

# Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoinin Klinik Etkisi (18 ay süreli izlem sonuçları)

## THE CLINICAL EFFICIENCY OF ISOTRETINOIN IN ACNE VULGARIS TREATMENT: 18 Month Results

Hayriye SARICAOĞLU\*, Şükran TUNALI\*\*, Şebnem ALPAKUT\*\*\*, Birsen ERGUS\*\*\*\*, Kenan AYDOĞAN\*\*\*\*

\* Yrd.Doe.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\* Prof.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\* Uzm.Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\*\* Dr.,Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, BURSA

### Özet

İzotretinoin, özellikle nodüler ve lastik formlar olmak üzere injlamatuvar akne vulgaris lezyonlarının tedavisinde oldukça etkilidir. İlacın kullanımı sırasında, doza bağlı olarak artan bir şekilde ortaya çıkan yan etkileri azaltmak için orta-düşük doz tedavi uygulamaları önerilmektedir. Bu çalışmada, diğer tedavilere dirençli 15'i erkek, 6'sı kadın toplam 21 nodüler ve kistik akneli hastada, ortalama toplam doz 100 mg/kg olacak şekilde günlük doz ve süre ayarlayarak verilen izotretinoinin klinik etkinliği, görülen yan etkiler ve uzun süreli izlemedeki nüks oranları sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** izotretinoin, Akne vulgaris

T Klin Dermatoloji 1998, 8:24-28

İzotretinoin nodüler ve kistik akne tedavisi için yaklaşık 15 yıldan beri, birçok ülkede başarıyla kullanılmaktadır. Son zamanlarda klasik tedavilere cevap vermeyen orta şiddetteki akne tedavisinde de başvuru olan iyi bir seçenek durumundadır (1-3).

Yapılan birçok çalışmada ilacın etkinliğinin oldukça iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak başta hipertrigliseridemi olmak üzere doza bağlı yan etkileri, potent teratojenik etkisi ve özellikle de tedavinin kesilmesinden sonra nükslerin olup olması ile uzun süreli remisyon konusu hala daha

**Geliş Tarihi:** 11.08.1997

**Yazışma Adresi:** Dr.Hayriye SARICAOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD,  
16059 Gölükle, BURSA

### Summary

Isotretinoin is very effective in inflammatory lesions of acne vulgaris, especially in nodular and cystic forms. Low to moderate dosage is recommended in therapeutics to minimize the adverse effects seen proportional to increasing doses. In this study; clinical efficiency of isotretinoin, which was given in total cumulative dose of 100mg/kg to total of 21 patients of nodular and cystic acne vulgaris who are resistant to other therapies, adverse effects and recurrence rates on long-term follow up are presented.

**Key Words:** Isotretinoin, Acne vulgaris

T Klin J Dermatol 1998, 8:24-28

üzerinde durulması gereken dikkate değer konulardır (1,2,4).

İzotretinoinin ülkemizde de yakın zamana kadar yurt dışından özel olarak temin edilerek, bazı hastalarda kullanılmakta olduğu biliniyor. Ancak ilacın ithali ile birlikte artık piyasada bulunabilmesi, dermatolojik pratikte gerçekten de çok büyük bir sorun teşkil eden nodüler ve kistik akne vulgaris tedavisine yeni bir ivme kazandırmıştır. Bu durumda ilacın tedavi edici dozu, kullanım süresi, etkinliği ve yan etkilerine ilişkin kendi klinik gözlemlerimizi edinip sunmayı amaçladık.

### Materyel ve Metod

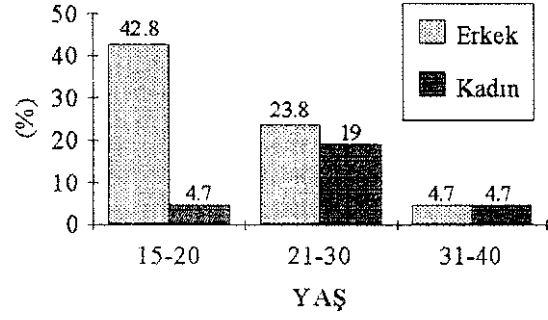
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Kasım 1995-Şubat 1996 tarihleri arasında başvuran, diğer tedavilere cevapsız nodüler ve kistik akneli hastalarda izotretinoinin etkinliği araştırıldı. Çalışmaya sadece yüz, göğüs

