

# Nodülokistik Akneli Hastalarda Sistemik İso tretinoin Tedavisine Bağlı Klinik Yan Etkiler ve Tedavi Sonuçları

## Clinical Side-Effects and Results of Systemic Isotretinoin Treatment in Patients with Nodulocystic Acne

Dr. Muhterem POLAT,<sup>a</sup>  
Dr. Pınar ÖZTAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Mustafa N. İLHAN,<sup>b</sup>  
Dr. Nuran ALLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1.Dermatoloji Kliniği,  
Ankara Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>b</sup>Halk Sağlığı AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Muhterem POLAT  
1. Dermatoloji Kliniği Ankara Numune  
Eğitim Ve Araştırma Hastanesi  
ANKARA  
drmuhterempolat@mynet.com

**ÖZET Amaç:** Akne vulgaris, yüz, sırt ve gövdede yoğun olarak bulunan pilosebace folliküllerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Aknenin oluş mekanizmasında rol oynayan ve değiştiği düşünülen tüm faktörleri normale çevirmesi nedeniyle, oral isotretinoin (Iso) akne tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Giderek daha sık kullanılan bu ilacın pek çok yan etkisi olduğu da bilinmektedir. Biz bu çalışmada Iso tedavisi başlanan 86 nodülokistik akneli hastada, ilaca bağlı ortaya çıkan klinik yan etkileri ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Şubat 2005-Ocak 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma 1. Dermatoloji polikliniğine başvuran 86 nodülokistik akneli hasta alındı. Hastalara 0.5 mg/kg/gün olacak şekilde sistemik Iso başlanarak yan etkiler açısından aylık kontrollere çağrıldı. **Bulgular:** 86 hastanın 47'si kadın, 39'u erkekti. Hastaların yaşları 17-30 (ortalama: 21.70 ± 3.61) yıl arasında değişiyordu. Şikayet süresi 9 ay ile 6 yıl (ortalama: 2.46 ± 1.22) arasında değişmekteydi. 6-8 ay süren tedavi sonunda 81 hastada tam iyileşme, 5 hastada kısmi iyileşme oldu. En sık görülen yan etkiler mukokutanöz özellikte olup sıklıkla sırasıyla keilit, cilt kuruluğu ve dermatit şeklindeydi. **Sonuç:** Akne vulgarisin olumsuz psikososyal sonuçları da dikkate alındığında, yeterli ve doğru tedavileri uygulamak çok önemlidir. Nodüler ve nodülokistik akne tedaviye kolay yanıt vermeyen inflamatuvar bir akne tipi olup skarlarla iyileşebilir. Iso bu tip akne için ilk tercih edilebilecek ilaçtır ve inflamatuvar lezyonlarda %90'dan fazla iyileşme sağlar. Çeşitli yan etkileri olsa da bu yan etkiler genellikle hastalarca kolay tolere edilebilen ve tedavisi mümkün niteliktedir. Sonuç olarak; Iso nodülokistik akne tedavisinde etkili ve güvenilir bir ilaçtır.

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

**ABSTRACT Objective:** Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicles. Isotretinoin (Iso) is used successfully due to its effect on normalising the changed factors and factors that play role in acne. This drug is widely used, and it is known that it has many side-effects. We evaluated the clinical side-effects and the treatment results in patients with nodulocystic acne under Iso treatment. **Material and Methods:** Eighty six patients with nodulocystic acne admitted to the Ankara Numune Education and Research Hospital 1st Dermatology Department during February 2005-January 2007 were included. 0.5 mg/kg/day systemic Iso was initiated and the patients were followed-up monthly due to the side-effects. **Results:** Of 86 patients, 47 were female and 39 were male. Age range was between 17 - 30 (mean: 21.70±3.61) years. Duration of the complaint was 9 months-6 years (mean: 2.46±1.22). At the end of the treatment, there was complete improvement in 81 patients, and partial improvement in 5 patients. The most frequent side-effects were mucocutaneous side-effects; as cheilitis, xerosis and dermatitis respectively. **Conclusion:** Regarding negative psychosocial results of acne vulgaris, adequate and proper treatment is very important. Nodulocystic acne is a type of acne which is difficult to treat and may heal with scarring. Iso is the first choice in this type and results in more than 90 % improvement in inflammatory lesions. Although it has various side-effects, these are usually tolerable and treatable. As a conclusion, Iso is an effective and safe drug in the management of nodulocystic acne.

