

Nodülokistik ve Klasik Tedavilere Dirençli Aknelerde İzotretinoinn

ISOTRETINOIN IN NODULOCYSTIC AND CLASSICAL TREATMENT-RESISTANT ACNE

Sema KARAOĞLU*

* Uz.Dr.Rıfıhı Tingiz Devlet Hastanesi, A M A S Y A

Özet

Bit çütlatmada, nodülokistik veya klasik tedavilere dirençli aknesi olan hastalarda, izotretinoinin etkileri araştırıldı. Yıllardır akne şikayeti olan 20 hasta başlangıç dozu 0.5-1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin ile tedavi edildi. Daha sonra, alınan klinik yanıt ve vati etkilere göre doz ayarlaması yapıldı. Hastaların çoğunda, yalnızca 4 ayda, klinik ve istatistiksel olarak başarılı sonuçlar elde edildi. Tedavi sırasında tüm hastalarda lokal yan etkiler görülürken, bir kaç hastada şişletildi varı etkilere rastlandı. Ancak bunlar tedaviyi kesmeyi gerektirmedi. Tedavi sırası ve sonrasında biyokimyasal parametrelerde değişiklik olmadı. Sonuçta; izotretinoinin, nodülokistik akne olgularında başarılı olduğu, klasik tedavilere dirençli akne olgularında da iyi bir alternatif tedavi olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akne ve izotretinoin

T Klin J Dcrmatoi 1997. 7:181-186

Akne, pilosebace üninin bir hastalığıdır ve şiddeti değişik derecelerde olabilmektedir. Bazı hastaların tedavisinde kolay sonuç alınabilirken, bazılarınıninki, hem hastayı hem de hekimi bıktırmaktadır. Etyopatogenczi tam olarak bilinmeyen aknenin, multifaktöryecl olduğuna inanılır. Sebum üretimindeki artış, duktal hiperkornifikasyon, Propionibakterium aknes (P.aknes) ve inflamasyon, etyopatogeneizde rol oynayan başlıca faktörlerdir. Tedavide birçok topikal (benzoil peroksit, azeleik

Geliş Tarihi: 20.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.Sema KARAOĞLU
Alparslan Malı. Bahar Sok.
Soyışık Apt. B-Blok No: 34 K:5
KAYSERİ

liBu makale 1-5 Ekim 1996 XVI. Ulusal Dermatoloji Kongresinde tebliğ edildi.

T Klin J Dermatol 1997,

Summary

In this stueby, the effects of isotretinoin were investigated in patients with nodulocystic and classical therapy-resistant acne. Twenty patients who had suffered from acne for years were treated with isotretinoin, initially at doses of 0.5 or 1.0 mg/kg per day, adjusted according to clinical response and side-effects. Most patients required only 4 months therapy to produce good results clinically and ^statistically. During this therapy, there were local side-effects in all of the patients and sistetnic side-effects were observed in a few patients but these were not a handicap for ceasing the treatment. Biochemical alterations were not observed in none of the patients during and after therapy and it was concluded that isotretinoin therapy is a succesfull therapy in patients with uodulocystic acne and a good alternative therapy in patients with classical therapy-resistant acne.

