

Nodüler ve Nodülokistik Aknede İso­retino­in

ISOTRETINOIN FOR NODULAR AND NODULOCYSTIC ACNE

Teoman ERDEM*, Ali KARAKUZIJ*, Şevki ÖZDEMİR**,
Necmettin AKDENİZ***, Fatma SAHAN***, Mustafa ATASOY***

* Yrd.Doç.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.

** Prof.Dr.,Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.

*** Dr..Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ERZURUM

Özet

Şiddetli aknede isotretino­inle başarılı sonuçlar alındığı bilinmektedir. Ülkemizde akne tedavisinde isotretino­inle ilgili çok az çalışma yapılmış olduğundan, amacımız hastalarımızda nodüler ve nodülokistik akne tedavisinde isotretino­inin klinik ve yan etkilerini belirlemektir.

Toplam 50 hasta tedaviye alındı. Hastalar klinik bulgular, kullanılan isotretino­in dozu, ilaca verilen yanıt, klinik ve laboratuvar yan etkilere göre değerlendirildi.

Hastaların aldığı isotretino­in dozu 0.5-1 mg/kg/gün, tedavi periyodu 14-26 hafta, total kümülatif doz ise 75-110 mg/kg arasında idi. Olguların % 90'ında tam, %10'unda ise kısmi iyileşme oldu. Hastaların %100'ünde yan etki oluştu, 2 hasta yan etkiler yüzünden tedaviyi bıraktı. En önemli laboratuvar yan etki serum trigliserid yükselmesiydi.

Nodüler ve nodülokistik akne tedavisinde isotretino­in iyi tolere edilir bir ilaçtır ve iyi sonuç alınır.

Anahtar Kelimeler: Nodüler akne, Nodülokistik akne,
İso­retino­in

T Klin J Dermatol 1999, 9:75-78

Nodüler ve nodülokistik akne, tedaviye kolay yanıt vermeyen inflamatuvar şiddetli nodul ve kistlerle seyreden akne formlarıdır (1). AH trans retinoik asidin sentetik bir izomeri olan isotretino­inin klasik tedavilere cevap vermeyen nodüler ve nodülokistik aknede uzun süreli bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (2-10). İlk kez Peck ve arkadaşlarının (11) isotretino­inin aknede

Geliş Tarihi: 11.07.1998

Yazışma Adresi: Dr.Teoman ERDEM
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD Yakutiye Hastanesi
ERZURUM

T Klin J Dermatol 1999, 9

Summary

The remarkable results achieved with isotretino­in in the treatment of severe acne are well known. Because there are few studies about use of Isotretino­in in the treatment of acne vulgaris in our country, we aimed to determine the clinical efficacy and side effects of oral isotretino­in in the treatment of nodular and nodulocystic acne in our cases.

Fifty patients had been treated with isotretino­in. The patients were evaluated according to clinical findings, dose of isotretino­in, response to the drug, and clinical and laboratory side effects.

The patients received isotretino­in 0.5-1 mg/kg/day (for 14-26 weeks), total cumulative dose of 75-110 mg/kg. Of the patients, 90% had an entire response and 10% had poor responses. Adverse effects occurred in 100% of the patients, two patients stopped the therapy because of side effects. Elevation of serum triglyceride levels was the most significant laboratory side effect.

Isotretino­in is a well tolerated drug and produces well results in the treatment of nodular and nodulocystic acne.

Key Words: Nodular acne, Nodulocystic acne. Isotretino­in

T Klin Dermatoloji 1999, 9:75-78

uzun süreli remisyon sağladığını rapor etmelerinden sonra bir çok araştırmacı çalışmalarıyla bunu teyit etmişlerdir (1,2,12,13). İso­retino­inle ilgili ülkemizde az sayıda çalışma yapıldığından (9,10,13); amacımız, hastalarımızda isotretino­inin tedavi edici etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmektir.

