

# İsotretinoin Yan Etkileri: Devlet Hastanesinde Etkili Akne Tedavisine Engel mi?

## Are the Should Side Effects of Isotretinoin Limit its Use in State Hospital?

Hilal GÖKALP<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği,  
Malatya Devlet Hastanesi, Malatya

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 07.05.2012

*Bu çalışma, 7. Ege Dermatoloji Günleri  
(9-13 Mayıs 2012, İzmir)'nde  
sözlü bildiri olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hilal GÖKALP  
Malatya Devlet Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği,  
Malatya, TÜRKİYE  
hilalgkpl@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Akne vulgaris, genç nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır. İsotretinoin, günümüzde akne etyopatogenezinde rol alan tüm faktörlere etkili tek ilaçtır. Ancak tedavi esnasında görülen yan etkiler isotretinoin kullanıma oranını sınırlamaktadır. Bu çalışmada, bir devlet hastanesinde isotretinoin tedavisi başlanan 223 akneli hastada ilaca bağlı ortaya çıkan mukokutanöz ve sistemik yan etkileri değerlendirdik. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2011 yılı içerisinde dermatoloji polikliniğine başvuran, yaşları 14-40 (ortalama 21,35±5,45) yıl arasında değişen 223 orta ve şiddetli akneli hasta dâhil edildi. Hastalara 0,5-1 mg/kg/gün dozlarında isotretinoin başlandı ve kümülatif doz en az 120 mg/kg olacak şekilde tedaviye 6-9 ay devam edildi. Hastalar yan etkiler açısından aylık olarak değerlendirildi. **Bulgular:** 223 hastanın 176 (%78,9)'sı kadın, 47 (%21,1)'si erkekti. En sık görülen mukokutanöz yan etkiler keilit, kseroderma ve mukozalarda kuruluk iken, sistemik yan etkilerden en fazla miyalji gözlemlendi. Yedi (%3,1) hasta çeşitli sebeplerden dolayı tedaviyi bırakırken, hastaların büyük kısmında gelişen yan etkiler düzenli izlem ve destek tedaviler ile kontrol altına alındı. **Sonuç:** Devlet hastanelerine müracaat eden akneli hasta sayısının çokluğu dikkate alındığında, bulgularımız gerekli önlemleri aldıktan sonra orta ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde en etkin tedavi seçeneği olan isotretinoini rahatlıkla kullanabileceğimizi düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akne vulgaris; isotretinoin; istenmeyen etkiler

**ABSTRACT Objective:** Acne vulgaris is the most common skin disorder, affecting 85% of the young population. Isotretinoin is currently the only agent that is effective against all the major etiological factors in acne pathogenesis; however, its use is limited by side effects. We evaluated the mucocutaneous and systemic side effects in 223 patients with acne under isotretinoin treatment in a state hospital. **Material and Methods:** 223 patients [aged 14-40 years, 176 (78.9%) female and 47 (21.1%) male] with moderate to severe acne admitted to the sermatology outpatient department during the year 2011 were included. Systemic isotretinoin was initiated at the dose of 0.5-1 mg/kg/day and titrated over 6-9 months up to a cumulative dose of 120 mg/kg at the minimum. Patients were followed up once a month to monitor the side-effects. **Results:** The most common mucocutaneous side effects were found to be cheilitis, xeroderma and dryness of mucosa. Myalgia was the most common systemic side-effect. Although 7 (3.1%) patients discontinued treatment due to various reasons, most of the side-effects were under controlled with regular follow-up and effective management. **Conclusion:** Considering the high incidence of acne vulgaris and the size of the patient load, we believe isotretinoin remains to be the most effective treatment option in acne vulgaris when side effects are monitored and managed regularly.

**Key Words:** Acne vulgaris; isotretinoin; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22(1):1-7

**A**kne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. On iki-yirmi dört yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır. Akne kendini sınırlayan bir hastalık olmasına rağmen skatris bırakabilmesi ve psikolojik sorunlara yol

açabilmesi nedeni ile mutlaka tedavi edilmelidir. Hafif şiddette aknesi olanlarda topikal tedaviler genellikle yeterli iken, orta ve şiddetli lezyonu olanlarda topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı tercih edilmelidir.<sup>1</sup>