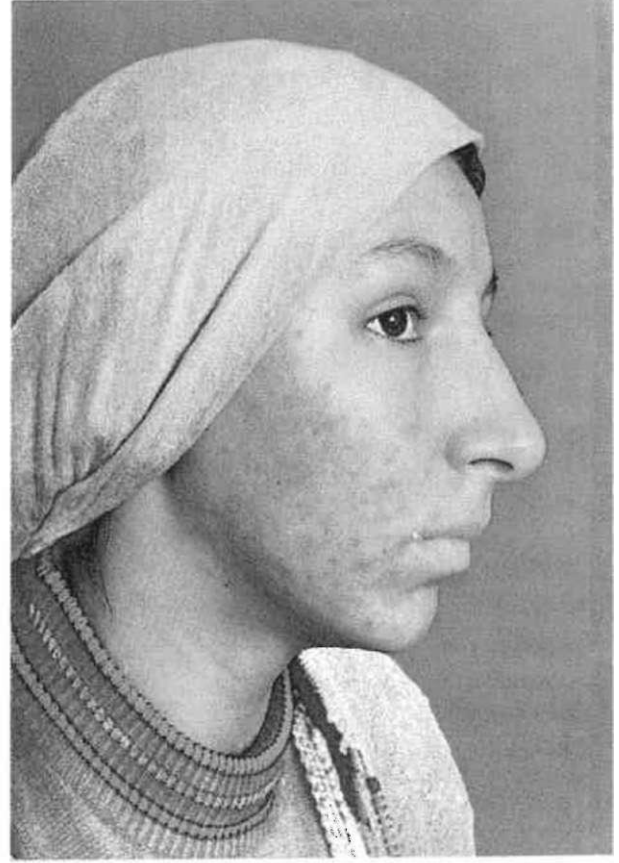
Key Words: Acne and isotretinoin

T Klin Dermatoloji 1997,7:181-186

asid, topikal antibiyotikler ve retinoidler) ve sistemik ajanlar (antibiyotikler, antiandrojenler ve retinoik asit) kullanılmaktadır(1). Birçok kaynaktan, izotretinoinin, şiddetli akne, klasik tedavilere dirençli akneler, sık nüks gösteren ya da ciddi psikolojik bozuklukların eşlik ettiği aknelerin tedavisinde başarılı bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir (2-5). Bunların dışında, Perifolikulitis kapitis, akne fulminans, gr (-) follikülit, akne rozasca gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır (5-7). Başlangıçta izotretinoin ile yalnızca nodülokistik aknesi olan hastalar tedavi edilirken, bugün tedavi edilen hastaların çoğu klasik tedavilere yanıt vermeyen orta dereceli akne vakalarıdır (8-10). Bu tür hastalarda; aknenin fiziksel ve psikolojik etkilerinden ve günümüzde akne skaiTarmm tedavisinde basit bir yöntem bulunmamasından dolayı izotretinoin tedavisi öncülmekte-



Şekil 1a. Tedavi grubundan bir hastanın tedavi öncesi klinik görünümü.



Şekil 2a. Tedavi grubundan bir hastanın tedavi öncesi klinik görünümü.

dir (8-10). İzotretinoin, akneden sorumlu tutulan başlıca etyolojik faktörlerin çoğunu modüle etmektedir. Sebüm üretiminde, komedon oluşumunda, duktuslarda ve yüzeydeki P.aknes konsantrasyonlarında azalmaya neden olur. Antienflamatuvar süreçler üzerinde, özellikle de lökosit kemotaksisinin azaltılmasında doğrudan etkileri vardır (7,11).

Materyel ve Metod

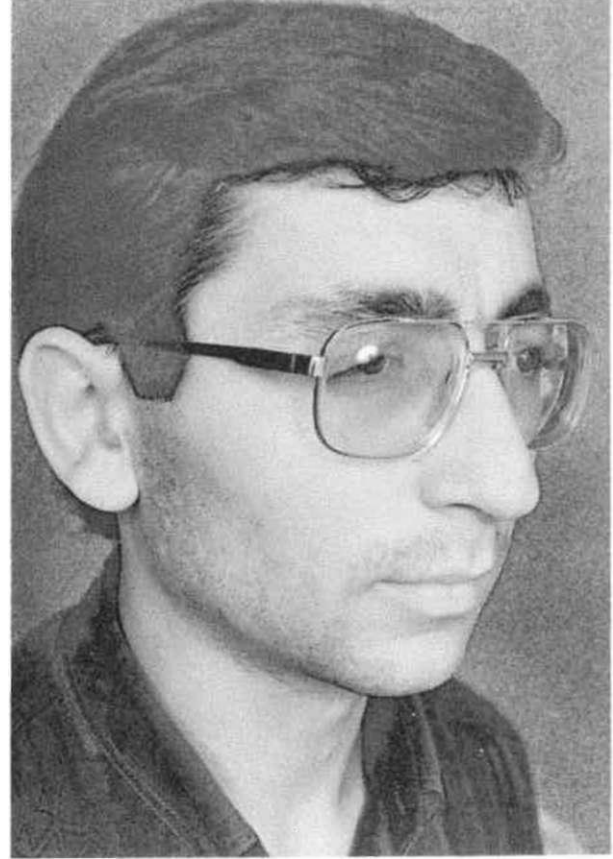
Bu çalışma, Ruhi Tingiz Devlet Hastanesi Cildiye Polikliniğine başvuran nodülözik aknesi olan veya klasik antibiyotiklerle 3 ay ya da daha fazla tedavi kürüne yanıt alınamayan veya bu tür bir tedavi sonrasında nüks gelişen toplam 20 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 21.4 olup yaş aralığı 18-31 yıl idi. Akne derecelendirmesi Leeds tekniğine göre 0-10 arasında yapıldı (12).

