

# İzotretinoinin Akne Dışı Kullanım Alanları: Geleneksel Derleme

## Uses of Isotretinoin Other Than Acne: Traditional Review

<sup>1b</sup> Beliz BAYINDIR<sup>a</sup>, <sup>1b</sup> Hatice ŞANLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**ÖZET** İzotretinoin, retinolden türetilen sentetik bir retinoiddir. Sistemik izotretinoin, yıllardır şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. İzotretinoin, akne vulgarisin 4 etiopatogenik faktörüne tek başına etki eden tek ilaçtır. Bunun yanı sıra sistemik izotretinoin immünomodülatör, antiinflamatuvar, anti-tümör, anti-anjiyogenik etkileri ile akne vulgaris dışındaki birçok dermatolojik hastalıkta da kullanılabilir. İzotretinoin; immünomodülatör etkisi ile T ve B lenfositler üzerine, antiinflamatuvar etkisi ile polimorfonükleer lökositler üzerine, anti-tümör etkisi ile gen ekspresyonu üzerine, anti-anjiyogenik etkisi ile de endotelial hücreler ve keratinositler üzerine etki etmektedir. Sistemik izotretinoinin son yıllarda akne dışındaki dermatolojik hastalıklarda kullanımı giderek artmaktadır. İzotretinoinin akne dışındaki temel kullanım alanları; inflamatuvar dermatozlar (rozase, psöriyazis, hidradenitis süpürativa, pityriasis rubra pilaris), enfeksiyöz hastalıklar (yassı siğiller, kondiloma acuminata), sebace bez patolojileri (sebore, seboreik dermatit, sebace hiperplazi, sebace adenom), skatrisyel alopesiler (dissekan selülit, folikülitis dekalvans, frontal fibrozan alopesi), non-melanom deri kanserleri (aktinik keratoz, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, kutanöz T hücreli lenfoma, ksero derma pigmentozum, Gorlin Goltz sendromu, epidermodisplazya verrüsiformis), kozmetik dermatoloji (fotoyaşlanma, rinoplasti operasyonu sonrası) ve keratinizasyon bozukluklarıdır (ikiyozlar, eritrokeratodermalar, palmoplantar keratodermalar, Darier hastalığı, Hailey-Hailey hastalığı). Bunlar dışında da birçok dermatolojik hastalıkta izotretinoinin faydalı olduğunu belirten vaka raporları ve serileri mevcuttur. Ancak izotretinoinin bu dermatolojik hastalıkların çoğunda tam olarak nasıl ve ne zaman kullanılabileceğini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İzotretinoin; tedavi

**ABSTRACT** Isotretinoin is a synthetic retinoid derived from retinol. Systemic isotretinoin has been used for years in the treatment of severe acne vulgaris. Isotretinoin is the only drug that acts alone on the 4 etiopathogenic factors of acne vulgaris. In addition, systemic isotretinoin can be used in many dermatological diseases other than acne vulgaris with its immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-angiogenic effects. It acts on T and B lymphocytes with its immunomodulatory effect, on polymorphonuclear leukocytes with its anti-inflammatory effect, on gene expression with its anti-tumor effect and on endothelial cells and keratinocytes with its anti-angiogenic effect. The use of systemic isotretinoin in dermatological diseases other than acne has been increasing in recent years. The main uses of isotretinoin other than acne; inflammatory dermatoses (rosacea, psoriasis, hidradenitis suppurativa, pityriasis rubra pilaris), infectious diseases (flat warts, condyloma acuminata), sebaceous gland pathologies (seborrhea, seborrheic dermatitis, sebaceous hyperplasia, sebaceous adenoma), cicatricial alopecias (dissecting cellulitis, folliculitis decalvans, frontal fibrosing alopecia), non-melanoma skin cancers (actinic keratosis, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, cutaneous T-cell lymphoma, xeroderma pigmentosum, Gorlin Goltz syndrome, epidermodysplasia verrusiformis), cosmetic dermatology (photoaging, after rhinoplasty operation) and keratinization disorders (ichthyoses, erythrokeratodermas, palmoplantar keratodermas, Darier's disease, Hailey-Hailey disease). Apart from these, there are case reports and series indicating that isotretinoin is beneficial in many dermatological diseases. However, more studies are needed to clarify exactly how and when isotretinoin can be used in most of these dermatological conditions.

**Keywords:** İzotretinoin; therapy

İzotretinoin (13-cis-retinoik asit), retinolden (A vitamini) türetilen sentetik bir retinoiddir. Sistemik izotretinoin, sıklıkla şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. İmmünomodülatör, antiinfla-

matuar, anti-tümör, anti-anjiyogenik etkileri göz ardı edilmemelidir. Bu etkiler düşünüldüğünde, sistemik izotretinoin akne dışındaki birçok dermatolojik hastalıkta kullanılabilir. Bu dermatolojik hasta-

**Correspondence:** Beliz BAYINDIR  
Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye  
**E-mail:** bayindirbeliz@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

**Received:** 04 Feb 2023

**Received in revised form:** 05 Jun 2023

**Accepted:** 12 Jun 2023

**Available online:** 14 Jun 2023

2146-9016 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

lıkların çoğunda da konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen durumlarda alternatif/ek tedavi olarak düşünülmektedir. Son yıllarda sistemik izotretinoin tedavisinin önemi ve endikasyonları giderek artmaktadır.<sup>1</sup>