İsotretinoin (13-cis retinoik asit), A vitamini metabolizması ile oluşan, doğal, fizyolojik bir bileşiktir. Şiddetli, dirençli, nodüler akne tedavisinde 1982 yılında onay almıştır. Günümüzde, oral antibiyotik dâhil diğer tedavilere yanıtızsız orta ve inflamatuvar akne, kronik akne, şiddetli sebore, piyoderma fasiyale ve gram negatif folikülit tedavisinde de kullanılmaktadır. Akne vulgaris tedavisinde birçok isotretinoin doz rejimi bulunmaktadır. Ancak en sık önerilen rejim 0,5-1 mg/kg/gün şeklindedir. Relaps riskini en aza indirmek için önerilen kümülatif doz ise 120-150 mg/kg'dir.<sup>2,3</sup> Tedavi süresinin uzun, maliyetinin yüksek olması ve özellikle tedavi esnasında görülen yan etkiler, günümüzde isotretinoinin bir kısım doktor ve hasta tarafından kullanılma oranını sınırlamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, bir devlet hastanesinde isotretinoin kullanımı esnasında görülen yan etkileri değerlendirmek ve bu yan etkilerin tedavi edilebilirliğini kanıtlayarak, gerekli vakalarda isotretinoin tedavisinden kaçınılması gerektiğini göstermektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, 2011 yılı içerisinde dermatoloji polikliniğine başvuran 14-40 yaşları arasında, klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre grade 4 ile grade 8 arasında olan 223 orta ve şiddetli akne vulgarisli hasta dâhil edildi. Hastalara günlük isotretinoin dozu 0,5 mg/kg dozunda başlandı. Takip süresince isotretinoin 0,5-1 mg/kg/gün dozlarında verildi ve kümülatif doz en az 120 mg/kg olana kadar tedaviye devam edildi. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan rutin biyokimya, lipid profili, hemogram tetkikleri ve kadın hastalardan β-HCG testi istendi. Kadın hastalar kontrasepsiyon hakkında bilgilendirildi. Hastalar aylık olarak yan etkiler açısından değerlendirildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows versiyon 16.0 yazılım programı kul-

lanıldı. Yaş değişkeni için ortalama±standart sapma, diğer değişkenlerin sonuçları ise sayı ve yüzde olarak sunuldu.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 223 hastanın 176 (%78,9)'sı kadın, 47 (%21,1)'si erkekti. Hastaların yaşları 14-40 (ortalama 21,35±5,45) yıl arasında değişiyordu.

Mukokutanöz yan etkiler içerisinde keilit hastaların hepsinde (%100) görüldü. Kseroderma 140 (%62,8), mukozalarda kuruluk 92 (%41,3), egzematöz dermatit 81 (%36,3), burun kanaması ise 64 (%28,7) hastada gözlemlendi. Diğer mukokutanöz yan etkiler içerisinde atrofik skar 26 (%11,7), fasiyal eritem 15 (%6,7), alopesi 8 (%3,6), herpes simpleks enfeksiyonu 6 (%2,7), kaşıntı 4 (%1,8) ve piyojenik granülom 1 (%0,4) hastada gözlemlendi. Ayrıca, 6 (%2,7) hastada tedavinin ilk ayında akne şiddetinde artış gözlemlendi.

Sistemik yan etkiler mukokutanöz yan etkilere oranla daha az sıklıkta görüldü. Sistemik yan etkiler içerisinde miyalji 49 (%22), psikolojik yan etkiler 34 (%15,2), santral sinir sistemi (SSS) yan etkileri 12 (%5,4), gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri 10 (%4,5), artralji 9 (%4), çarpıntı 4 (%1,8), göğüs ağrısı 2 (%0,9), nefes darlığı 1 (%0,4) hastada gözlemlendi. Biyokimyasal parametrelerden total kolesterol 28 (%12,6), trigliserid 28 (%12,6), karaciğer enzim düzeyleri ise tedavi süresince sadece 4 (%1,8) hastada yüksek değerlerde saptandı. Kadın hastaların 22 (%12,5)'sinde adet düzensizliği, 8 (%4,5)'inde ise kıllanma artışı gözlemlendi. Ayrıca, tedavi süresince 1 (%0,4) hasta hiperhidroz geliştiğinden yakındı. Toplam 7 (%3,1) hasta çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi bıraktı.