Çalışmaya katılan tüm hastalara ilaçla ilgili detaylı bilgi verildi ve ilaç kullanma klavuzu imzalatıldı. Hastaların 18'i daha önceden çok çeşitli tedaviler görmüş, 2 hasta hiç tedavi görmemişti. Bu iki hastada, şiddetli kistik akneli idi (Şekil 1a, 2a, 3 a).

Tedavi dozu ve süresi, ağırlık, klinik tolerans ve klinik sonuçlara göre ayarlandı. Genel bir kural olarak izotretinoin 0.5-1 mg/kg arasında değişen günlük dozlarda uygulandı (Günlük 1 mg /kg'lık doz asla aşılmadı). Toplam kümülatif doz 120 mg/kg'a tamamlandı. İzotretinoin tedavisine başlanmadan önce tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit, kan kalsiyumu ve lipid testlerini içeren bir laboratuvar değerlendirmesi yapıldı. Kontrol testlerinin ilki, tedavinin 15. gününde, daha sonra ayda bir tekrarlandı. Hastaların tedavi süresince lokal veya sistemik başka ilaç kullan-



Şekil 3a. Tedavi grubundan bir hastanın tedavi öncesi klinik görünümü.



Şekil 1b. Tedavi grubundan Şekil 1a'daki hastanın tedavi sonrası klinik görünümü.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası akne skorlarının karşılaştırılması.

	n	X ± SD
Tedavi öncesi	20	2.95 ± 0.99
Tedavi sonrası	20	0.54 ± 0.51

t= 11.98 p < 0.001

malarına izin verilmedi, yalnızca deri ve dudak kuruluğu için nötr bir nemlendirici kullanıldı.

Bulgular

Ortalama 4-7 ay boyunca izotretinoin ile tedavi edilen 20 hastanın 7'sinde (%35) tam iyileşme, 10'unda (% 50) tama yakın iyileşme, 3'ünde (%15) parsiyel iyileşme oldu. Parsiyel iyileşme olanlar da 2 derecenin altında idiler. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası akne skorları karşılaştırıldığında iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1).

1 hastada tedavinin ikinci haftasında lezyonlarda aktivasyon oldu, doz azaltılmadan tedaviye devam edildi. Bu durum yaklaşık iki hafta kadar sürüp düzeldi. Bunların dışında kalan tüm hastaların akne lezyonlarında üçüncü, dördüncü haftalardan sonra düzelmeler görülmeye başlandı. Çalışma grubu içinde tedaviye cevap vermeyen hasta olmadı (Şekil 1b, 2b, 3b).

Hastaların hiçbirinde, tedavi süresince ve tedavi sonrasında laboratuvar parametrelerinde değişiklik olmadı. 3 hastada burun kanaması nedeniyle doz azaltılmak zorunda kalındı. Doz azaltıldıktan sonra kanama şikayeti bir daha tekrarlamadı. Hastaların tamamında deri ve mukozaya ait lokal yan etkiler gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca çok hafif olmakla beraber birkaç hastada baş ağrısı, kas-eklem ağrısı gibi sistemik yan etkiler de gözlemlendi (Tablo 3). Ancak hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmadı.



Şekil 2b. Tedavi grubundan Şekil 2a'daki hastanın tedavi sonrası klinik görünümü.



Şekil 3b. Tedavi grubundan Şekil 3a'daki hastanın tedavi sonrası klinik görünümü.

Tablo 2. Tedavi sırasında hastalarda görülen muko-kütanöz yan etkiler

Lokal Yan etkiler	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Kelli t	20	100
Ağız kuruluğu	18	90
Burun kuruluğu	10	50
iritem	8	40
Yüzde kaşıntı	5	25
Lkzematöz lezyonlar	4	20
Burun kanaması	3	15
Palmoplantar deskuamasyon	2	10
Vellus tipi kıllanma	1	5
Konjunktivit	1	5

Tartışma

Akne; yağ bezlerinin işlevsel bozukluğundan kaynaklanan bir hastalıktır. Yağ bezleri, androjenik hormonların hedef organıdır ve pubertede gelişip çok miktarda yağ salgırlar. Yağ bezinin hipertrofisi ve pilosebace yapının keratinizasyonu

Tablo 3. Tedavi sırasında hastalarda görülen sistemik yan etkiler

Sistemik yan etkiler	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Baş ağrısı	3	15
Kas eklem ağrısı		10
Yorgunluk	1	5

sonucu ortaya çıkan komedon akneye özgü ilk lezyondur. Komedonda P. aknes tarafından oluşturulan kompleman aktive edici faktörler lökosit kemotaksisine neden olur ve çok sayıda enflamatuar reaksiyonu başlatırlar (13,14).