ve sırtında nodul ve kistleri bulunan objektif LeedsS tekniğine göre akne derecesi 3 üzerinde olan 30 olgu alındı. Bu hastalardan izotretinoin tedavisini sürdüren ve düzenli olarak kontrollere gelen 15'i erkek, 6'sı kadın toplam 21 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Tedaviye başlamadan önce bütün hastalar aileleri ile birlikte hiperlipidemi yönünden sorgulandı; lipid profilleri (total lipitiko- lesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliscrid); karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, GGT, direkt ve indirekt bilirubin) ve hemo- gram değerleri ölçülüp kayıt edildi. Ayrıca te- davi başlangıcında bütün hastalarda ilacın özellik- leri ve yan etkileri hakkında bilgi verildi, onay for- mu imzalatıldı.

Olguların hepsinde 0.5 mg/kg/gün doz ile te- daviye başlandı. 15 gün sonra ise 0.75-1 mg/kg/gün doza artırıldı. Bundan sonra klinik cevaba ve yan etkilere göre doz düzenlemesi yapılarak ortalama toplam dozun (Ortalama Toplam Doz [OTD]=(gün- lük dozXgün)/vücut ağırlığı) 100 mg/kg olması hedeflendi. Böylece tedavi süresince doz uygulama şemasında gerekli değişikliklerin yapılabilmesi sağlandı. Tedbir olarak hiçbir hastada 1 mg/kg/gün dozun üzerine çıkılmadı. Olgular 4 hafta ara ile kontrollere çağrılarak klinik bulguları ve yan etki- leri değerlendirildi. Laboratuvar testleri tekrarlandı, bulgular kayıt edildi. Klinik bulgulardaki azalma yüzde oranı olarak ifade edildi. Yan etkilerin gelişmesi halinde, doz azaltılması yanında, özelli- le hipertrigliseridemi durumunda tedaviye ara ve- rildi. Bu durumda 15 gün ara ile yapılan tetkiklerde trigliscrid düzeyleri normale dönünce daha düşük doz ile tedavi sürdürüldü. Mevcut akne lezyon- larının tamamen iyileşmesi yanında yenilerinin çık- maması "şifa"; belirti ve bulgularda azalma var ve yeni lezyon çıkmıyorsa "iyileşme"; klinik olarak hiçbir düzelme yoksa "etkisiz" olarak değerlendiril- di. Klinik iyileşme veya şifa saptanan olgularda yeniden kistik ve/ veya noduler lezyonların ortaya çıkması ise "nüks" olarak yorumlandı.

### Bulgular

Düzenli olarak tedavi ve kontrolleri sürdüren 15'i erkek 6'sı kadın toplam 21 hastanın bulguları değerlendirildi. Yaşları 17-34 (ortalama 23.33±5.0) arasında değişen olguların dekatlara göre dağılımı Şekil 1'de sunulmuştur. Hastalık süreleri 5 ay-15 yıl arasında değişmekte olup, 2 olguda 1 yıldan az, 15



Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

olguda 1-5 yıl arası, 3 olguda 6-10 yıl arası, 1 olgu- da 11-15 yıl arasında idi. Olguların tümü nodüler ve/veya kistik akne formunda, ve akne derecesi 3-7 arasında (ortalama 5.6) değişmekte idi. Tablo 1'de hastaların klinik özellikleri ve tedavi değer- lendirilmesi sunulmaktadır. Tedavi süreleri 4-6 ay arasında olan hastaların hiçbirinde hedeflenen orta- lama toplam doza (100 mg/kg) bu süre içinde ulaşılamadı. Bunun sebebi tedavi sırasında gelişen hafif yan etkiler nedeniyle ilaç dozunun düşük tu- tulması veya bazı hastaların tedaviye kısa süreli ara vermeleri idi. Ancak bu süre sonunda şifa ile son- lanmış olsa da bütün olgularda tedaviye devam edilerek, hedeflenen 100 mg/ kg'lık ortalama top- lam doza farklı olgularda 8-10 aylık sürede ulaşıldı.

