

Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoinin Etkinliği ve Yan Etkileri

Efficiency and Side Effects of Isotretinoin Usage in the Treatment of Acne Vulgaris

Ahu Çiler Çıkım, Muammer Seyhan*

Malkara Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Tekirdağ

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Şiddetli ve diğer tedavilere cevap vermeyen orta derecede akne izotretinoin ile başarılı sonuçlar alındığı bilinmektedir. Ülkemizde akne tedavisinde izotretinoin ile ilgili az sayıda çalışma yapılmış olduğundan amacımız şiddetli akne ve diğer tedavilere cevap vermeyen orta şiddette akne tedavisinde izotretinoinin klinik etkinliğini ve yan etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 94 hasta tedaviye alındı. Hastalar klinik bulgular, kullanılan izotretinoinin dozu, ilaca verilen yanıt, klinik ve laboratuvar parametreleri ile yan etkiler yönünden değerlendirildi. Hastaların aldığı izotretinoin dozu 0,5-1 mg/kg/gün, tedavi periyodu 24-32 hafta, total kümülatif doz ise 120 mg/kg idi. Olgularımızın akne şiddet derecelendirmesi yüz bölgesinde 0 (akne yok) ve 12 (şiddetli akne) arasında, göğüs ve sırt bölgesinde ise 0 (akne yok) ve 8 (şiddetli akne) arasında yapıldı.

Bulgular: Tedavi sonunda tedaviyi tamamlayan 91 (%96.8) olguda tam iyileşme gözlemlendi. Üç (%3.2) olguda değişik nedenlerle tedavi sonlandırıldı. En sık rastlanan klinik yan etki hastaların tümünde görülen keilit, en önemli biyokimyasal yan etki ise serum trigliserid yükselmesiydi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda şiddetli ve diğer tedavilere cevap vermeyen orta şiddetteki akne tedavisinde izotretinoinin iyi tolere edilen ve iyi sonuç alınan bir tedavi yöntemi olduğu kanaatine vardık. (*Turkderm 2008; 42: 51-5*)

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, izotretinoin, yan etkiler

Summary

Background and Design: Although satisfying results with isotretinoin therapy were reported in treatment of severe or moderate but resistant acne vulgaris; the data about this treatment modality in Turkey is insufficient. Therefore we aimed to assess the clinical efficiency of isotretinoin treatment in patients with severe or moderate but resistant acne.

Material and Method: Ninety four patients were enrolled into the study. The patients were evaluated for clinical symptoms and biochemical parameters; dosage of isotretinoin treatment; response to treatment and adverse events. Patients received 0,5-1 mg/kg/day isotretinoin for 24-32 weeks, with a 120mg/kg total cumulative dose. The severity of the facial lesions were graded from 0 (no acne) to 12 (severe acne); and corporal lesions (back and chest) from 0 (no acne) to 8 (severe acne).

Results: Although three of the patients (3.2%) failed to continue medication; ninety one patients (96.8%) finished the treatment period with complete recovery. The most common clinical side effect was cheilitis which was seen in all the patients and the most important biochemical side effect was the elevation of serum triglyceride concentrations.

Conclusion: Isotretinoin can be concluded as a valuable and rather tolerable choice of treatment in patients with severe or moderate but resistant acne vulgaris. (*Turkderm 2008; 42: 51-5*)

Key Words: Acne vulgaris, isotretinoin, adverse effects

Giriş

Akne vulgaris, başlıca adölesan dönemde görülen, polimorfik lezyonlar ile seyreden multifaktöriyel bir pilosebace ünite hastalığıdır¹. Genellikle yüze yerleşmesi nedeni ile estetik bir sorun olarak algılanmakta ve

özellikle genç erişkinlerde önemli bir psikososyal problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle ve gelişebilecek skarların önlenmesi amacı ile erken dönemde etkili tedaviler uygulanmalıdır².

İzotretinoin, sistemik kullanılan bir retinoiddir ve akne patogeneğinde rol oynayan birçok faktör üzerine etkilidir. Kullanıma girdiği ilk yıllarda şiddetli no-