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

**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008, 18:72-76**

**A**kne vulgaris pilosebace folliküllerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Oldukça sık görülen bir hastalık olup adolesan ve genç erişkinlerin (11 ve 30 yaş arası) yaklaşık %80'ini etkilemektedir. Akne vulgarisin nedeni günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğuna inanılmaktadır.<sup>1</sup> Patogeneizde rol oynayan 4 temel etmen söz konusudur. Bunlar; sebace bez hiperplazisi ve sebum salınımında artış, duktal hiperkornifikasyon, follikülde *Propionibacterium acnes* kolonizasyonu, inflamasyon ve immün yanıtıdır.<sup>2</sup> Aknenin şiddeti ve tercih edilecek tedavi yöntemi ne olursa olsun temel olarak bu mekanizmalar hedef alınır. Amaç, seçilecek ilaç veya ilaç kombinasyonları ile mümkün olduğunca çok sayıda basamağı düzeltebilmektir.<sup>2,3</sup>

Iso (13-cis-retinoic acid) aknenin oluş mekanizmasında rol oynayan tüm faktörlere etkili olması nedeniyle akne tedavisinde başarıyla kullanılabilen bir ilaçtır.<sup>4,5</sup> Akne tedavisinde kullanıldığında sebace bezlerin çaplarını ve sebum oluşmasını %90 oranında azaltır ve bu nedenle tek sebatatik ilaç olarak kabul edilmektedir.<sup>6,7</sup> Folliküler keratinositlerin farklılaşmasını ve normale dönmesini sağlayarak komedogenezisi önler.<sup>8</sup> Dolaylı olarak da *Propionibacterium acnes*'in üremesini önler.<sup>4,5</sup> Ayrıca nötrofil kemotaksisini baskılayarak antiinflamatuvar etki de gösterir.<sup>6</sup>

Nodülokistik akne tedaviye kolay yanıt vermeyen inflamatuvar bir akne tipi olup Iso ile başarılı bir şekilde tedavi edilir.<sup>9</sup> Ancak ilacın bilinen birçok yan etkisinin olması Iso'nun klinisyen veya hasta tarafından kullanımını kısıtlayabilir.<sup>10</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Şubat 2005-Ocak 2007 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji polikliniğine başvuran 86 nodülokistik akneli hasta dahil edildi. Hastalara günlük toplam dozun sabah ve akşama bölünerek gıdalarla birlikte alınması söylenerek 0.5 mg/kg/gün oral Iso başlandı. Tedaviye başlamadan önce, doğurgan yaştaki kadın hastalardan gebelik testi istendi ve hastalar tedavi süresince doğum kontrolü sağlama gerekliliği hakkında bilgilendirildi. Bütün hastala-

ra ayrıca tetrasiklin türevi ilaçlar ve diğer vitamin A preparatları kullanmamaları ve kan vermemele-ri uyarılarında da bulunuldu.

Hastaların ilk başvurularında; yaş, vücut ağırlığı, akne süresi ve daha önce kullandıkları ilaçlar not edildi. Hastalar aylık kontrollere çağrılarak klinik düzelme, ilaçla ilişkili olabilecek klinik yan etkiler, yan etkilerin şiddeti, ortaya çıkış zamanı, süresi, sıklığı belirlendi. Tedavi, kümülatif doz 150 mg/kg'a tamamlanacak şekilde 6-8 ay sürdürüldü. Bütün lezyonlarda düzelme olan hastalar "iyileşmiş", semptomlarda ve bulgularda azalma olan ve yeni lezyonların ortaya çıkmadığı hastalar "kısmi iyileşmiş" olarak değerlendirildi. Bulgular frekans dağılımı ve yüzde dağılımı olarak sunuldu.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki 86 hastanın 47'si kadın, 39'u erkekti. Hastaların yaşları 17-30 (ortalama: 21.70 ± 3.61) yıl arasında değişiyordu. Şikayet süresi 9 ay ile 6 yıl arasında değişmekteydi (ortalama: 2.46 ± 1.22 yıl). Lezyonlar 63 hastada sadece yüz, 5 hastada sadece gövde, 18 hastada ise yüz ve gövde yerleşimliydi.