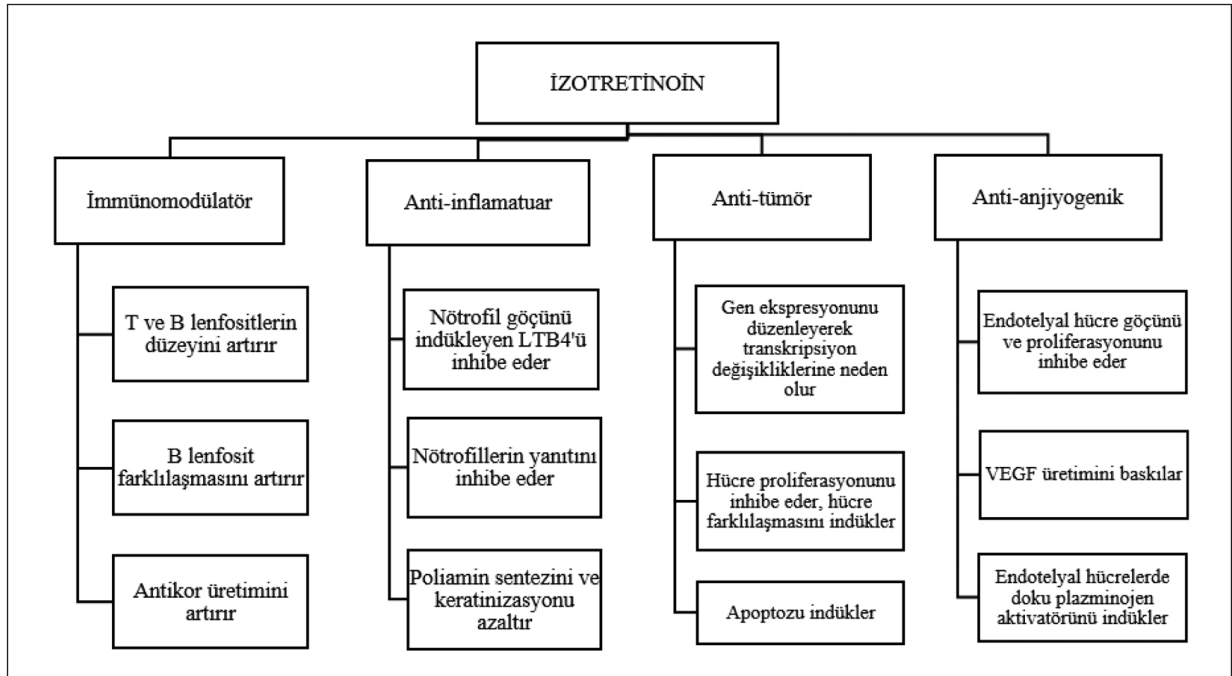
## ETKİ MEKANİZMASI

İzotretinoin, aknenin 4 etiopatogenik faktörüne tek başına etki eden tek ilaçtır. Pilosebace ünedeki duktusu döşeyen epitelyal hücrelerin anormal keratinizasyonunu ve proliferasyonunu azaltarak komedogenez baskılar. Sebace bezlerin boyutunu ve aktivitesini azaltarak sebogenez baskılar. Foliküler mikroçevredeki değişiklikler ile *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) kolonizasyonunu azaltır. Keratinositler, sebositler, monositler, immün hücrelerdeki Toll benzeri reseptör (TLR)-2 ve 4'ün negatif regülasyonu ile inflamasyonu modüle eder.<sup>2</sup>

İzotretinoinin yukarıda bahsedilen mekanizmalar dışında immünomodülatör, antiinflamatuvar, anti-tümör, anti-anjiyogenik birçok etkisi mevcuttur. İmmünomodülatör etkisi ile T ve B lenfositlerin düzeyini, B lenfosit farklılaşmasını ve antikor üreti-

mini artırır. Antiinflamatuvar etkisi ile polimorfonükleer lökositlerin göçünü indükleyen lökotrien-B<sub>4</sub>'ü ve nötrofil yanıtını inhibe eder. Antiinflamatuvar etkilerine nötrofil aktivasyonu ve fonksiyonundaki değişiklikler aracılık eder. Ayrıca poliamin sentezini ve keratinizasyonu azaltarak hem antiinflamatuvar hem anti-proliferatif özellik gösterir. Anti-tümör etkisi ile nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler ve transkripsiyon değişikliklerine neden olur. Böylece hücre proliferasyonunu inhibe eder, hücre farklılaşmasını indükler. Büyümeyi durdurmaya ek olarak, belirli hücre tiplerinde apoptozu indükleyebilir. Anti-anjiyogenik etkisi ile endotelial hücre göçünü, proliferasyonunu ve anjiyogenez doğrudan inhibe eder. Keratinositlerde vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini baskılar. Endotelial hücrelerde doku plazminojen aktivatörünü indükler, artan proteoliz anjiyo-inhibitor sitokinlerin modülasyonunda rol oynar (Şekil 1).<sup>1</sup>

Tüm bu mekanizmalar sayesinde izotretinoin birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılabilir.<sup>1,2</sup>



ŞEKİL 1: İzotretinoinin immünomodülatör, antiinflamatuvar, anti-tümör ve anti-anjiyogenik etkileri.<sup>1</sup>

LTB<sub>4</sub>: Lökotrien-B<sub>4</sub>; VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü.

## KULLANIM ALANLARI

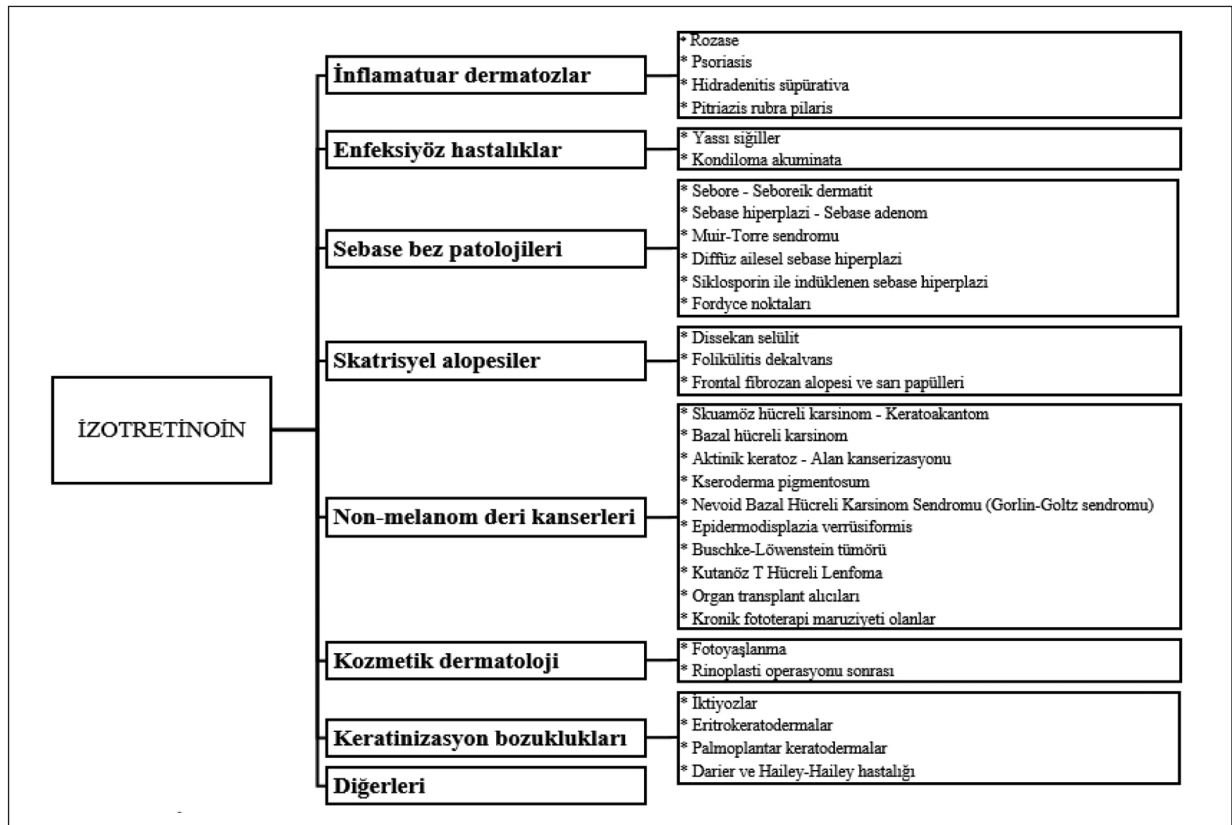
Sistemik izotretinoinin akne dışındaki kullanım alanları; inflamatuvar dermatozlar, enfeksiyöz hastalıklar, sebese bez patolojileri, skatrisyel alopesiler, non-melanom deri kanserleri, kozmetik dermatoloji, keratinizasyon bozuklukları ve diğerleridir (Şekil 2).<sup>2,3</sup>