Materyel ve Metod

Ekim 1996-Mayıs 1997 yılları arasında klini­ğimize başvuran klasik tedavilere dirençli 29 (%58)'u erkek, 21 (%42)'i kadın toplam 50 nodüler ve nodülokistik akneli hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Olgular en az 1 aydır herhangi bir topi-

kal veya sistemik akne tedavisi görmeyen, değişik akne tedavileri kullanmış ancak pek fayda görmemiş ve aynı zamanda daha öncesinde isotretinoin tedavisi görmemiş hastalardan seçildi. Nodüler ve nodülokistik akne lezyonu olmayan hastalar tedavi dışı bırakıldı. Olgular tedavinin süresi, uygulama protokolü ve muhtemel yan etkiler açısından bilgilendirildi. Olgulara 0.5-1 mg/kg/gün dozunda isotretinoin başlandı ve ortalama 16 hafta süreyle verildi. Olguların toleransına ve yan etkilere göre doz ayarlandı. Olguların tedavi öncesi ve sonrası akne derecelendirmesi çalışmanın gereklerine uyarlanarak, Burke ve Cunliffe'nin sınıflandırmasına (14) göre yapıldı. 0-9 arasındaki bu derecelendirme sisteminde hem lezyon türü (komedon ya da enflamasyon), hem de baştaki (baş ve boyun yarısı) ve vücudun ön ya da arkasında yer alan 15 cmx15 cm genişliğindeki (225 cm²) bir bölge için enflamatuvar lezyonların sayısı göz önüne alınmaktadır. Tedavi öncesi, tedaviye başlandıktan 1 ay sonra ve kan testi sonuçlarına göre 1-3 ay arasında değişen sürelerle hastaların; hemoglobin, hematokrit, lökosit, periferik yayma, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kreatinin, üre nitrojen, serum elektrolit, serum bilirubin, alkalın fosfataz, laktat dehidrojenaz (LDH), serum alanin aminotransferaz (ALT), serum aspartat aminotransferaz (AST), total pro-

tein, serum albumin, serum kolesterol, trigliserid ve rutin idrar tahlilleri yapıldı.

Olgular tedavi öncesi, tedavideki 4, 8, 12, 16. haftalarda ve tedavi sonrası klinik iyileşme ve yan etkiler açısından değerlendirildiler. Olguların lezyonlarının tümünün geçmesi tam iyileşme, daha düşük bir grade gerilemesi ise kısmi iyileşme olarak değerlendirildi. Sonuçlar student-t testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Olguların 29 (%58)'u erkek, 21 (%42)'i kadındı. Yaş ortalaması 23.16 (15-45) idi. Kullanılan isotretinoin dozu 0.5-1 mg/kg/gün'dü. Total kümülatif doz 75-110 mg/kg'dı. Tedavi süresi 14-26 haftaydı. Tedavi sonrasında olguların %90'ında tam, %10'unda kısmi iyileşme oldu. Tedavinin ilk 4 haftasında hastalarda anlamlı derecede iyileşme oldu (p<0.005). Olguların daha sonraki kontrollerinde iyileşme devam ediyordu ve akne skorları arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı. Olguların tedavi öncesi, kontrollerde ve tedavi sonrası akne derecelendirmesi Tablo 1'de görülmektedir.

Olgularda genellikle tolerc edilebilen yan etkiler oluştu. Klinik olarak gözlenen yan etkiler Tablo 2'de özetlenmiştir. Plazma lipid yükselmesi dışında biyokimyasal, hematolojik ve idrar tetkiklerinde is-

Tablo 1. Olguların akne derecelendirmesine göre dağılımı

Grade	Tedavi öncesi	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta	16.Hafta	Tedavi Bit
3 intermitan nodüler akne	21	27	20	20	6	3
4 Kalıcı nodüler akne <5 nodül/RB	12	8	10	2	2	0
5 Nodülokistik akne 5 nodüi/RB	3	3	2	4	0	0
6 Nodülokistik akne >5 nodül/RB	8	6	4	0	0	0
7 Nodülokistik akne >10 nodül/RB	3	2	1	0	0	0
8 Nodülokistik akne >15 nodül/RB	1	1	1	0	0	0
9 Nodülokistik akne Jeneralize nodülokistik akne	2	1	0	0	0	0
Şifa	0	0	10	22	38	45
Tedaviyi bırakan	0	2	0	0	0	0
Toplam olgu sayısı	50	50	48	48	48	48

RB: Referans bölge

Tablo 2. Olgularda klinik olarak gözlenen yan etkiler

Yan etki	Oran (%)
Kelitis	100
Kserosis	84
Yüzde kuruma	82
Yüzde kızarıklık	64
Burun mukozasında kuruma	36
Gastrik iritasyon	34
Blefarokonjunktivit	22
Artralji-miyalji	24
Ağız kumluğu	18
Pruritus	10
Baş ağrısı	12
Halsizlik	6
Rektal kanama	2

tatiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı. Olguların %20'sinde tedavinin 4-8. haftasından itibaren plazma lipid (trigliserid ve kolesterol) seviyelerinde yükselme oldu (%0.05). Olguların %14'ünde trigliserid düzeyi 212-350 mg/dl (normal <200mg/dl), %6'sında ise kolesterol düzeyi 278-372 mg/dl (normal <270 mg/dl) arasında değişiyordu. Lipid yükselmesi dördüncü haftadan itibaren başladı ve tedavi boyunca devam etti, ancak tedaviyi kesecek seviyede değildi. Bir hasta tedavinin dördüncü haftasında rektal kanaması olduğundan (bu hastanın trombositlerinde azalma mevcuttu), bir hasta ise gastrointestinal yakınmalarla (mide bulantısı ve gastrik bölgede ağrı) tedaviyi bıraktı. Olguların %12'sinde ürogramda lökosit artışı, proteinlin ve hematüri saplandı. Olguların %18'inin karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT; AST, bilirubin) hafif bir yükselme oldu.

Tartışma

Şiddetli akne formlarında isotretinoinin etkisi ve yan etkileri hususunda ülkemiz dışında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ülkemizde son 1-2 yıldır geniş bir şekilde tedavi alanına giren isotretinoinin özellikle tedaviye dirençli nodüler ve nodülokistik aknelerde çok iyi bir tedavi ajanı olduğu bildirilmektedir (9,10,13). Tedavi protokollerinde doz 0.1-1.6 mg/kg/gün'e, tedavi başarısı ise %49.1'den %98'e kadar değişmektedir (5,13). Bizim çalışmamızda doz 0.5-1mg/kg/gün arasında uygulandı. Tedavinin süresi 14 haftadan 26 haftaya

kadar ve total kümülatif doz 75-110 mg/kg'a kadar değişiyordu. Tedavi sonrasında hastalarımızın %90'mda tam, %10'unda ise kısmi iyileşme oldu. Al-Khavvajah (4) 262 akneli hastada yapmış olduğu çalışmada 0.60-0.75 mg/kg/gün isotretinoin 16-35 hafta uygulamış. Ortalama kümülatif doz 75-146 mg/kg olan çalışmada hastaların %90.4'ünde mükemmel cevap, %3.8'inde ise zayıf cevap elde edilmiş. Farrell, Strauss, ve Straineri (12); Jones ve arkadaşları (15) ile Plewig, Wagner ve Braun Falco (16) 0.1, 0.5 ve 1.0 mg/kg/gün dozunun eşit oranda etkili olduğunu; 12-16 haftalık tedavi ile %70 oranında iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda kullanılan tedavi dozları ve tedavi süresi bizim çalışmamıza benzemesine rağmen, bizim çalışmamızdaki tedavi başarımız daha yüksekti (%90). Sarıcaoğlu ve arkadaşları (13) yaptıkları çalışmada 21 nodüler ve nodülokistik akneli olguyu 0.5-1 mg/kg dozunda, ortalama kümülatif doz 100 mg/kg olacak şekilde isotretinoinle tedavi etmişler. Tedavi bitiminde %90.47 şifa, 2 hastada ise iyileşme elde etmişler. Bu çalışma gerek kullanılan doz gerekse tedavi başarısı yönünden çalışmamızla tam bir uyum göstermektedir.

Çalışmaya Ekim 1996'dan itibaren başladığımız için nüks oranı hakkında sağlıklı bir bilgi vermemiz mümkün olamayacak. Ancak 3 hasta tedavi bitiminden 2-3 ay sonra nüksle başvurdu. Literatürde %39 oranında nüksten sözedilmektedir (3,4,17). M. Harms ve arkadaşları ortalama 14 aylık bir izleme sonucunda %14.6 hastada nüks olduğunu, nüksün doza bağımlı olmadığını ancak genç hastalarda nüksün yaşlılara göre daha sık olduğunu bildirmişlerdir (3). Chivot ve Midoun isotretinoin tedavisi yaptıkları 172 akneli hastayı tedavi bitimi sonrasında 12-41 ay izlemişler, bu dönem içinde %21 oranında nüks olduğunu bildirmişlerdir (17).

İsotretinoinin ciddi yan etkilerinden dolayı tedavinin mümkün olduğunca kısa süreli olması gerektiği belirtilmektedir. Pek çok araştırmacı yan etkilerin doza bağımlı olduğunu bildirmişlerdir. Jones ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 0.5-1 mg/kg/gün dozunda 16 haftalık isotretinoin tedavisinin etkinlik, toksisite ve uzun süreli remisyon açısından uygun bir protokol olacağını bildirmişlerdir (18).