Akne tedavisinde izotretinoin kullanımındaki ilk deneyler 1970'li yıllarda başlamıştır (3). Peek ve ark. (3) oral izotretinoinle şiddetli kistik akne hastalığında aknelerin tamamen ortadan kaybolduğunu bildirmişlerdir. Daha sonraları Straus ve ark. (4), Harms ve ark. (2) da yaptıkları çalışmalar-

da şiddetli aknelerde oldukça başarılı sonuçlar elde etmişler ve bu çalışmalar sonunda 120 mg/kg'lık total kümülatif dozlarda nüksün en az olduğunu saptamışlardır. İbu çalışmalarda düşük dozlarda da tedaviye yanıt alındığını ancak nükslerin erken dönemde olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda artık izotretinoinin sadece şiddetli aknelerde değil, her türlü akne de kullanılabileceği bildirilmektedir (9)

Bu çalışmada tedaviye alınan 20 hastada da oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiş ve daha önceden yapılan çalışmalar doğrultusunda total kümülatif doz iyileşme sağlanmış olsa bile 120 mg/kg'a tamamlanmıştır. Tüm hastalar tedaviye yanıt vermiştir, ancak bu çalışmada henüz nüks konusunda birşey söylemek mümkün değildir. Şu anda en uzun takip süresi 7 aydır.

İlacın etki mekanizması henüz tartışma konusudur. İzotretinoinin sebun oluşumunu baskıladığı, antienflamatuar etkisi olduğu, antikeratimzan etkisi ve dolaylı bir antibakteriyel etkisi olduğu bilinmektedir (5,7,11). İzotretinoinin keratinolitik etkisi, keratinizasyonla ilişkili hastalıklarda açık bir şekilde gösterilmişse de (15,16) akneyi hangi mekanizma ile iyileştirdiği tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte izotretinoin, komedon oluşumunu ve akne de en fazla suçlanan ajan olan P. aknes'in yüzeysel ve duktal yoğunlaşmasını azalttığı, ayrıca bu patojen tarafından enzim ve kemotaktik faktör şahmının engellediği için dolaylı bir antienflamatuar etki gösterdiği, özellikle lenfositler üzerinde modülatör etki göstererek ve polimorf nüveli lökositlerin göçünü azaltarak da inflamasyonu baskıladıkları saptanmıştır (7,11,17,18).

İzotretinoinin hem mukokutanöz, hem de sistemik yan etkileri vardır (4,5,7). Teratojenite dışındaki yan etkileri doza bağımlıdır ve dozun azaltılmasıyla, lokal ya da sistemik tedavi uygulanmasıyla kontrol altında tutulabilir. Kadın hastalar tedavi boyunca ve tedaviden sonraki 4 hafta boyunca gebe kalmamalıdır. Bu çalışma grubundaki kadın hastaların tamamı bekar olup, hastalara ilacın teratojenik etkilerinden de bahsedilmiştir. Hastaların tümünde tedavinin ilk haftasından itibaren keilit gözlenmiştir. Bu durumun, ilacın ve metabolitlerinin epidermal yapıların biyolojisini değiştirmesinden kay-

naklandığı düşünülmektedir. Çalışma grubunda lokal yan etkilerin görülme yüzdesi oldukça yüksek olmasına rağmen, hastaların tamamı, birinci haftadan itibaren, sebun üretimindeki azalmayı klinik olarak hissetmiş, bu memnuniyet ve daha sonraları aknelerinde görülen azalmalar nedeni ile de, yan etkileri tolere edebilmişlerdir. Sistemik reaksiyonlar arasında artralji, myalji ve baş ağrıları vardır. Bunlar genellikle nonsteroid antienflamatuar ilaçlarla kontrol edilebilir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen sistemik yan etkiler çok hafif olup tedavi gerektirmemiş, dozun azaltılmasıyla tamamen düzelmiştir. İzotretinoinin yan etkilerine sıklıkla yüzde rastlanır. Bu bölgesel özelliğin altındaki patofizyolojik mekanizma henüz aydınlatılmamıştır.