6-8 ay süren tedavi sonrasında 81 hasta tam iyileşmiş, 5 hasta ise kısmi iyileşmiş olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt alınamayan hasta olmadı. Kısmi iyileşme gözlenen 5 hastanın 2'sinde lezyonlar yüzde ve vücutta, 2'sinde vücutta, birinde ise yüzde yerleşmişti. 40 hastada (%46.3) tedavinin ilk ayında lezyonlarda alevlenme oldu.

Klinik istenmeyen olaylar açısından değerlendirildiğinde en sık mukokutanöz yan etkiler görüldü (Tablo 1). Bu grup yan etkiler tedaviye başladıktan sonra genellikle ilk 2 hafta içerisinde ortaya çıkmıştı. Keilit hastaların hepsinde oluşup, tedavinin yaklaşık 2. haftasında başlayıp tedavi bitimine kadar devam etti, ve bütün hastalarda topikal nemlendiricilere yanıt verdi. Hastaların 64'ü (%74.4) yaygın cilt kuruluğundan şikayetçiydi. Cilt kuruluğu için hastalara topikal nemlendiriciler önerildi. 8 hasta (%9.4) kaşıntıdan şikayetçiydi. 23 hastada (%20.6) fasiyal eritem, 31 hastada (%30.6) el ve ön kolda ekzematize lezyonlar oluştu. Ekzematize lezyonlara yönelik topikal kortikosteroidler başlan-

**TABLO 1:** Isotretinoin kullanan hastalarda ortaya çıkan klinik yan etkiler.

Yan Etkiler	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi %
<b>Mukokutanöz yan etkiler</b>		
• Keilit	86	100
• Cilt kuruluğu	64	74.4
• Fasiyal eritem	23	20.6
• Ekzematize lezyonlar	31	30.6
• Kaşıntı	8	9.4
• Ağız kuruluğu, susuzluk	4	4.6
• Burun kanaması	22	25.5
<b>Diğer sistemlere ait yan etkiler</b>		
•Göz kuruluğu	37	43.0
•Baş ağrısı	9	10.4
•Myalji	13	15.1
•Eklem ağrısı	6	6.9

dı. 22 hastada (%25.5) şiddetli olmayan burun kanamaları olup tedavisiz kendiliğinden düzeldi. 4 hasta (%4.6) ağız kuruluğu ve susuzluktan şikayetçiydi. 3 hastada (%3.4) parmaklarda soyulma görüldü. 37 hasta (%43) göz kuruluğundan şikayetçiydi ve bu şikayetler suni göz yaşı damlaları ile rahatlatılmıştı. 9 hasta (%10.4) çok şiddetli olmayan baş ağrısından şikayetçiydi ve analjeziklere yanıt vermişti. Kas ağrısı 13 hastada (%15.1) olup bu hastaların 9'u (%76.9) fiziksel olarak daha aktif işlerde çalışan erkeklerdi. Eklem ağrısı 6 hastada (%6.9) görüldü ve özellikle diz ve dirseklerdeydi.

