JH. Antibacterial activity of retinaldehyde against *Propionibacterium acnes*. *Dermatology.* 1999;199(Suppl. 1):29-31.
12. Sorg O, Kuenzli S, Kaya G, Saurat JH. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4(4):237-244.
13. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol.* 1993;129(4):415-421.
14. Sorg O, Saurat JH. Topical retinoids in skin ageing: a focused update with reference to sun-induced epidermal vitamin A deficiency. *Dermatology.* 2014;228(4):314-325.
15. Gans LH, Kligman EH. Re-emergence of topical retinol in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2000;11(1):47-52.
16. Saurat JH. Skin, sun, and vitamin A: from aging to cancer. *J Dermatol.* 2001;28(11):595-598.
17. Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology.* 1999;199(Suppl.1):61-63.
18. Tanghetti EA, Popp KF. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization. *Dermatol Clin.* 2009;27(1):17-24.
19. Ries G, Hess R. Retinol: Safety considerations for its use in cosmetic products. *Cutan Ocul Toxicol.* 1999;18(3):169-185.
20. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM, et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39:960-965.
21. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Nocera T. Comparative study of the anti-aging effect of retinaldehyde alone or associated with pretocopheryl in a surviving human skin model, submitted to ultraviolet A and B irradiation. *Int J Tissue React.* 2005; 27: 91-99.
22. Poli F, Ribet V, Lauze C, Adhoue H, Morinet P. Efficacy and Safety of 0.1% Retinaldehyde/6% Glycolic Acid (Diacnéal®) for Mild to Moderate Acne vulgaris. *Dermatology.* 2005;210(Suppl.1):14-21.
23. Dréno B, Nocera T, Verrière F, Vienne MP, Ségard C, Vitse S, et al. Topical retinaldehyde with glycolic acid: study of tolerance and acceptability in association with

- anti-acne treatments in 1,709 patients. *Dermatology*. 2005;210(Suppl.1):22-29.
24. Dreno B, Katsambas A, Pelfini C, Plantier D, Jancovici E, Ribet V, et al. Combined 0.1% retinaldehyde/6% glycolic acid cream in prophylaxis and treatment of acne scarring. *Dermatology*. 2007;214(3):260-267.
 25. Katsambas AD. RALGA (Diacnéal®), a Retinaldehyde and Glycolic Acid Association and Postinflammatory Hyperpigmentation in Acne—A Review. *Dermatology*. 2005;210(Suppl. 1):39-45.
 26. Morel P, Vienne MP, Beylot C, Bonerandi JJ, Dreno B, Lehucher-Ceyrac D, et al. Clinical efficacy and safety of a topical combination of retinaldehyde 0.1% with erythromycin 4% in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(5):354-357.
 27. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol*. 1975;111(1):40-48.
 28. Herndon Jr JH, Jiang LI, Kononov T, Fox T. An Open Label Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerance of a Retinol and Vitamin C Facial Regimen in Women with Mild-to-Moderate Hyperpigmentation and Photodamaged Facial Skin. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(4):476-482.
 29. Grimes PE. A microsphere formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Cutis*. 2004;74(6):362-368.
 30. Draelos ZD. Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4% hydroquinone/0.3% retinol versus tretinoin 0.05% emollient cream. *Dermatol Surg*. 2005; 31:799-805.
 31. Türsen Ü. Deri yaşlanmasının topikal ajanlarla önlenmesi. *Dermatoz*. 2006; 4:267-283.
 32. Ho ET, Trookman NS, Sperber BR, Rizer RL, Spindler R, Sonti S, et al. A randomized, double-blind, controlled comparative trial of the anti-aging properties of non-prescription tri-retinol 1.1% vs. prescription tretinoin 0.025%. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(1):64-69.
 33. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):49-57.
 34. Karadag AS, Aksoy B, Parish LC. The Background of Retinoids. In *Retinoids in Dermatology 2019*; (pp. 1-2). CRC Press.
 35. Fluhr JW, Vienne MP, Lauze C, Dupuy P, Gehring W, Gloor M. Tolerance profile of retinol, retinaldehyde and retinoic acid under maximized and long-term clinical conditions. *Dermatology*. 1999;199(Suppl. 1):57-60.
 36. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne—an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(12):1023-1031.
 37. Culp L, Moradi Tuchayi S, Alinia H, Feldman SR. Tolerability of topical retinoids: are there clinically meaningful differences among topical retinoids? *J Cutan Med Surg*. 2015;19(6):530-538.
 38. Williams AL, Pace ND, DeSesso JM. Teratogen update: Topical use and third-generation retinoids. *Birth Defects Res*. 2020;112(15):1105-1114.
 39. Veraldi S, Rossi LC, Barbareschi M. Are topical retinoids teratogenic? *G Ital Dermatol*

- Venereol. 2016;151(6):700-705.
40. Han G, Wu JJ, Del Rosso JQ. Use of Topical Tazarotene for the Treatment of Acne Vulgaris in Pregnancy: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(9): E59.
 41. Doğan B, Karabudak Ö. Gebelik ve Laktasyonda Dermatolojik İlaç Kullanımı. *Turk-derm.* 2007;41(Supp: 1):8-12.
 42. Yıldız H, Abuaf ÖK. Gebelik ve emzirme döneminde kozmesötik kullanımı. *Turk-derm.* 2013; 47:194-9.
 43. Bedi MK, Shenefelt PD. Herbal therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 2002; 138:232-242.
 44. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13:371-80.
 45. Van De Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):252-263.
 46. Aranegui B, García-Cruz A. Topical retinoids. In *Dermatological Treatments.* Bentham Science Publishers EAU. 2012;(p. 130).