İzotretinoinin akne vulgaris tedavisinde, uzun dönemde güvenilir bir etkinlik ve çoğu vaka için kesin bir iyileşme sağladığı bildirilmektedir (17,19). Doğru kullanıldığında oldukça üstün bir etkinliğe sahip olan izotretinoinin artık yalnızca ciddi derecedeki akne vakaları için saklanmaması gerektiği de vurgulanmaktadır (8-10).

Bu çalışmaya multipl antibiyotik tedavisi almış ve fayda görmemiş hastalar dahil edilmiştir. Bu nedenle ayrıca antibiyotik ile tedavi edilen bir kontrol grubu oluşturulmamıştır.

İzotretinoinin maliyeti oldukça yüksektir. Ancak uzun süreli antibiyotik tedavisi ile kıyaslandığında bu ilacın etkisi maliyetini karşılamaktadır. Hastalarda görülen tıbbi iyileşmenin yanında, psikolojik durumlarında görülen olumlu değişiklikler, ilacın maliyetini göz ardı ettirmektedir. Antibiyotiklerin akne tedavisinde önemli bir yerleri olsa da, son dönemlerdeki araştırmalara göre akne de kullanılan bazı antibiyotikler, özellikle de tetrasiklin, doksisisiklin ve eritromisin, P. aknes'teki direnç artışı nedeniyle daha az etkili olmaya başlamışlardır (20). Bu çalışmada tedavi edilen hastalardaki sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür ancak dikkat edilmesi gereken en önemli husus orta derecede aknesi olan hastalarda izotretinoinin ilk tercih olarak düşünülmemesi, klasik antibiyotikler ve bilinen topikal ajanlar kullanıldıktan sonra, yanıt almıyorsa uygulanmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' diseases of the skin. 8th ed. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunder Co., 1990:250-3.
2. Harms M, Masouye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age related: a long term follow up study. *Dermatológica* 1986, 172: 148-53.
3. Peck GL, Olsen TG, Yoder FV, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979,300:329-33.
4. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy of acne: Results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984,10:490-96.
5. Eken A, Pınar Can S, Soyuer Ü. Dermatoloji'de Klinik ve Laboratuvar Takip Gerektiren İlaçlar. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınlan, 1993: 14-24.
6. Dariey CR, Currey LILF, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. *The Royal Society of Medicine* 1984,328-30.
7. Deck GL, DiGiovanna JJ. Retinoids. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KT, eds. *Dermatology in General Medicine* 4th ed. New-York: McGraw Hill.inc, 1995: 2890-6.
8. Lehncher-Ceyrac D, Weber-Buissot MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993, 186:123-8.
9. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992,27:82-7.
10. Macdonald HS, Cunliffe WJ, Hugos BR. Treatment of the depressed and dysmorphic acne patient. *Clin Exp Dermatol* 1991, 16:210-1.
11. King K, Jones DFL, Daltrey DC, et al. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol* 1982,107:583-90.
12. Burke BM, Cunliffe WJ. The assesment of acne vulgaris: The Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984, 111:83-92
13. Cunliffe WJ, Sinister S. Pathogenesis of Acne. *Lancet* 1969, 685-87.
14. Strauss IS. Sebaceous Glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KT, eds. *Dermatology in General Medicine* 4th ed. New-York: McGraw Hill.Inc, 1995: 709-14.
15. Bergfeld WF, Derbes VJ, Elias PM, et al. The treatment of keratosis palmaris et plantaris with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6:727-31.
16. Dicken CH, Baver EA, Hazen PG, et al. Isotretinoin treatment of Darier's Disease. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6:721-6.
17. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, et al. Isotretinoin for acne-10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993, 129:292-6.
18. Savaşkan H. Oral Retinoidler. *Dermatoloji'de Gelişmeler Simpozyumu*, İstanbul 1991, 67-72.
19. Cunliffe WJ, Jones DH, Pritlove J, et al. Long term benefit of isotretinoin in acne. In Savrat JM, ed. *Retinoids: new trends in research and therapy. Retinoid Symposium*, Geneve, 1984. Basel: Karger, 1985: 242.
20. Eady EA, Jones CE, Tipper JL, et al. Antibiotic resistant Propionibacteria in acne: need for policies to modify antibiotic usage. *BMJ* 1993, 306: 556-56.