## TARTIŞMA

İsotretinoin, günümüzde akne vulgaris tedavisinde %70-89 kadar yüksek remisyon oranıyla kullanılan etkili tedavi ajanıdır. Ancak, mevcut yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlanmaktadır.<sup>2,4,5</sup>

İsotretinoinin yan etkileri A hipervitaminozunda görülen etkilere benzemektedir. Yan etkiler mukokutanöz ve sistemik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Teratojenite dışındaki etkilerin

görülme sıklığı ve şiddeti doza bağımlıdır; destek tedaviler ile kontrol altına alınabilmektedir ve ilacın kesilmesi ile geri dönüşlüdür. Akut toksisite-lerde esas olarak deri ve mukoz membranlar, kronik toksisite-lerde ise özellikle iskelet sistemi etkilenmektedir.<sup>2,6,7</sup>

İsotretinoinin hiç şüphesiz en önemli yan etkisi teratojenitedir. Gebelik kategorisi X olan ilacın gebelerde kullanımı kontrendikedir. Fetüste özellikle SSS, KVS ve kraniofasiyal malformasyonlara, düşüklere ve ölü doğumlara neden olabilmektedir. Tedavi öncesi doğurganlık çağındaki tüm kadınlar kontrasepsiyon konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavinin başında, tedavi süresince her ay ve tedaviden bir ay sonra gebelik testi yapılmalıdır. İsotretinoin teratojen olduğu halde mutajen değildir. Tedavi bitiminden bir ay sonra gebe kalınabilir.<sup>8</sup> Bu nedenle, çalışmaya dâhil olan doğurganlık çağındaki tüm kadın hastalardan, tedavi öncesi  $\beta$ -HCG testi istendi ve hastalar kontrasepsiyonun önemi konusunda bilgilendirildi. Çalışmamızda tedavi süresince gebe kalan hastaya rastlanmadı.

İsotretinoin kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler mukokutanöz yan etkiler olup, bunlar içerisinde en sık gözlenen ise keilittir. Aslında keilit tedaviye uyumun da bir göstergesidir.<sup>9</sup> Mukokutanöz yan etkiler sebum üretiminde azalma, stratum korneumda incelleme ve deri bariyer fonksiyonlarındaki değişikliklere ikincil gelişmektedir. Hastaların tamamına yakınında değişen şiddette keilit görülmektedir. Bu olguların da yaklaşık %95'inde keilit tedavinin ilk 10 günü içinde gelişmektedir.<sup>10</sup> Çalışmada, literatüre benzer şekilde tüm hastalarda değişen oranlarda keilit gözlemlendi ve topikal nemlendiriciler ile büyük oranda kontrol altına alındı.

Olguların yarısından fazlasında ise mukoz membranlarda kuruluk ve kseroderma gözlenebilmektedir. Özellikle soğuk ve kuru havalarda alevlenen ekzematöz dermatite rastlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kseroderma %47-85, ekzematöz dermatit ise %30 civarında saptanmıştır.<sup>11,12</sup> Çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %62,8 ve %36,3 olarak görüldü ve semptomlar topikal nemlendiriciler, kısa süreli topikal kortikosteroidler ile geri-

ledi. Göz, burun ve ağız mukozalarının kurumasına bağlı gözlerde yanma-batma hissi, burun kanaması ve ağız kuruması-susuzluk gibi semptomlar isotretinoin tedavisi sırasında sıkça karşılaştığımız bulgulardır. Brito ve ark.nın 150 akne vulgarisli hastayı dâhil ettikleri bir çalışmada mukozalarda kuruma %47, burun kanaması %21 oranında gözlemlenmiştir.<sup>11</sup> Çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %41,3 ve %28,7 olarak saptandı. Şiddetli burun kanaması olan 4 hasta KBB polikliniği tarafından görüldü ve lezyonları koterize edildi. İzlemde isotretinoin dozu azaltılan dört hastanın üçünde şikâyetler gerilerken, bir hastanın tekrarlayan, şiddetli burun kanaması olması nedeniyle tedavisi kesildi. Burun kuruluğu tarifleyen hastalara çeşitli nemlendiriciler ve topikal mupirosin önerildi. Hastaların büyük kısmında, mukozalardaki kurumaya bağlı yan etkiler tedavinin ilk aylarında daha şiddetli seyretti.