### 1. İNFLAMATUAR DERMATOZLAR

■ **Rozasea:** İzotretinoin; orta-şiddetli papülopüstüler rozasea, eritematotelanjektatik rozasea, fulminan rozasea, granüloamatöz rozasea, erken inflame fimatöz rozasea, oküler rozasea, dirençli vakalar, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen vakalarda kullanılabilir. İnflamasyonu ve sebum üretimini azaltarak etki gösterir. Eritematotelanjektatik rozaseada ise anti-anjiyogenik etkileri ile faydalı olabilmektedir. Orta-şiddetli papülopüstüler rozaseada 0,3 mg/kg/gün izotretinoin ile 4 aylık tedavi tam remisyona ulaşmada en etkili dozdur.<sup>2,4</sup> Dirençli vakalarda daha yüksek dozlar ile daha uzun süre tedavi gerekebilir (0,5-1

mg/kg/gün, 3-7 ay).<sup>5</sup> Bu hastalarda önemli bir sorun da tedavi kesiminden sonraki 3 ay-1 yıl içinde nüks oranlarının yüksek olmasıdır.<sup>6</sup> Bu nedenle bu hastalarda 10-20 mg/gün izotretinoin ile 4-6 aylık tedavi sonrası mikrodoz (haftada 20 mg) ile idame tedavi önerilmektedir.<sup>7</sup> Fulminan rozaseada izotretinoin prednizon (40-60 mg/gün) ile birlikte önerilir, 0,2-0,5 mg/kg/gün dozunda başlanıp 3-4 ay boyunca 0,5-1 mg/kg/gün'e yükseltilecek kullanılır.<sup>8</sup> Granüloamatöz rozasea tedavide dirençli olmasına rağmen izotretinoininden fayda gören vakalar mevcuttur.<sup>9</sup> Fimatöz rozaseada izotretinoin, cerrahi-lazer prosedürlerine hazırlıkta lezyonu küçültmek bir seçenek olarak kullanılabilir. Erken aşamada, fibrozisin gelişmediği durumlarda etkilidir.<sup>10,11</sup> Oküler rozaseada doksisisiklin izotretinoininden daha etkilidir. Ancak izotretinoin blefarit ve konjonktivitte herhangi bir yan etki görülmezsizin faydalı olabilir.<sup>12</sup>

■ **Psöriyazis:** İzotretinoin; generalize püstüler psöriyazis, palmoplantar püstüler psöriyazis, plak tip psöriyaziste kullanılabilir. Keratinosit proliferasyonu



ŞEKİL 2: İzotretinoinin akne vulgaris dışındaki kullanım alanları.<sup>14</sup>

nunu, farklılaşmasını ve inflamatuvar hücreleri modüle ederek etki gösterir. 1,5-2 mg/kg/gün izotretinoin 4 ay boyunca yeterli olabilmektedir. Fototerapi ile kombine edilebilir. Generalize püstüler psöriyaziste kronik plak psöriyazise göre daha etkilidir. Ancak psöriyazis için birçok etkili sistemik tedavi seçeneği mevcuttur ve retinoid monoterapisinin etkinliği sınırlıdır. İzotretinoinin antipsöriyatik etkisi diğer retinoidlere göre azdır. İzotretinoin, psöriyaziste retinoid ihtiyacı olan doğurgan çağıdaki kadınlarda diğer retinoidlere tercih edilebilir (tedavi kesiminden sonra daha kısa süre doğum kontrolü gerektirmesi nedeniyle). İmmüsupresif bireylerde de fototerapi ile kombinasyonları faydalı olabilir.

■ **Hidradenitis Süpürativa:** İzotretinoin, hafif-orta şiddetli hidradenitis süpürativada (HS) keratinosit proliferasyonunu, inflamasyonu ve sebum atılımını azaltarak etki gösterir. Özellikle cerrahi öncesi lezyonları azaltıp cerrahiyi kolaylaştırmak için kullanılabilir. 0,5-1,2 mg/kg/gün izotretinoin 4-12 ay boyunca yeterli olabilmektedir. Aslında izotretinoin HS'de tercih edilen bir tedavi değildir, tedavi etkinliği değişkendir.<sup>2</sup> Ancak hafif-orta şiddetli hastalarda, kadınlarda, eşlik eden aknesi olanlarda, beden kitle indeksi düşük olanlarda, pilonidal kist öyküsü olanlarda daha etkilidir. Bu nedenle bu hastalarda tercih edilebilir.<sup>13,14</sup>

■ **Pityriazis Rubra Pilaris:** İzotretinoin, keratinosit proliferasyonunu azaltarak etki gösterir. Pityriazis rubra pilariste, pratikte asitretin daha sık kullanılır, ancak bir çalışmada izotretinoin diğer retinoidlerden üstün bulunmuştur.<sup>15</sup>