## TARTIŞMA

Akne vulgaris toplumda görülme sıklığının yüksek oluşu ve özellikle şiddetli seyrettiğinde yol açabildiği ciddi kozmetik ve sosyopsikolojik sorunlar nedeniyle dermatolojik hastalıklar arasında ayrı bir öneme sahiptir.<sup>11</sup> Akne vulgaris için hafif, orta, şiddetli gibi tanımlamalar kullanılmakla birlikte, inflamatuvar- noninflamatuvar, komedonlu-komedon suz ve hatta tedaviye iyi yanıt veren veya tedaviye dirençli gibi ayrımlar da yapılabilmektedir.<sup>12</sup> Nodülokistik akne inflamatuvar akne tipi olup tedaviye kolay yanıt alınmaz.<sup>13</sup> Iso 1980 yılından bu yana akne vulgarisin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır. 1982 yılında Amerika Birleşik Devletle-

rinde özellikle şiddetli rekalsitran nodüler akne tedavisinde FDA onayı almıştır.<sup>14,15</sup> Iso, aknenin oluş mekanizmasında rol oynayan tüm etkenleri normale çevirmesi nedeniyle nodülokistik akne en iyi tedavi seçimidir.<sup>4,5</sup> Iso ile inflamatuvar lezyonların %90'ından fazlasında iyileşme sağlanır. Ayrıca nodüllerde azalma ve tekrar tedavi gereksiniminde azalmaya neden olur. Hastaların birçoğunda günde 0.5-2 mg/kg, ikiye bölünmüş doz şeklinde 15-20 hafta süren tedaviyle tam ve uzun süreli remisyon sağlanır. İlacın gıdalarla birlikte alınması ilacın emilimini artırır, ayrıca günlük toplam dozun ikiye bölünmüş şekilde alınması yan etkileri azaltmak açısından da önemlidir.<sup>14,15</sup> Şiddetli akne de total kümülatif dozun 150 mg/kg'a tamamlanması önerilir.<sup>14</sup> Biz bu çalışmada, hastalara 0.5 mg/kg/gün olacak şekilde, günlük dozun ikiye bölünmüş şekilde gıdalarla birlikte alınmasını söyleyerek oral Iso başladık ve kümülatif doz 150 mg/kg olacak şekilde tedaviyi 6-8 ay sürdürdük.

Oral retinoidler oldukça etkili ilaçlar olmasına rağmen birçok mukokutanöz ve sistemik yan etkilere sahiptir. Teratojenite bütün oral retinoidlerde kısıtlayıcı bir faktördür. Iso kullanımı sırasında tam bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır, çünkü kullanıldığı dönemde ve özellikle ilk trimesterde gebe kalındığı takdirde çok ciddi embriyonik anomalilere neden olabilmektedir. Etkilenen fetüslerde kraniyofasiyal, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi, ekstremiteler anomalileri, anal ve vajinal atrezi gibi doğumsal anomaliler görülebilir. Iso kullanan erkek hastalarda herhangi bir patolojik etkiye rastlanmamıştır.<sup>14</sup> Biz çalışmamızda çocuk doğurma potansiyeline sahip hastalardan tedaviye başlamadan önce gebelik testi istedik ve kontrasepsiyon konusunda uyarılarda bulunduk.

Iso kullanımına bağlı en sık ortaya çıkan yan etkiler mukokutanöz özelliktedir. Bu semptomların birçoğu tolere edilebilir, tedavi edilebilir ve doza bağımlıdır. Keilit en sık rastlanan bulgu olup hastaların hemen hepsinde görülür. Yapılan çalışmalarda keilit görülme sıklığı yaklaşık %100 olarak bulunmuştur.<sup>16,17</sup> Aslında keilitin görülmesinin tedaviye uyumun sorgulanmasını gerektirdiği vurgulanmaktadır. Keilitte tedavi süresince topikal nemlendiricilerin kullanılması önerilir.<sup>18</sup>