İsotretinoin tedavisinin genellikle ilk 6 haftalık döneminde hastaların yaklaşık %6-8'inde görülen ve *Propionibacterium acnes* salınımının sorumlu tutulduğu akne şiddetinde bir alevlenme gözlenebilmektedir.<sup>13</sup> Bu çalışmada ise akne alevlenmesi sadece 6 (%2,7) hastada gözlemlendi ve bu hastalara verilen isotretinoin dozu azaltılarak tedaviye 2-3 hafta 0,5-1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi eklendi. Kısa süreli sistemik kortikosteroid etkisiyle akne şiddetinde alevlenme kontrol altına alındı.

Pruritus, saçlarda incelleme ve alopesi ise daha az sıklıkta görülen mukokutanöz yan etkilerdendir.<sup>14</sup> Çalışmada 4 (%1,8) hasta şiddetli pruritus, 8 (%3,6) hasta ise alopesiden şikâyet etti. Şiddetli saç dökülmesi tarifleyen bir hasta kendi isteği ile tedaviyi bıraktı. Fotosensitivite ile ilişkili yüzde eritem, herpes labiyalis, onikoliz, tırnak distrofisi, periungual piyogenik granülom, paronişi, perleş, atrofik skar ve dermabrazyon veya lazer tedavisi ile tetiklenebilen keloid skar oluşumu diğer kutanöz yan etkilerdendir.<sup>14-17</sup> Bir (%0,4) hastada tedavinin 5. ayında olağan yerleşim dışında yanakta 1 cm çapında piyogenik granülom gelişti, kanama şikâyeti olan hastanın lezyonu koterize edildi. Çalışmada görülen mukokutanöz yan etkiler Tablo 1'de görülmektedir.

**TABLO 1:** İsoetretinoin kullanan hastalarda ortaya çıkan mukokutanöz yan etkiler.

Mukokutanöz yan etkiler	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi %
Keilit	223	100
Kseroderma	140	62,8
Mukozalarda kuruluk	92	41,3
Egzematöz dermatit	81	36,3
Epistaksis	64	28,7
Atrofik skar	26	11,7
Fasiyal eritem	15	6,7
Alopesi	8	3,6
Akne alevlenmesi	6	2,7
Herpes simpleks enfeksiyonu	6	2,7
Pruritus	4	1,8
Piyojenik granülom	1	0,4

İsoetretinoin kullanımı sırasında birçok sistemik yan etki de gözlenebilmektedir. Sistemik yan etkiler başlıca göz, kas-iskelet sistemi, GİS, psikolojik ve SSS üzerinedir. Çalışmada gözlenen sistemik yan etkiler Tablo 2'de görülmektedir.

Kseroftalmi, gece körlüğü, konjunktivit, keratit, blefarit ve optik nörit oftalmolojik yan etkiler arasındadır. Korneal opasiteler, katarakt, geçici veya kalıcı olabilen görme kaybı da isoetretinoin kullanımı sırasında bildirilmiştir.<sup>6</sup> Mukozalardaki kuruma bağlı kseroftalmi gelişen 25 (%11,2) hastada suni gözyaşı damlaları ile bulgular geriledi. Blefarit gelişen 2 (%0,9) hastada ise topikal antibiyotikler ile bu durum kontrol altına alındı.

Miyalji, isoetretinoin kullanan hastalarda en sık gözlenen kas-iskelet sistemi bulgusudur. Özellikle düzenli fiziksel egzersiz yapanlarda görülmektedir. Şiddetli olgularda olası rabdomiyolize bağlı serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde artış gözlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, isoetretinoin kullanımı sırasında hastaların %15'inde miyalji, %16-51'inde ise artmış CPK enzim düzeylerine rastlanmıştır.<sup>11,18</sup> Çalışmamızda hastaların %22'si miyalji tarifledi. Özellikle sırt ve bel kaslarında ağrı tarifleyen hastalar fiziksel aktivite sonrası şikâyetlerinin arttığını, parasetamol veya non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile şikâyetlerinin gerilediğini belirtti.

Uzun süre isoetretinoin alan hastalarda sık olmasa da hiperostozis, periostozis, demineralizasyon, şiddetli kemik ağrısı ve çocuklarda epifizlerin erken kapanması görülebilmektedir.<sup>14,19</sup> Ayrıca isoetretinoin kullanımı esnasında artrit, artralji, sırt ağrısı ve osteoporoz gelişebilmektedir. Diğer yan etkilerden farklı olarak kemik üzerindeki yan etkileri, tedavi bitiminden sonra büyük oranda kalıcı olmakta ve birkaç yıl sonraki radyografilerde de görülebilmektedir.<sup>20</sup> Çalışmamızda sadece 9 (%4) hasta artralji tarifledi ve NSAİİ kullanımı ile şikâyetleri geriledi.