Çalışmamızdaki hastalarda gözlenen yan etkiler literatürde bahsedilen yan etkilere benzer şekilde tespit edildi. En fazla gözlenen yan etki keilitis olup, hastaların hepsinde tespit edildi. Al-Khavvajah yaptığı çalışmada hastaların %94.2'sinde keilitis tespit etmiştir (4). Literatürde yaklaşık %90-100 oranında keilitisten bahsedilmektedir. Daha önceki çalışmalarda isotretinoin kullanan hastalarda %10-20 oranında eritrositler ve lökositlerde azalma, trombositlerde ise azalma veya artma tespit edilmiştir (4-6,8). Yaptığımız çalışmada eritrositler ve lökositlerde bir değişme olmazken, rektal kanama şikayeti ile tedaviyi bırakan bir hastanın trombositlerinde önemli derecede azalma tespit edildi. İsoetretinoin tedavisi alan hastaların %10 kadarında ürogram değişiklikleri bulunmuştur. Bunlar idrarda lökosit artışı, proteinüri ve hematüriden oluşmaktadır (5). Olgularımızın %20'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde çok hafif yükselme oldu. Bu sonuçla isotretinoinin karaciğere toksik bir ilaç olmadığını söyleyebiliriz.

Olgularımızdaki laboratuvar olarak gözlenen en önemli değişiklik serum lipid değerlerindeki anlamlı yükselme idi. %14 oranında bu yan etkiye rastladık. %6 hastada serum kolesterolü yüksek bulundu. Çalışmamızdaki lipid değişiklikleri literatürde bu konuda yapılan çalışmalara uygunluk göstermektedir (5,19,20). Olgularımızın bir tanesinde tedaviye başladıktan sonra tolere edilemeyen gastrointestinal rahatsızlık oluştu ve tedaviyi bıraktı.

Sonuç olarak nodüler ve nodülokistik akne isotretinoinin etkili bir tedavi ajanı olduğunu ancak tedavideki hastaların serum lipidlerinin iyi takip edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Jones DH, Cunliffe WJ. Remission rate in acne patients with various doses of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *Br J Dermatol* 1984; 111; 123-5.
2. Cuniiffe W.I, Norris JFB. Isotretinoin-An explanation for its long-term benefit. *Dermatológica* 1987; 175 (Supp 1): 133-7.

3. 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.
4. Al-Khawajah MM. Isotretinoin for acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996; 35; 212-5.
5. Peck GL, Olsen TG, Batkus D, Pandya M, Arnoud-Battandier J, Cross EG, Windhurst DB, Cheripko J. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 735-45.
6. Windhorst DB, Nigra T. General clinical toxicology of oral retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 675-82.
7. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 490-6.
8. Shalita AR, Armstrong RB, Leyden JJ. Isotretinoin revised. *Cutis* 1988; 42: 1-19."
9. Köse O. Nodüler ve kistik akne isotretinoin tedavisi. XVI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Program ve Özetler, 129.
10. Karaoğlu S. Nodülokistik ve klasik tedavilere dirençli aknelerde isotretinoin. *T Klin Dermatoloji* 1997; 7: 181-6.
11. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, Batkus D. Prolonged remission of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *New Engl J Med* 1979;300:329-33.
12. Farrell LN, Strauss JS, Straineri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 1980; 6: 664-69.
13. Sancaoglu FL Tunalı Ş, Alpakut Ş, Ergus B, Aydoğan K. Akne vulgaris tedavisinde isotretinoinin klinik etkisi (18 ay süreli izlem sonuçları). *T Klin Dermatoloji* 1998; 8: 24-28.
14. Burke BM, Cuniiffe WJ. The assesment of acne vulgaris-the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111: 83-92.
15. Jones DH, Cuniiffe WJ, Cowe HJ. 13-cis-retinoic acid in acne (a double-blind study of dose response). In: Orfanos CE, Braun-Falco O, Farber EM, Grupper C, Polano MK, Schuppli R, eds. *Retinoids*. New York: Springer-Verlag, 1981: 255.
16. Plewig G, Wagner A, Braun-Falco O. Oral treatment of severe forms of acne with 13-cis-retinoic acid. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1980; 122: 1287.
17. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne-A study of relapses. *Dermatológica* 1990; 180: 240-3.
18. Jones D, King K, Miller A, Cuniiffe W. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333-43.
19. Shalita AR, Lipid and teratogenic effects of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 197-8.
20. Walker BR, Mackie RM. Serum lipid elevation during isotretinoin therapy for acne in the West of Scotland. *Br J Dermatol* 1990; 122: 531-7.