Çalışmamızdaki hastaların hepsinde keilit oluştu. Bu şikayet tedavinin yaklaşık 2. haftasında görülmeye başlanıp tedavi süresince devam etmişti ve topikal nemlendiricilerle kontrol edilmişti. Burun mukozasında kuruma burun kanamasına neden olabilir ve tedavi gören hastaların üçte ikisinde ortaya çıkar.<sup>19</sup> Yapılan çalışmalarda bu oran %30 civarında bulunmuştur.<sup>16,17</sup> Bizim çalışmamızda hastalarımızın %25'inde şiddetli olmayan ve tedavi gerektirmeyen burun kanaması şikayeti oldu. Iso ağız kuruluğu ve susuzluğa da neden olabilir.<sup>15</sup> Yapılan bir çalışmada bu oran %6 olarak bulunmuştur.<sup>17</sup> Hastalarımızın % 4.6'sında ağız kuruluğu ve susuzluk şikayeti oldu. Iso kullanan hastaların yarısından azında belirgin kserozis ve buna bağlı kaşıntı olabilir. Bu yan etki genellikle atopi öyküsü olan hastalarda görülür.<sup>19</sup> Yapılan bir çalışmada deri kuruluğu %85, kaşıntı %8 oranında tespit edilmiştir.<sup>17</sup> Hastalarımızın %74.4'ü deri kuruluğundan, %9.4'ü kaşıntıdan şikayetçiydi. Bu şikayetler topikal nemlendiricilerle kontrol edildi. Iso kullanan hastaların yaklaşık üçte birinde konjunktivalarda belirgin kuruluk olabilir. İlaç diğer sebasöz bezlerde olduğu gibi meibomian bez sekresyonunda da azalmaya neden olabilir ve kuru gözle sonuçlanır. Kseroftalmi belirgin konjunktivit, keratit ve bazı vakalarda da korneal ülserasyona yol açabilir. Göz kuruluğu sıklıkla tedavi sonlandırıldıktan sonra biter, hastaların sadece %1'inde persistan olarak kalır.<sup>20</sup> Yapılan bir çalışmada Iso kullanan hastaların %36'sında göz kuruluğu ve basit konjunktivit olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup> Hastalarımızın %43'ü göz kuruluğundan şikayetçiydi ve suni göz yaşı damlalardan fayda gördüler. Yapılan göz bölümü konsültasyonlarında daha ciddi bir oküler bozukluğa rastlanmadı.

Iso kullanan hastaların %5'inin güneş ışığına artmış hassasiyet gösterebileceği saptanmıştır. Işığa hassasiyet maküler eriteme neden olup genellikle fasiyal dermatit şeklindedir.<sup>21</sup> Çalışmamızdaki hastaların %20.6'sında fasiyal eritem görülürken, %30.6'sında da özellikle el üzeri ve ön kolda yerleşmiş ekzematize lezyonlar saptandı. Fasiyal eritem genellikle yaz aylarında tedavi gören hastalarda ortaya çıktı ve güneşten koruyucu başlandı. El ve kollarındaki ekzematize lezyonlara topikal kortiko-

steroidler başlandı ve bu tedaviyle lezyonlar geriledi.

Iso kullanan hastaların avuç içi ve ayak tabanlarında nadiren soyulma olabilir.<sup>10</sup> Hastalarımızın %3.4'ünde parmaklarda soyulma şikayeti oldu.

Iso tedavisi ile sık olmamakla birlikte baş ağrısı, yorgunluk ve letarji görülebilir. Baş ağrısı persistan hal alırsa ve bulantı, kusma, görmede bulanıklık gibi şikayetler de eşlik ediyorsa papil ödem ve psödötümör serebri yönünden uyarıcı olmalı ve tedavi hemen kesilmelidir.<sup>22</sup> Bizim hastalarımızın %10.4'ü çok şiddetli olmayan baş ağrısından şikayetçiydi. Papil ödemi ve psödötümör serebri bulguları eşlik etmiyordu ve basit analjeziklerle ağrı kontrol altına alınmıştı.

Iso ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %15'inde miyalji ve eklem ağrısı görülür. Kas ağrısı genellikle spor yapan ve fiziksel olarak aktif çalışan kişilerde ortaya çıkar.<sup>15,19,22</sup> Hastalarımızın %15.1'inde miyalji şikayeti oldu ve bu şikayet genellikle fiziksel olarak ağır işlerde çalışan kişilerde (inşaat işçisi) ve spor yapan (beden eğitimi öğretmenliği öğrencisi) hastalarda ortaya çıkmıştı. Hastalarımızın %6.9'unda diz ve dirsekleri tutan eklem ağrısı olup non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt alınmıştı.