İsoetretinoinin SSS üzerine olan etkileri nadirdir. Bunlar arasında en sık görülenler baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmadır. Ayrıca, papil ödeminin eşlik edebileceği persistan baş ağrısı, bulantı, kusma ve görmede bulanıklık varlığında psödötümör serebriden şüphelenilmeli ve tedavi derhal kesilmelidir. Eş zamanlı tetrasiklin kullanımı esnasında psödötümör serebri riski arttığından, kesinlikle bu iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.<sup>9</sup> Çalışmada baş ağrısı 12 (%5,4) hastada gözlemlendi. İntrakraniyal hipertansiyon saptanmayan 12 hastanın biri şiddetli baş ağrısı tariflemesi nedeni ile nöroloji bölümüne konsülte edildi. Migren teşhisi konulan hasta isoetretinoin alımı ile şikâyetlerinin tekrarlaması nedeniyle kendi isteği ile tedaviyi sonlandırdı. Baş ağrısı şikâyeti olan diğer hastalara NSAİİ tedavisi başlandı ve tedavi ile şikâyetleri geriledi.

**TABLO 2:** İsoetretinoin kullanan hastalarda ortaya çıkan sistemik yan etkiler.

Sistemik yan etkiler	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi %
Miyalji	49	22
Psikolojik	34	15,2
Kseroftalmi	25	11,2
Santral sinir sistemi	12	5,4
Gastrointestinal sistem	10	4,5
Artralji	9	4
Çarpıntı	4	1,8
Göğüs ağrısı	2	0,9
Nefes darlığı	1	0,4
Trigliserid yüksekliği	28	12,6
Kolesterol yüksekliği	28	12,6
Karaciğer fonksiyon testi yüksekliği	4	1,8

İsotretinoinin özellikle yüksek dozlarının kardiyak sorunlara da neden olabileceği öngörülmüştür. Ancak kardiyak bulgular vaka raporları ile sınırlıdır. Hasdemir ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 16 yaşındaki erkek hasta, isotretinoin tedavisi başladıktan bir hafta sonra atriyal taşikardi nedeni ile başvurmuş ve tedavinin kesilmesi ile kardiyak şikâyetinin gerilediği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Çalışmada 4 (%1,8) hasta çarpıntı, 2 (%0,9) hasta göğüs ağrısı ve 1 (%0,4) hasta nefes darlığından şikâyet etti. Yapılan değerlendirmelerde çarpıntı tarifleyen bir hastada atriyal fibrilasyon saptandı ve tedaviye son verildi. Tedavi sonrası kardiyoloji kontrollerine gelen hastada bir patoloji saptanmadı.

Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve karaciğer enzim düzeylerinde artış hastaların ortalama %15-25'inde görülmektedir. Genellikle isotretinoin dozunun azaltılması ile değerler kontrol altına alınır. Nadiren tedavinin kesilmesi gerekebilir. Tedavi sonrası lipid düzeyleri hızla düşer. Günümüzde karaciğer enzim ve lipid düzeylerinin tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve sonraki her üç ayda bir bakılmasının yeterli olduğu görüşü hakimdir.<sup>22</sup> Çalışmada trigliserid ve kolesterol düzeyleri 28 (%12,6)'er, karaciğer enzim düzeyleri ise sadece 4 (%1,8) hastada normalden yüksek saptandı. Dokuz (%4) hastada trigliserid ve kolesterol yüksekliği birlikte gözlemlendi. Tedavi dozunun azaltılması ve diyet önerisi ile bir hasta dışında tüm hastalarda değerler normal sınırlara geriledi. Persistan hipertrigliseridemi olan bir hastanın tedavisi kesildi.

İsotretinoin kullanımı sırasında birkaç vaka raporu şeklinde hematolojik toksisite, ürtiker ve pitriasis rosea benzeri allerjik reaksiyonlar da tanımlanmıştır.<sup>11</sup> Ancak bizim çalışmamızda allerjik reaksiyon gösteren hastaya rastlanmadı.