## 2. ENFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

■ **Viral Siğiller:** İzotretinoin, yassı siğiller ve kondiloma akuminatada kullanılabilir. İmmünomodülatör etkisi ile enfekte hücrelerde insan papilloma virüs [human papilloma virus (HPV)] replikasyonunu inhibe ederek ve epitel hücre farklılaşmasını azaltarak etki gösterir. İzotretinoin, yassı siğillerde 0,1-0,5 mg/kg/gün dozunda 1-4 ay boyunca yeterli olabilmektedir. Kondiloma akuminatada ise daha yüksek dozlar gerekebilmektedir (0,5-1 mg/kg/gün).<sup>1,2,4</sup> Ancak yüksek dozun düşük doza anlamlı bir üstünlüğü yoktur.<sup>16</sup> Tedavi kesimi sonrası nüks oranı düşük ve remisyon süresi uzundur.<sup>1,4</sup> Dirençli vakalarda in-

terferon (IFN)- $\alpha$ -2a ve kandida immünoterapisi ile kombinasyon tedavileri düşünülebilir.<sup>17,18</sup>

## 3. SEBASE BEZ PATOLOJİLERİ

İzotretinoin; sebore, seboreik dermatit, sebase hiperplazi, sebase adenom, Muir-Torre sendromu, diffüz ailesel sebase hiperplazi, siklosporin ile indüklenen sebase hiperplazi, fordycce noktalarında kullanılabilir.<sup>3</sup> Yaygın ve topikal tedavilere dirençli vakalarda tercih edilir. Sebosit proliferasyonunu azaltıp sebase bezlerin boyutunu küçülterek ve sebum üretimini baskılayarak, doğal immüniteyi ve inflamatuvar yanıtı modüle ederek etki gösterir.<sup>2</sup>

■ **Sebore-Seboreik Dermatit:** İzotretinoin dozu ve tedavi süresi net değildir. Orta-şiddetli sebore ve seboreik dermatitte 6 ay boyunca 10 mg/gün izotretinoin yeterli olmaktadır.<sup>19</sup>

■ **Muir-Torre sendromu:** Kutanoöz sebase tümörler (sebace adenom, sebace epitelyoma, sebace karsinom), keratoakantomlar, multipl internal malignitelerin görüldüğü bir genodermatozdu. İlk belirtisi kutanoöz sebase tümörler olabilir, internal maligniteler daha sonra gelişebilir. Bu nedenle multipl sebase tümörleri olan hastalar kolorektal ve genitoüriner maligniteler açısından taranmalı ve takip edilmelidir. İnternal malignitelerin önlenmesinde tek başına/IFN- $\alpha$ -2a ile kombinasyon hâlinde izotretinoin kullanılabilir.<sup>1</sup>

■ **Diffüz ailesel sebase hiperplazi:** Pozitif aile öyküsü olan adölesanlar ve genç erişkinlerde görülen yüzde periorifisyal bölgelerin korunduğu yaygın sarımsı papüller ile karakterizedir. 0,5-1 mg/kg/gün izotretinoin 3-6 haftada yanıt verir. Ancak nüks sıktır.<sup>20</sup>

■ **Siklosporin ile indüklenen sebase hiperplazi:** Sebace hiperplazi, transplant alıcılarında kullanılan siklosporin ve takrolimusun bilinen bir yan etkisidir. Siklosporin ve takrolimus, lipidde yüksek oranda çözünürler ve deride birikerek sebace hiperplaziye neden olurlar. Bu hastalarda da izotretinoin kullanılabilir.<sup>21</sup>

■ **Fordycce noktaları:** Labial, bukkal mukozada, peniste ve özofagusta görülen genişlemiş sebace bezlerdir. Asemptomatik, ince, sarı renkli papüller şeklinde görülürler. İzotretinoin ile kolayca iyileşirler,

ancak yanıt geçici ve nüks sıktır. Ablatif yöntemler daha başarılıdır.<sup>22</sup>

#### 4. SKATRİSYEL ALOPESİLER

İzotretinoin; dissekan selülit, folikülitis dekalvans, frontal fibrozan alopesi (FFA), FFA'nın sarı papüllerinde kullanılabilir. Sebum üretimini inhibe ederek, infundibular hiperkeratozu baskılayarak, nötrofillerin deriye göçünü engelleyerek ve immün sistemi modüle ederek etki gösterir.<sup>2</sup> FFA'daki sarı papüllerde sebace bezlerin boyutunu küçülterek etkilidir.<sup>23</sup>

■ **Dissekan selülit:** Genç erkeklerde görülen, verteks ve oksipital bölgede alopesik yamalar, fluktan nodül, abse, sinüs traktları, püstül ve kurutlar ile karakterize nötrofilik skatrisyel alopesidir. Sistemik tedavide oral izotretinoin öncelikle tercih edilir. 0,5-1 mg/kg/gün izotretinoin 3-12 ay boyunca yeterli olabilmektedir. Ancak remisyondan sonra 1 mg/kg/gün izotretinoin ile en az 4 ay devam edilmelidir. Nüksü azaltmak için yüksek dozlar ve uzun süreli tedavi gereklidir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon şüphesi durumunda sistemik antibiyotiklerle kombine edilebilir.<sup>2</sup>

■ **Folikülitis dekalvans:** Orta yaş erkeklerde görülen, verteks ve oksipital bölgede foliküler papül, püstül, tufted saçlar ve kurutlar ile karakterize nötrofilik skatrisyel alopesidir. Sistemik tedavide antibiyotikler öncelikle tercih edilir. İzotretinoin, sistemik antibiyotiklere dirençli şiddetli vakalarda düşünülebilir. Genellikle  $\geq 0,4$  mg/kg/gün,  $\geq 3$  ay tedaviler en iyi sonuçlarla ilişkilidir. Sistemik kortikosteroidler ve oral antibiyotiklerle kombine edilebilir.<sup>2</sup>

■ **FFA:** Postmenopozal kadınlarda görülen, simetrik ve progresif frontotemporal saç kaybı ile karakterize lenfositik skatrisyel alopesidir. Kaş kaybı, yüzde sarı papüller, kırmızı glabellar noktalar, frontal venlerin depresyonu, liken planus pigmentosus ile birliktelik görülebilir. Sistemik tedavide; 5-alfa redüktaz inhibitörleri, doksisisiklin veya hidroksiklorokine yanıt olmayan vakalarda retinoidler düşünülebilir. 20 mg/gün izotretinoin 13 ay boyunca kullanılan vakalar bildirilmiştir.<sup>2,24</sup> 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile izotretinoin kombinasyonu çok etkilidir.<sup>25</sup>