Iso'ine bağlı psikiyatrik bozukluklar (depresyon, irritabilite, psikoz, intihar düşüncesi), nonspesifik gastrointestinal sistem bozuklukları, kardiyak bozukluklar, kulak ve labirente ait bozukluklar, enfeksiyonlar gibi nadir görülen yan etkiler de bildirilmiştir.<sup>15</sup> Iso'ine bağlı doz ve tedavi süresiyle ilişkili olarak kemik toksisitesi ve hiperosteoz da bildirilmiş istenmeyen etkilerdendir.<sup>23</sup> Iso kullanan bazı hastalarda, hemorajik destrüktif deri lezyonları ve eşlik eden ateş, lökositoz, poliartralji ile karakterize bir tablo olan akne fulminans ortaya çıkabilir.<sup>10,24</sup> Takip sırasında hastalarımızın hiçbirinde bu tür yan etkiler izlemedik.

Çalışmamızdaki hastalar, 0.5 mg/kg/gün dozunda Iso'ine bağlı ortaya çıkan yan etkileri iyi tolere ettiler. Ortaya çıkan yan etkiler de yukarıda belirtilen basit tedaviler ile kontrol altına alınabildi. Tedavi kümülatif doz 150 mg/kg'a tamamlanacak şekilde 6-8 ay sürdü. Bu tedavi sonucunda

hastalarımızın %94.1'inde tam iyileşme, %5.9'unda kısmi iyileşme elde edildi. Tedaviye yanıt alınmayan hasta olmadı.

Sonuç olarak, sistemik Iso nodülokistik akne- de başarılı ve güvenilir bir ilaçtır. Ancak ilacın yan etkilerinin olması hastanın tedaviye uyumunu kısı-

sıtlayabilir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hastalar tedaviye bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından bilgilendirilerek, ve bu yan etkilerin birçoğunun kalıcı olmadığı, tolere edilebilir ve tedavi edilebilir olduğu söylenerek hastaların tedaviye uyumu sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004;3:220-9.
2. 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):S1-37.
3. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004;292:726-35.
4. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006;19:272-9.
5. Hirsch RJ, Shalita AR. Isotretinoin dosing: past, present, and future trends. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:162-5.
6. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:952-8.
7. Shalita A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(Suppl 3):43-9.
8. White GM. Acne therapy. *Adv Dermatol* 1999;14:29-58.
9. Cooper AJ; Australian Roaccutane Advisory Board. Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol* 2003;44:97-105.
10. Chu T, Cunliffe WJ. Roaccutane and adverse reactions. *Retinoids* 1998;14:148-50.
11. Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:S26-30.
12. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol* 2004;22:385-6.
13. Jones DH, Cunliffe WJ. Remission rates in acne patients treated with various doses of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) *Br J Dermatol* 1984;111:123-5.
14. Amichai B, Grunwald MH. Isotretinoin in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment* 2000;11: 219-40.
15. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 188-94.
16. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997;194:351-7.
17. Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs* 2006;18:576-80.
18. Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Bisson S, Krahn M, Rohloff E, Orfanos CE. Monitoring of isotretinoin therapy by measuring the plasma levels of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin. A useful tool for management of severe acne. *Dermatology* 1998;196:176-81.
19. Leyden JJ. The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:45-9.
20. Lerman S. Ocular side effects of accutane therapy. *Lens Eye Toxic Res* 1992;9:429-38.
21. Diffey BL, Spiro JG, Hindson TC. Photosensitivity studies and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:119-21.
22. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:150-7.
23. DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:176-82.
24. Gür Toy G, Allı N, Güngör E, İkizoğlu G. İzotretinoin tedavisi sırasında akne fulminans gelişen bir olgu. *Türkiye Klinikleri Dermatol* 2002;12:160-2.