Günde 0.5-1 mg/kg dozunda (bazı hastalarda 0.5 mg/kg/gün altına da inildi) izotretinoin kul- lanımı ile 4-6 aylık süre sonunda klinik olarak 14 olguda (%66.6) şifa, 7 olguda (%33.3) iyileşme oldu. Bu süre sonunda hastaların kullanmış olduk- ları izotretinoin ortalama toplam dozunun kilo başı- na 35\*85 mg arasında değiştiği görüldü. Sadece iyileşme gözlenen 7 olguda da bu dozun 50 mg/kg/gün altında olduğu dikkat çekti. Ortalama toplam dozun tamamlandığı 8-10 aylık süre so- nunda, klinik olarak 21 olgunun 19'unda (%90.47) şifa, 2'sinde de iyileşme sağlandı. Tedaviye cevap- sız olgu yoktu. Tedavinin kesilmesinden 8- 10 ay sonra yapılan uzun dönem takibinde olguların 2'sinde (%9.53) nüks gelişti. Tedavi sonunda iyi- leşme saptanan 2 olguya sadece topikal tedavi ve- rildiği halde mevcut lezyonlarında artış olmadı.

Tedavinin ilk 15 gününde hastalar deri belirti- lerinde hafif artışlardan şikayet ederken, daha son- ra gelişen yan etkiler Tablo 2'de sunulmaktadır.

**Tablo 1.** İzotretinoin tedavisi uygulanan akne olgularının klinik özellikleri ve tedavi sonuçları

Hasta No	Yaş	Cins	Hastalık süresi	Akne derecesi	Yerleşim yeri	TEDAVİ SONUÇLARI		
						4-6 ay OTD* (mg/kg)	8-10 ay	18ay NÜ KS
1	34	K	15 yıl	6	Yüz-sırtı	ŞİFA 45	ŞİFA	Yok
	21	E	4 yıl	7	Yüz-sırt	ŞİFA 80	ŞİFA	Yok
3	18	E	3 yıl	6	Yüz-sırt	iyileşme 50	İyileşme	Aynı
4	16	E	5 yıl	4	Yüz-sırt	ŞİFA 85	ŞİFA	Yok
5	17	E	3 yıl	5	Yüz-sırt	ŞİFA 50	ŞİFA	Yok
6	32	E	5 ay	6	Sırt	ŞİFA 42.5	ŞİFA	Yok
7	23	K	10 yıl	4	Sırt	İyileşme 40	ŞİFA	Yok
8	23	E	5 yıl	3	Sırt	İyileşme 60	ŞİFA	Yok
9	23	K	5 yıl	5	Yüz-sırt	ŞİFA 54	ŞİFA	Yok
10	20	E	2 yıl	8	Yüz-sırt	iyileşme 52	ŞİFA	VAR
11	28	E	10 yıl	4	Yüz	ŞİFA 70	ŞİFA	Yok
12	17	E	2 yıl	3	Yüz	ŞİFA 80	ŞİFA	Yok
13	27	İv	2 yıl	3	Yüz	ŞİFA 80	ŞİFA	Yok
14	18	E	5 ay	6	Yüz	İyileşme 40	ŞİFA	Yok
15	20	K	3 yıl	7	Yüz	ŞİFA 68	ŞİFA	Yok
16	21	K	5 yıl	5	Yüz	ŞİFA 60	ŞİFA	Yok
17	20	E	2 yıl	6	Yüz	ŞİFA 54	ŞİFA	Yok
18	21	E	4 yıl	7	Sırt	İyileşme 35	ŞİFA	Yok
19	18	E	3 yıl	3	Yüz	ŞİFA 80	ŞİFA	Yok
20	22	E	3 yıl	6	Yüz	ŞİFA 70	ŞİFA	VAR
21	30	E	10 yıl	4	Yüz	İyileşme 30	İyileşme	Aynı

\* OTD: Ortalama Toplam Doz

Klinik yan etkilerin genellikle ikinci kutu ilaç kullanımından sonra, doz birikimini takiben geliştiği gözlemlendi. En sık görülen yan etki keilitis idi (%90.4). İlacın kesilmesinden sonraki ilk ay içinde derideki kuruluk dışında bütün yan etkilerin ortadan kalktığı gözlemlendi. İki olgudaki (3 ve 8 no'lu olgular) deri kuruluğu birinci ayın sonunda düzeldi.

Bizim uyguladığımız dozda izotretinoin tedavisi ile hiçbir olguda karaciğer enzimlerinde artış tespit edilmedi. Dört olguda trigliserid düzeyinde hafif artış oldu. En yüksek seviye 1100 mg (normal 44-148 mg/dl) saptandı. Bu olguların hepsinde de tedaviyi kestikten sonraki 2-4 hafta içinde trigliserid düzeyleri normale döndü. Kolesterol ise iki olguda yüksekti.