■ **FFA-sarı papüller:** FFA'da yüzde görülen sarı papüller, vellus kıl foliküllerini ve perifoliküler

fibrozisi içeren likenoid inflamasyonu yansıtır. Sarı papüllerin histopatolojik özellikleri bunlarla sınırlı değildir. Papiller dermiste vellus kıl folikülü/likenoid inflamasyon olmaksızın hipertrofik sebace bezler görülebilmektedir. İnflamasyonun sonunda fibröz skar dokusu vellus kılların yerini alır, vellus kıl folikülleri kaybolur, ancak hipertrofik sebace bezler hâlâ mevcuttur. Hipertrofik sebace bezlerin klinik sonucu olarak da sarı papüller görülür. İzotretinoin sebace bezlerin küçülmesine neden olarak sarı papülleri iyileştirir.<sup>23</sup> Düşük doz, kısa süre izotretinoin tedavisi ile sarı papüller kolayca iyileşir (20 mg/gün veya gün aşırı 10 mg izotretinoin, 2-4 ay boyunca).<sup>2</sup>

#### 5. NON-MELANOM DERİ KANSERLERİ

İzotretinoin; skuamöz hücreli karsinom, keratoakan-tom, bazal hücreli karsinom [basal cell carcinoma (BCC)], aktinik keratoz-alan kanserizasyonu, kseroderma pigmentozum, nevoid BCC sendromu, epidermodisplazia verrüsiformis, Buschke-Löwenstein tümörü, kutanöz T hücreli lenfoma, organ transplant alıcıları, kronik fototerapi maruziyeti olanlarda kullanılabilir.<sup>1-4,26</sup> Hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozunda görevli çeşitli genlerin ekspresyonunu değiştirerek etki gösterir. Buschke-Löwenstein tümöründe HPV replikasyonunu inhibe ederek, alan kanserizasyonunda epidermal p53 proteinini azaltarak etki gösterir.<sup>2</sup>

Retinoidler; kemopreventif etkileri ile non-melanom deri kanseri gelişimini önleyerek morbiditeyi azaltır, yeni tümör sayısını azaltırlar. Yeni kanser geliştirmeye devam eden yüksek riskli hastalarda retinoidler kemoprevensiyon için düşük dozlarda tercih edilir. Retinoidler; kemosüpresif etkileri ile de non-melanom deri kanserini baskılayarak mortaliteyi azaltır, ancak tedavi edici değildirler. İlerlemiş/metastatik non-melanom deri kanseri olan hastalarda retinoidler kemosüpresyon için yüksek dozlarda tercih edilir.

İzotretinoin ve asitretin kemoprevensiyonda en yaygın kullanılan retinoidlerdir. Her ikisi de kemoprevensiyonda etkilidir. Ancak literatürde, izotretinoin kseroderma pigmentozum [xeroderma pigmentosum (XP)] ve nevoid BCC sendromu olan hastalarda; asitretin ise organ transplant alıcılarında, şiddetli aktinik hasarı olanlarda ve psöriyazisi olan hastalarda daha



sık kullanılmıştır. Asitretin daha çok immünsupresif bireylerde kullanılırken, izotretinoin immünkompetan bireylerde ve daha kısa yarılanma ömrü nedeniyle gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmaktadır. Asitretin, izotretinoine göre daha iyi tolere edilir.

Kemoprevensiyon için izotretinoin düşük doz ile başlanmalı, yanıtı göre doz artırılmalı, etkili minimal doz ile devam edilmelidir. İlk ay 0,25 mg/kg/gün, 2. ay 0,25 mg/kg/gün, 3. ay 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tercih edilir. Tedavi süresi değişkendir. Kemopreventif etki, tedavi kesildikten 2-3 ay sonra ortadan kalkar. Rebound etki ile yeni kanser gelişiminde artış dahi görülebilir. Bu nedenle etkili en düşük doz ile uzun süreli tedavi gerekir.<sup>27,28</sup>

■ **Skvamöz hücreli karsinom:** Metastatik ve multipl skuamöz hücreli karsinomlu [squamous cell carcinoma (SCC)] hastalarda, cerrahi tedaviye ve radyasyon tedavisine dirençli SCC lezyonlarında boyutu azaltmada kullanılabilirler. Retinoidlerle kemoprevensiyon; SCC'de BCC'ye göre daha etkilidir.<sup>1-3</sup>

■ **Keratoakantom:** Multipl ve dirençli keratoakantomlarda kullanılabilirler.<sup>2</sup>

■ **Aktinik keratoz-alan kanserizasyonu:** Aktinik keratozlar alan kanserizasyonunun erken belirtileridir. Aktinik keratozların etkili tedavisi, alan kanserizasyonu için önemlidir. Bu amaçla topikal ve sistemik retinoidler kullanılır. Sistemik retinoidler, topikalere göre daha uzun süre kullanılabilirlerinden alternatif olarak düşünülmelidir. 10 mg/gün izotretinoin güvenli bir alternatiftir.<sup>2,4,29</sup>

■ **XP:** Ultraviyole (UV) radyasyonunun neden olduğu DNA hasarını onarma yeteneğinde anormallikler ile karakterize otozomal resesif bir genodermatozdur. Deri kanserleri 2-10 yaşından itibaren görülmeye başlar. Yeni deri kanserleri sık görüldüğünden retinoidler ile kemoprevensiyon önerilir.<sup>1,2,26</sup>

■ **Nevoid BCC sendromu (Gorlin-Goltz sendromu):** Multipl BCC'ler, çenede odontojenik keratokist, palmoplantar çukurcuklar ile karakterize otozomal dominant bir genodermatozdur. Yeni BCC oluşumu sık görüldüğünden retinoidler ile kemoprevensiyon önerilir.<sup>1,26</sup>

■ **Epidermodisplazia verrüsiformis:** Papilloma virüsüne karşı duyarlılığın arttığı otozomal resesif bir genodermatozdur. Non-melanom deri kanserleri daha sık ve genç yaşta görülür. Oral retinoidler en etkili tedavidir. 0,33-1 mg/kg/gün izotretinoin ile ömür boyu tedavi önerilir.<sup>2,4</sup>

■ **Buschke-Löwenstein tümörü:** Metastatik potansiyeli olmayan lokal invaziv özellik gösteren verüköz SCC'nin bir çeşididir. Küratif tedavi geniş cerrahi eksizyon ile mümkündür. Retinoidler; cerrahi, radyoterapi, kemoterapinin uygun olmadığı hastalarda ve immünsupresif hastalarda tercih edilebilir. Dirençli vakalarda IFN- $\alpha$ -2a ve kemoterapötik ajanlarla kombine edilebilir.<sup>3,30</sup>