Bulantı, kusma, konstipasyon, özofajit, gastrit, akut hepatit ve kolit gibi GİS yan etkileri isotretinoin kullanımı sırasında nadiren gözlenmektedir. Ayrıca, isotretinoin tedavisinin intestinal epitelyal hücre matürasyonunda bozulmaya, inflamasyona ve mukozal bütünlüğü sağlayan glikoprotein metabolizmasında değişikliğe yol açarak killer T-hücre aktivitesinin artmasına ve böylece inflamatuvar bağırsak hastalıklarına (İBH) neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>23-25</sup> Passier ve ark., isotretinoin kulla-

nımı sonrası takip eden birkaç ay içinde yaşları 17-19 yıl arasında değişen iki ülseratif kolit (ÜK) ve bir Crohn hastası tanımlamışlar ve isotretinoinin yatkın kişilerde T hücre aktivitesine yol açarak İBH'ye neden olabileceği görüşünü öne sürmüşlerdir. Ancak İBH gelişen bu hastalarda isotretinoin tedavisinden önce veya tedavi sırasında bir pre-İBH olabileceği ve isotretinoinin İBH'yi alevlendirmiş olabileceği de öne sürülmüştür. Bir başka hipotez ise isotretinoin tedavisinin kesilmesinin intestinal dokuda anormal bir proliferasyona neden olarak İBH oluşumuna neden olmasıdır.<sup>23</sup> Crockett ve ark.nın yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında ise 8189 İBH (3664'ü Crohn, 4428'i ÜK ve 97'si nonspesifik İBH) olan grup 21,832 kişiyi içeren sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, isotretinoin kullanımı ile ÜK gelişimi arasında küçük de olsa bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin isotretinoin dozu ile doğru orantılı bir şekilde ortaya çıktığı görüşü öne sürülmüştür.<sup>26</sup> Çalışmamızda 10 (%4,5) hastada bulantı, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, ve hematokezya olmak üzere çeşitli GİS bulguları gözlemlendi. Ancak yapılan incelemelerde İBH'ye dair herhangi bir bulgu izlenmedi. Hemoroide bağlı şiddetli hematokezyası olan ve isotretinoin tedavisi ile konstipasyona bağlı kanama şikâyetinin arttığı bir hastada tedavi sonlandırıldı.

İsotretinoine bağlı sık olmasa da depresyon, intihar eğilimi, psikoz ve agresif davranışlar gibi psikolojik yan etkiler de tanımlanmıştır. Ancak yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, isotretinoinin depresif semptomları azalttığı veya değiştirmedeği öne sürülmüştür.<sup>27,28</sup> Jick ve ark., isotretinoin alan 7535 ve oral antibiyotik alan 14376 akneli hastayı karşılaştırmış ve isotretinoinin depresyon, suisid ve diğer psikolojik hastalıklar riskini artırmadığını belirtmişlerdir.<sup>29</sup> Çalışmamızda anksiyete, depresyon gibi psikolojik yan etki tarifleyen 34 (%15,2) hastanın hemen hemen hepsinde alta yatan çeşitli stres faktörleri mevcuttu. Majör depresyon tanısı konan bir hasta kendi isteği ile isotretinoin tedavisini bıraktı.

Son yıllarda, isotretinoinin androjenik hormonların düzeyinde değişikliğe neden olarak kadın hastalarda hirsutismus ve adet düzensizliği gibi hiperandrojenizm bulgularına neden olabile-



çeği de öne sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda, isotretinoinin pulsatil GnRH salınım paternini etkileyerek adet düzensizliğine yol açabileceği gösterilmiştir.<sup>30</sup> Pham ve ark. ise isotretinoinin retinoid A ve retinoid X reseptör agonistleri aracılığıyla olası bir insülin direncine yol açtığını, bunun da altta yatan polikistik over sendromunu ortaya çıkartarak serum androjenik hormon düzeylerinin artışına ve böylece amenore ve hirsutismusa neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. İso-tretinoin tedavisi esnasında ortaya çıkan serum androjenik hormon yüksekliğinin ve insülin direncinin ise tedavi sonrası normale döndüğünü belirtmişlerdir.<sup>31</sup> Öte yandan bir kısım çalışmada ise isotretinoinin antiandrojenik etkiye neden olabileceği öne sürülmüştür. Palatsi ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, isotretinoin tedavisinin 12. haftasında serum androstenedion ve testosteron düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilmiş ve isotretinoinin antiandrojenik etkiye neden olabileceği belirtilmiştir.<sup>32</sup> Ancak isotretinoinin androjenik hormonlara olan etkisi hâlâ netlik kazanamamıştır. Bu çalışmada kadın hastaların 22 (%12,5)'sinde adet düzensizliği, 8 (%4,5)'inde ise özellikle yüzde olmak üzere kıllanma artışı gözlemlendi. Yapılan ileri incelemelerde adet düzensiz-

liği ve hirsutismus tarifleyen üç hastaya polikistik over sendromu tanısı kondu ve tedaviye oral kontraseptif eklendi.