### Tartışma

Bir A vitamini asidi olan 13-cis-retinoik asid (İzotretinoin) özellikle çeşitli akne formları, keratinizasyon bozuklukları, psöriazis ve diğer bazı dermatolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun süredir kullanılmakta olan izotretinoine ait deneyimler tedaviye dirençli kistik ve nodüler akne formlarının izotretinoin tedavisine yanıt veren

**Tablo 2.** Klinik yan etkiler

Yan Etkiler	Olgu Sayısı (n= 21)
Keilitis	19
Yüzde deskuamasyon	8
Deri kuruluğu	15
Epistaksis	5
Artralji	-
Konjonktivit	-
Malazi	-

hastalıkların başında yer aldığını göstermiştir (1.2.6.7).

Büyük oranda doza bağlı olan yan etkilerinin çeşitliliği ve sık görülmesi, diğer taraftan tedaviye yanıt alınması için belli dozda, ilaç verme gerekliliği ilacın kullanılmasında bazı sınırlamalar getirmiştir. Uzun süredeki yan etki ve nöksler konusu ise bugün henüz tam açıklık kazanmamıştır (1.2.4.8).

İzotretinoin tedavisinde genellikle tavsiye edilen doz, 4-5 ay süre ile günlük kilogram başına 0.5- 2 mg 'dır (2). Ancak önemli bir yan etki olan

trigliscriid yükselmesi 1 mg /kg ve bunun üzerindeki dozlarda, 8. hafta civarında ortaya çıkmaktadır (2,8). Çalışmamızda, hastalarda yan etki sebebiyle tedaviyi kesmeye sebep olmayacak ve fakat etkili olabilecek miktarlarda izotretinoin kullanmayı amaçladık. Bunun için akne derecesi 3'ün üzerinde olan hastalara akne yaygınlığı ve süresine bakmadan başlangıç dozu olarak günde 0.5 mg/kg izotretinoin verdik. Daha önce yapılmış çalışmalarda da hastalara genellikle tedavi süresinde verilen ortalama total dozun iyileşmeyi ve nüks oranını etkilediği bildirilmektedir. Bu dozun genellikle hastanın cinsiyeti ve aknenin yerleşme yeri gibi faktörlere bağlı olarak 100-150 mg/kg arasında değiştiği görülmektedir (4,9,10). Günde 0.5 mg/kg altında dozların erken dönemde nükslere yol açtığı bildirilmektedir (9,11). Ancak özellikle hayati önemi olmamakla birlikte mukokutanöz yan etkilerin çok fazla sıkıntı yarattığı durumlarda daha düşük dozlar vermek gerekebilir ve işte bu durumda dozu azaltıp, hedeflenen kümülatif doza ulaşana kadar tedavi süresini uzatmak önerilecek bir formül olarak karşımıza çıkmaktadır.

Biz bu çalışmada bütün hastalarda 100 mg/kg/gün ortalama toplam dozu hedefledik. Bu nedenle şifa görülse bile tedaviye devam ettik. Daha önceki çalışmalarda 4,12,13 belirtilenin aksine 4 aylık sürede hastaların hiçbirinde 100 mg/kg toplam doza ulaşamadık. Bunda biraz da yan etkileri nedeniyle belki de fazla duyarlı davranmamız sebep olabilir. Gerçekten de daha klinik etki başlamadan 1 mg/kg/gün dozda, başta keilitis olmak üzere deri kuruluğu ve deskuamasyon, gözyaşı azalması gibi mukokutanöz yan etkiler sıklıkla. Bu yan etkiler ciddi olmamakla beraber hastalarda yakınmalara yol açtığı için ilaç dozunu düşük tutmak zorunda kaldık. Ancak 1 mg/kg/gün altındaki dozlarda bu yan etkiler olmadan 16-24 haftalık sürede 35-80 mg/kg arasında değişen ortalama toplam dozlarda bile şifa ve değişik oranlarda iyileşme sağlanabilmiştir. Dolayısıyla şifa ile sonlanan olgularda tedavi kesilirse nüksleri azaltmak için gerekli olan ortalama toplam doza ulaşılmamış olacaktır. Çalışmamızda 100mg/kg'lık ortalama toplam dozun tamamlanmasından sonraki şifa oranı % 90.47 olmuştur. Layton ve ark.4 benzer doz rejimi (ortalama toplam doz 120mg/kg dır) uyguladıkları 88 olgunun tümünde en az %85 düzeyinde