■ **Kutanöz T hücreli lenfoma:** İzotretinoin dâhil retinoidler ile %58'lik bir yanıt oranı mevcuttur. Erken evre hastalarda 0,5-2 mg/kg/gün izotretinoin verilebilir. İki-8 hafta içinde semptomatik rahatlama sağlar. Fototerapi/IFN ile kombine edildiğinde sinerjik bir etki gösterir. İzotretinoin, standart tedaviye uyum sağlayamayan/uyum sağlamak istemeyen hastalarda semptomların hafifletilmesinde düşünülebilir.<sup>1</sup>

■ **Organ transplant alıcıları:** Non-melanom deri kanserleri transplantasyon sonrası hastalarda majör morbidite nedenidir. Bu hastalarda tespit edilen deri kanserleri standart tedaviler ile tedavi edilmelidir. Aktif olarak multipl kanser geliştiren hastalarda oral retinoidler düşünülmelidir. Daha yoğun immünsupresif tedavi alan hastalarda (örneğin kalp transplantasyonu yapılanlarda) retinoidler daha sık tercih edilmelidir.<sup>26</sup>

■ **Kronik fototerapi maruziyeti olanlar:** Psöriyazis için psoralen-UVA ile tedavi edilen hastalarda SCC gelişme riski yüksektir. Bu hastalarda retinoid tedavileri SCC insidansını önemli ölçüde azaltırken, BCC insidansını daha az etkiler.<sup>1,3</sup>

## 6. KOZMETİK DERMATOLOJİ

İzotretinoin; kozmetik dermatolojide fotoyaşlanma ve rinoplasti operasyonu sonrası kullanılabilir.<sup>31,32</sup> Gen transkripsiyon değişiklikleri ile p53 geninin epidermal ekspresyonunu azaltarak, antiinflamatuvar etkisi ile matriks metalloproteinazları inhibe ederek, kollajen sentezini ve dermal vaskülarizasyonu artırarak etki gösterir.<sup>2</sup>

■ **Fotoyaşlanma:** Derimiz; rüzgâr, nem, sigara dumanı ve güneşe maruz kalma gibi birçok dış etkene maruz kalır. Bu dejenerasyon süreci kutanöz yaşlanma ile sonuçlanır. Kutanöz yaşlanmanın ana faktörü güneş maruziyetidir. Güneşe maruziyet ile ilişkilendirilen dermatolojik etkiler fotoyaşlanma olarak bilinir. Fotohasarlı deride; melanosit hiperplazisi ile yaygın hiperpigmentasyon, sitolojik atipik değişiklikler ile pre-kanseröz lezyonlar, elastik liflerin dejenerasyonu ile solar elastoz, kollajen ve fibrilin eksiklikleri nedeniyle yapısal destek kaybı sonucu telenjektaziler, sarkma, kırışıklıklar, kuruluk ve sararma görülür. İzotretinoin tedavisi sonrası histopatolojik olarak epidermal melanin içeriğinde azalma, sitolojik atipide azalma, inflamatuvar infiltratta azalma, kollajen dejenerasyonunda azalma, kollajen liflerin sayısı, kalınlığı ve yoğunluğunda artış, dermal tabakanın kalınlığında artış, elastik liflerin morfolojisinde ve dağılımında iyileşme görülür. Böylece derminin tüm katmanlarındaki bağ dokusu liflerini etkileyen bir yeniden şekillenme (elastin) ve onarım (kollajen) süreci oluşur. Bunun sonucunda da klinik olarak derinin genel görünümünde, sarkıklarda ve kırışıklıklarda, deri kalınlığında ve renginde, gözeneklerin boyutunda, deri elastikiyetinde iyileşme ve pigmentasyonda azalma görülür.<sup>2,33,34</sup> Fotoyaşlanmada; 10-20 mg/gün izotretinoin, haftada 3 gün, 2-6 ay boyunca yeterli olabilmektedir. Yüksek dozun düşük doza anlamlı bir üstünlüğü yoktur. Düşük dozlarda kısa süre izotretinoin etkili bir terapötik seçenektir.<sup>2</sup> Oral izotretinoinin topikal retinoidlere anlamlı bir üstünlüğü yoktur (p53 proteininin epidermal ekspresyonunu azaltması dışında).<sup>35</sup>

■ **Rinoplasti operasyonu sonrası:** Burun derisi kalın olan ve yağlı bir cilde sahip hastalarda; rinoplasti tekniklerinin çoğu istenilen burun ucunu elde etmekte yetersiz kalır, rinoplasti sonrası ilk aylarda akne sıklığı ve şiddeti artar. Bu nedenlerle bu hastalarda cerrahi ile birlikte izotretinoin tedavisi önerilir. İzotretinoin; operasyondan 1 ay sonra 0,25-0,5 mg/kg/gün dozunda, 4-6 ay boyunca önerilmektedir. İzotretinoin bu hastalarda sebace bezlerin üretimini baskılayarak ve fibroadipoz dokuyu inceltirerek burun altındaki kemik ve kıkırdak yapılarından ödün vermeden deriyi ve subkütan dokuyu inceltir, böylece burun ucu daha belirgin bir görünüme kavuşur. Ameliyattan

sonraki ilk aylarda kozmetik sonuçlarda iyileşmeyi hızlandırır. Ancak ameliyattan 1 yıl sonraki nihai kozmetik sonucu etkilemez.<sup>31,32</sup>

## 7. KERATİNİZASYON BOZUKLUKLARI

İzotretinoin; iktiyozlar, eritrokeratodermalar, palmoplantar keratodermalar, Darier ve Hailey-Hailey hastalığında kullanılabilir. Hiperproliferatif keratinositlerin kohezyonunu azaltarak; keratinosit proliferasyonunu, farklılaşmasını ve inflamatuvar yanıtı modüle ederek etki gösterir.<sup>1-3</sup>