## SONUÇ

Günümüzde özellikle genç popülasyonda akne ve akne skarına bağlı estetik kaygılar giderek artmaktadır. Skar gelişimi akneli hastalarda psikolojiyi bozarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Akne vulgarisin erken dönemde etkin bir şekilde tedavi edilmesi ile bu kaygılar önemli oranda azalmaktadır. Orta-şiddetli akne vulgaris tedavisinde en yüksek başarı oranına sahip isotretinoinin teratojenite dışındaki yan etkilerinin geri dönüşümlü ve destek tedaviler ile kontrol altına alındığı bilinmektedir. Bu çalışma ile bir devlet hastanesinde isotretinoin kullanımını sırasında görülebilecek yan etkiler değerlendirilmiş olup, önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır. Mevcut yan etkiler ise düzenli takipler ile kontrol altına alınmıştır. Sonuç olarak, devlet hastanelerine müracaat eden akneli hasta sayısının çokluğu dikkate alındığında, bulgularımız gerekli önlemleri aldıktan sonra orta ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde en etkin tedavi seçeneği olan isotretinoini sorunsuz bir şekilde kullanabileceğimizi düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Tom WL, Barrio VR. New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(4):436-40.
- Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004;22(5):412-8.
- Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.690-703.
- Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: fascinating up-and-coming scenario. *J Dermatol* 2003;30(5):355-80.
- Ortonne JP. Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree? *Dermatology* 1997;195 (Suppl 1):34-7.
- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1 Suppl):1-37.
- Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2004;69(9):2123-30.
- Çıkmış AÇ, Seyhan M. [Efficiency and side effects of isotretinoin usage in the treatment of acne vulgaris]. *TURKDERM* 2008;42(2):51-5.
- Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(2):119-29.
- Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53(3):358-88.
- Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB. [Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin]. *An Bras Dermatol* 2010;85(3):331-7.
- Polat M, Öztaş P, İlhan MN, Allı N. [Clinical side-effects and results of systemic isotretinoin treatment in patients with nodulocystic acne]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18(2):72-6.
- Chivot M. [Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin]. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(3 Pt 1):224-8.
- Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206(1):37-53.
- Ginarte M, Peteiro C, Toribio J. Keloid formation induced by isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 1999;38(3):228-9.
- Önder M, Öztaş MO, Öztaş P. Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. *J Dermatol Treat* 2001;12(2):115-6.
- Türel A, Öztürkcan S, Şahin MT, Türkdoğan P. A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(5):609-11.

18. Landau M, Mesterman R, Ophir J, Mevorah B, Alcalay J, Harel A, et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001;81(5):350-2.
19. DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):709-17.
20. Baxter KF, Cunliffe WJ. Retinoid herpeticum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(6):557-8.
21. Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C, Ildizli M, Ulucan C, Ceylan C. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(4):348-9.
22. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006;19(5):272-9.
23. Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP. Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006;64(2):52-4.
24. Ahmed R, Pezzone M. Isotretinoin-associated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):394-6.
25. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol* 2009;104(10):2387-93.
26. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(9):1986-93.
27. Kellett SC, Gawkrödger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005;15(6):484-8.
28. Ferguson SA, Cisneros FJ, Gough B, Hanig JP, Berry KJ. Chronic oral treatment with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) or all-trans-retinoic acid does not alter depression-like behaviors in rats. *Toxicol Sci* 2005;87(2):451-9.
29. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000;136(10):1231-6.
30. Crosignani PG, Vegetti W. A practical guide to the diagnosis and management of amenorrhoea. *Drugs* 1996;52(5):671-81.
31. Pham T, Scofield RH. 13-cis-Retinoic acid (isotretinoin) unmasking of clinical polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2007;13(7):776-9.
32. Palatsi R, Ruokonen A, Oikarinen A. Isotretinoin, tetracycline and circulating hormones in acne. *Acta Derm Venereol* 1997;77(5):394-6.