klirik iyileşme gözlediklerini bildirmektedirler. Aynı çalışmada nüks oranı %39 olup, nükslerin çoğunun izotretinoin tedavisinden sonraki ilk 3 yıl içinde (nükslerin %78'i ilk 18 ay içinde) geliştiği üzerinde durulmaktadır (4). Bizim 10-12 ay arasında değişen tedavi sonrası değerlendirmemizde, nüks oranı %9.53 olmuştur. Takip süremizin daha kısa olması sebebi ile bu oran Layton ve ark.4'nın oranına uymamaktadır. Peck ve ark 13 da izledikleri 14 olgunun 13'ünde tam iyileşme olduğunu ve tedaviden sonraki 20 ay süresince nüks olmadığını bildirmektedirler. Stainforth ve ark. 11 ise 05-1 mg/kg dozunda, en az 16 hafta süre ile izotretinoin verilerek 5 yıl izlenen hastalarda %22.7 oranında nüks olduğunu bildirmektedirler. İzotretinoin tedavisi ile oluşan nüks oranlarının; olguların izlenme süreleri, yaş ve cinsiyetleri, aknenin başlama yaşı ve klinik özellikleriyle ilişkili olarak değişse bile, farklı çalışmalarda birbirine yakın olduğu görülmektedir. Bu oranlar çok yüksek olmadığı gibi, nükslerin tedavisinin de izotretinoin ile yapılma şansı vardır (4,11).

Bu çalışmada kullandığımız dozlardaki izotretinoin tedavisi ile hastaların hiçbirinde izleme süresinde transaminazlarda ve hemogram değerlerinde anormallik gelişmemiştir. Sadece 4 olguda (% 19.04) trigliscriid yüksekliği ve 2 olguda kolesterol yüksekliği saptanmıştır. Trigliscriid yükselmesi ilacın en çok bilinen yan etkisidir (1,2,6-8). Genellikle 1 mg/kg'lık nisbeten yüksek dozlarda ve yaklaşık 8. haftada ortaya çıkmaktadır ( 2,6). Bizim çalışmamızda 4 olguda da 1 mg/kg/gün kullandığımız dönemde bu yan etki gelişmiştir. Ancak tedaviye 2-4 hafta ara verildiğinde normale dönmüş, ilacın düşük dozda kullanılması ve özel diyet programı ile tedaviye devam edilince yükselme olmamıştır. Bu bakımdan dikkatli trigliscriid takibi ve uygun diyet programı ile, en çok görülen ve çekimlen bu yan etki de kontrol edilebilecektir.

İzotretinoin ile 16-40 hafta arasında değişen süre ve 100 mg/ kg'lık ortalama toplam doz uygulaması şeklindeki tedavi sonuçlarımız, literatürde bildirilen diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir (3,9,12). İzotretinoin ile ilgili ilk gözlemlerimizi yansıtan bu araştırmada ilacın nodüler ve kıstık akne tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu kanısına vardık.

**KAYNAKLAR**

1. Gotilden V, Layton AM, Cunliff WJ. Long term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 131:361-3.
2. Peck GL, Giovanna JJ. Retinoids. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al., eds. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc. 1993: 2883-903.
3. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for the optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27 (suppl): S2-S7.
4. Layton AM, Knaggs II, Taylor J, Cunliffe WJ. Long term Result of isotretinoin therapy. *Br J Dermatol* 1993; 129: 292-6.
5. Burke BM, Cunliffe WJ. The assesment of acne vulgaris the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984; 111: 83-92.
6. Tüziin Y, Kotoğyan A, Tüziin B. Normal Derinin Yapısı ve Gelişmesi. *Dermatoloji*. Tüziin Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransii O. 2'ci baskı İstanbul: Cem Ofset Matbaacılık Nobel Ti; Kitabevı 1994:22-3.
7. Norman L, Sykes JR, Guy FW. Acne (a review of optimum treatment). *Drugs* 1994; 48: 59-70.
8. Barth JH, Macdonald-Hull SR, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: A revolution of the need for measurement of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 1993; 129: 704-7.
9. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333-43.
10. Lehucher Ceyrac D, Wcber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993; 186: 123-8.
11. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course?. *Br J Dermatol* 1993; 129: 297-301.
12. Strauss JS, Rapini RR, Sahlito AR et al.. Isotretinoin therapy of acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 490-6.
13. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW et al. Prolonged remission of cystic and conglobate acne with 13- cis- retinoic acid. *N Eng J Med* 1979; 300: 329-33.