■ **İktiyozlar:** Belirgin, geniş skuamalar ile karakterize bir grup genetik keratinizasyon bozukluğudur. Topikal olarak emolyenler, keratolitikler, retinoidler kullanılır. Netherton sendromu hariç çoğu iktiyoz birkaç hafta içinde sistemik retinoidlere iyi yanıt verir. Sistemik retinoidler, hiperkeratoz semptomatik hâle geldiğinde ve topikal tedavilere yanıtızsız şiddetli vakalarda düşünülmelidir. Literatürde hastaların çoğunda asitretin kullanılmıştır. Bu hastalarda izotretinoin ve asitretin yanıtları genellikle benzerdir. Ancak asitretin, palmoplantar bölgede daha etkilidir. İktiyozlarda hiperkeratoz, hipohidrozu, ektropion, eklabium, pseudoainhum (konsentrik bantlar), sık enfeksiyon ve mortalite görülebilmektedir. Retinoid tedavisi; keratolitik etki ile cilt görünümünü ve işlevini iyileştirir, terleme yeteneğini artırarak aşırı ısınmayı azaltır, ektropionu ve eklabiumu iyileştirir, konsentrik bantların gelişimini önleyerek otoamputasyon riskini önler, hiperkeratozu azaltarak sık enfeksiyonu önler (özellikle epidermolitik hiperkeratozda) ve mortaliteyi azaltır (özellikle harlequin iktiyozisinde derin fissürlerin neden olduğu daralmaları önleyerek). Tedavi dozu ve süresi net olmamakla birlikte 0,5-2 mg/kg/gün izotretinoin genellikle yeterli olmaktadır. Tedaviye düşük dozlarda başlanarak yanıt elde edilene kadar titre edilmelidir. Çünkü genodermatozların sürekli tedaviye ihtiyacı vardır. Etki, tedavi sürdürüldüğü sürece devam eder, tedavi kesilirse relaps görülür. Bu hastalarda uzun süreli toksik etkileri en aza indirmek için doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalı, intermitant kullanım önerilmeli (nemli yaz aylarında tedaviye ara verilmeli), topikal tedaviler ile birlikte kullanılmalı, büyüyen kemikleri etkileyebileceğinden tedavi mümkün olduğu kadar ertelenmelidir.<sup>36</sup>

■ **Eritrokeratodermalar:** Kalın hiperkeratozlu hastalarda kalın alanların aniden dökülmesini önlemek için düşük dozlarda izotretinoin ile tedaviye başlanmalıdır.<sup>36</sup>

■ **Palmoplantar keratodermalar:** Sistemik retinoidler, palmoplantar keratodermalı çoğu hastada etkilidir. Kalın derinin incilmesi; parmakların daha iyi hareket etmesine, daha iyi dokunma hissine ve gelişmiş fonksiyona neden olur. Özellikle parmaklarda daralma olan (pseudoainhum) ve otoampütasyon riski olan hastalarda faydalıdır. Palmoplantar bölgede asitretin daha etkilidir.<sup>36</sup>

■ **Darier hastalığı:** Seboreik alanlarda keratotik, kurutlu papüller ve plaklar, palmoplantar papüller, tırnak değişiklikleri, oral mukoza tutulumu ile karakterize otozomal dominant bir genodermatozdur. UV ışıktan kaçınma, terlemeden ve sıcaktan korunma, kişisel hijyenin sağlanması önemli faktörlerdir. Tedavide ilk olarak topikal retinoidler tercih edilmelidir. Sistemik retinoidler topikal tedaviye yanıtız şiddetli hastalarda kullanılmalıdır. 0,2 mg/kg/gün izotretinoin ile başlanarak yanıtı göre 0,5-1 mg/kg/gün'e çıkılabilir. Genodermatoz olduğu için sürekli tedavi gerektirir. Bu nedenle intermitant kullanım önerilmelidir (yazın alevlenme sırasında kullanım).<sup>2,36</sup>

■ **Hailey-Hailey hastalığı:** İntertriginöz alanlarda bül ve erozyonlar, nemli, kötü kokulu vejetasyonlar ve fissürler ile karakterize otozomal dominant bir genodermatozdur. Retinoidler, burada Darier hastalığına göre daha az kullanılırlar.

Genodermatozlarda uzun süre tedavi gerekmektedir. Toksik etkilerinden kaçınmak için intermitant kullanım son derece önemlidir. İktiyozlar kışın alevlenir, yazın hafifler, iktiyozlarda retinoidler kışın alevlenme sırasında kullanılmalıdır. Darier ve Hailey-Hailey hastalığı ise yazın alevlenir, kışın hafifler, bu hastalıklarda retinoidler yazın alevlenme sırasında kullanılmalıdır.<sup>36</sup>

## 8. DİĞERLERİ

İzotretinoinin faydalı olduğunu belirten vaka raporları ve serileri bulunan diğer hastalıklar şunlardır: Granüloma annülare, kutanöz lupus eritematozus, liken planus, liken planus pigmentozus, liken amiloidoz, konfluent ve retiküler papillomatoz, prurigo pig-

mentoza, eritema diskromikum perstans, ekzojen okronozis, progresif maküler hipomelanozis, atrophoderma vermiculatum, steatokistoma múltipleks, periorifisyal dermatit, kiryel hastalığı, lenfanjioma sirkumskriptum, foliküler müsinöz, saçlı derinin eroziv püstüler dermatozu, lupus miliaris disseminatus.<sup>1-4</sup>

Granüloma annülarede izotretinoin generalize vakalarda yararlıdır. 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin 2-6 ay boyunca kullanıldığında yeterli yanıt alınabilir, ancak nüks sıktır. Bu nedenle düşük doz izotretinoin ile idame tedavi önerilir.<sup>2,37</sup>

Kutanöz lupus eritematozusta subakut, kronik, hiperkeratotik formların refrakter vakalarında izotretinoin bir seçenektir. Sistemik kortikosteroidlere ve antimalaryallere dirençli hastalarda tercih edilebilir. 0,2-1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin 5 ay boyunca kullanıldığında yararlı olabilir. İzotretinoinin etkinliği hidrosiklorokine benzer, ancak nüks hızlı ve sıktır. Lupus eritematozus ve Sjögren sendromu birlikteliğinde izotretinoin tercih edilmemelidir.<sup>1,2,38</sup>

Liken planusta izotretinoin tek başına/PUVA ile kombinasyon hâlinde generalize vakalarda ve oral eroziv liken planusta bir alternatif olabilir.<sup>1,39-41</sup> Ancak tedaviden kısa süre sonra nükslerin olabileceği unutulmamalıdır.<sup>1,41</sup> Ayrıca düşük doz izotretinoin (20 mg/gün), liken planus pigmentozusta özellikle erken ve lokalize hastalıkta pigmentasyonu stabilize etmede ve azaltmada umut verici bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir.<sup>4,42</sup>

## SONUÇ

Sistemik izotretinoin, yıllardır şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. İmmünomodülatör, anti-inflamatuar, anti-tümör, anti-anjiyogenik etkileri ile akne dışındaki birçok dermatolojik hastalıkta da kullanılabilir. Akne dışındaki kullanım alanları; inflammatuar dermatozlar, enfeksiyöz hastalıklar, sebace bez patolojileri, skatrisyel alopesiler, non-melanom deri kanserleri, kozmetik dermatoloji, keratinizasyon bozuklukları ve diğerleridir. Son yıllarda izotretinoinin akne dışındaki dermatolojik hastalıklarda kullanımını giderek artmaktadır. Sistemik izotretinoinin akne dışındaki bu dermatolojik hastalıklarda tam olarak nasıl ve ne zaman kullanılabileceğini netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Akyol M, Özçelik S. Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):175-84. [Crossref] [PubMed]
- Bagatin E, Costa CS, Rocha MADD, Picosse FR, Kamamoto CSL, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology-Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):19-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(7):698-705. [Crossref] [PubMed]
- Abdelmaksoud A, Lotti T, Anadolu R, Goldust M, Ayhan E, Dave DD, et al. Low dose of isotretinoin: a comprehensive review. *Dermatol Ther.* 2020;33(2):e13251. [Crossref] [PubMed]
- Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol.* 1998;134(7):884-5. [Crossref] [PubMed]
- Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1124-9. [Crossref] [PubMed]
- Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(2):204-5. [Crossref] [PubMed]
- Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):79-86. [Crossref] [PubMed]
- Rallis E, Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(6):438-41. [Crossref] [PubMed]
- Wee JS, Tan KB. Phymatous rosacea presenting with leonine facies and clinical response to isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):72-3. [Crossref] [PubMed]
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):465-71. [Crossref] [PubMed]
- Andrade FMX, Picosse FR, Cunha LPD, Valente CM, Bezerra FM, Miot H, et al. Ocular surface changes in the treatment of rosacea: comparison between low-dose oral isotretinoin and doxycycline. *Arq Bras Oftalmol.* 2020;83(2):109-12. [Crossref] [PubMed]
- Huang CM, Kirchhof MG. A new perspective on isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective chart review of patient outcomes. *Dermatology.* 2017;233(2-3):120-5. [Crossref] [PubMed]
- Patel N, McKenzie SA, Harvie CL, Truong AK, Shi VY, Chen L, et al. Isotretinoin in the treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(4):473-5. [Crossref] [PubMed]
- Kromer C, Sabat R, Celis D, Mössner R. Systemic therapies of pityriasis rubra pilaris: a systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(3):243-59. [Crossref] [PubMed]
- Yang TH, Lee TH, Huang YC. Oral isotretinoin for treating mucocutaneous human papillomavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(6):569-77. [Crossref] [PubMed]
- Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Kesici D, Candir O. A case of condyloma acuminatum treated successfully with low-dose isotretinoin and interferon. *Int J Clin Pract.* 2004;58(9):889-91. [Crossref] [PubMed]
- Herold M, Nielson C, Longo MI. Isotretinoin and candida immunotherapy for recalcitrant warts in solid organ transplant recipients. *Dermatol Ther.* 2019;32(2):e12803. [Crossref] [PubMed]
- de Souza Leão Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, Bagatin E. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. *Int J Dermatol.* 2017;56(1):80-5. [Crossref] [PubMed]
- Liu YS, Cheng YP, Liu CI, Yang CY, Yang CY. Presenile diffuse familial sebaceous hyperplasia successfully treated with low-dose isotretinoin: a report of two cases and review of the published work. *J Dermatol.* 2016;43(10):1205-8. [Crossref] [PubMed]
- Jung HY, Kim M, Cho BK, Park HJ. A case of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia in a renal transplant patient successfully treated with isotretinoin. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):271-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mutizwa MM, Berk DR. Dichotomous long-term response to isotretinoin in two patients with fordyce spots. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):73-5. [Crossref] [PubMed]
- Pedrosa AF, Duarte AF, Haneke E, Correia O. Yellow facial papules associated with frontal fibrosing alopecia: a distinct histologic pattern and response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):764-6. [Crossref] [PubMed]
- Imhof R, Tolkachjov SN. Optimal management of frontal fibrosing alopecia: a practical guide. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:897-910. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Babahosseini H, Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Teimourpour A, Ghodsi SZ, et al. Lichen planopilaris: retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(6):598-604. [Crossref] [PubMed]
- DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in the high-risk patient. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2 Pt 3):S82-5. [Crossref] [PubMed]
- Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(8):1363-74. [Crossref] [PubMed]
- Otley CC, Stasko T, Tope WD, Lebwohl M. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg.* 2006;32(4):562-8. [Crossref] [PubMed]

29. Ianhez M, Pinto SA, Miot HA, Bagatin E. A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream vs. low-dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization. *Int J Dermatol.* 2019;58(3):365-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Tauber M, Monsel G, Bonnacarrère L, Battistella M, Cordel N, Honein C, et al. Unresectable perineal cuniculatum carcinoma: partial remission using systemic isotretinoin and interferon- $\alpha$ 2a therapy. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(6):721-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sazgar AA, Majlesi A, Shooshtari S, Sadeghi M, Sazgar AK, Amali A. Oral isotretinoin in the treatment of postoperative edema in thick-skinned rhinoplasty: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(1):189-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Cobo R, Vitery L. Isotretinoin use in thick-skinned rhinoplasty patients. *Facial Plast Surg.* 2016;32(6):656-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(2):115-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Bravo BS, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-De-Lacerda CA, Cuzzi T, Azulay MM. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):479-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Bagatin E, Guadanhim LR, Enokihara MM, Sanudo A, Talarico S, Miot HA, et al. Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *Int J Dermatol.* 2014;53(1):114-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmuth M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther.* 2013;26(1):26-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Pasmatzis E, Georgiou S, Monastirli A, Tsambaos D. Temporary remission of disseminated granuloma annulare under oral isotretinoin therapy. *Int J Dermatol.* 2005;44(2):169-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. D'Erme AM, Milanesi N, Difonzo EM, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: a valid therapeutic option. *Dermatol Ther.* 2012;25(3):281-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Handler HL. Isotretinoin for oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):674. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Woo TY. Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. *Cutis.* 1985;35(4):385-6, 390-1, 393. [[PubMed](#)]
41. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62(4):393-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Muthu SK, Narang T, Saikia UN, Kanwar AJ, Parsad D, Dogra S. Low-dose oral isotretinoin therapy in lichen planus pigmentosus: an open-label non-randomized prospective pilot study. *Int J Dermatol.* 2016;55(9):1048-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]