dülokistik akne de uygulanmış, son yıllarda uygun hasta seçimi, doz ayarlaması ve hasta takipleri ile daha az şiddetli olgularda da kullanılmaya başlanmıştır². Çalışmamızda ilacın tedavi edici dozu, kullanım süresi, etkinliği ve yan etkilerine ilişkin kendi klinik gözlemlerimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kliniğimize başvuran 94 hasta alındı. Olgular değişik akne tedavilerinden yeterli fayda görmemiş, en az bir aydır herhangi bir topikal ve sistemik akne tedavisi almayan hastalardan seçildi. Tedavi öncesi ve sonrası akne derecelendirilmesi Brien, Lewis ve Cunliffe'nin sınıflandırması temel alınarak yapıldı³. Burada kullanılan derecelendirme sistemi önceki Leeds Derecelendirme Sistemi'nin gözden geçirilmiş ve genişletilmiş şeklidir⁴. Sınıflamada lezyonların türü (komedon, papül, püstül, nodül, kist) ve yüz, göğüs ya da sırtta yer alan 15cmx15cm (225cm²) genişliğindeki bölgede bulunan lezyonların sayısı göz önüne alındı. Yeni Leeds tekniğinde derecelendirme resimleri ile gösterilmişti, bir standardizasyonu yoktu³. Biz de resimleri temel alarak kendi sınıflamamızı oluşturduk. 0 (akne yok) ile 2 derece arasını eski Leeds tekniğine göre kendi arasında derecelendirdik (0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75). 2-12 (şiddetli akne) derece arasını da kendi yorumumuzu da katarak ve eski Leeds tekniğini esas alarak kendi arasında derecelendirdik (2, 2.5, 3, 3.5, 4,....11.5, 12). Hastalarımızda uyguladığımız sınıflama kriterleri tablo-1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesinde tüm hastalar ve aileleri hiperlipidemi ve ateroskleroz açısından sorgulandı. Hastaların yaşı, ağırlıkları, hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tedavi öncesi, tedavi esnasında aylık aralıklarla ve tedavi sonunda; hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum kreatinin, üre nitrojen, elektrolit, bilirubin, alkalın fosfat (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, kolesterol (düşük dansiteli kolesterol (LDL), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), oldukça düşük dansiteli kolesterol (VLDL)), trigliserid ve rutin idrar tahlilleri, ayrıca kadın

hastalarda aylık beta-insan koryonik gonodotropin (B-HCG) tahlili yapıldı. Olgulara, 0,5-1 mg/kg/gün izotretinoin başlanarak toplam dozun 120 mg/kg olması hedeflendi. Hastaların toleransına ve yan etkilere göre doz ayarlandı. Zaman zaman 0.5 mg/kg'ın altına düşüldü ve tedavi ortalama 24-32 hafta sürdü. Olgular dört hafta ara ile klinik, laboratuvar bulgular ve yan etkiler yönünden değerlendirildi. Hastaların aylık kontrollerinde şiddet derecelendirilmesi yeniden yapılarak tedaviye yanıt belirlendi. Akne şiddet derecelendirmesi (0) olduğunda tedaviye tam yanıt olarak kabul edildi.

Bulgular

Doksan dört hastanın 36 (%38,3)'sı erkek, 20 (%21,3)'si kadın toplam 56'sı nodülokistik formda, dokuzu (%9,6)'u erkek, 29 (%30,8)'u kadın toplam 38'i diğer tedavilere dirençli orta şiddette papülopüstüler formda aknesi olan hastalardı. Hastaların en küçüğü 14, en büyüğü 45 (ort 22,09,±4.72) yaşında idi. Altmış üç (%67) hastada lezyonlar yüzde, 17 (%18) hastada yüz ve sırtta, 10 (%11) hastada sırtta, üç (%3,2) hastada yüz, göğüs ve sırtta, bir (%1) hastada ise yüz ve göğüs bölgesinde bulunuyordu. Olgularımız yüz bölgesinde akne şiddet derecelendirmesi en hafif 1.75, en şiddetli 6.5; göğüs ve sırtta en hafif 2, en şiddetli 6.5 akne derecelendirmesini göstermekteydi.

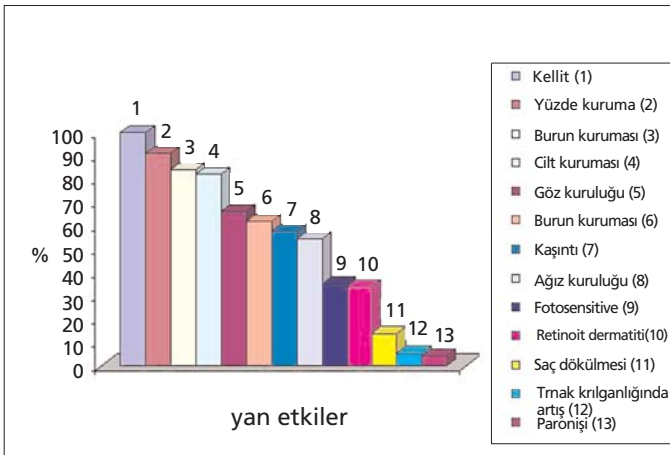
Tedavinin ilk dört haftasında lezyonlarda hafif alevlenme, 6-8. haftalarda anlamlı derecede düzelme, tedavi sonunda ise tedaviyi tamamlayan 91 (%96.8) olguda tam iyileşme gözlemlendi. Üç (%3,2) olguda değişik nedenlerle tedavi sonlandırıldı. Yüz bölgesinde lezyonu olan hastalar göğüs ve sırt bölgesinde lezyonu olanlara göre daha kısa sürede tedaviye yanıt verdi. Bizim en sık rastladığımız yan etki keilit idi. Keilit hastalarının 94 (%100)'ünde, genel deri kuruluğu 78 (%82)'inde ve tedavinin ilk ayında; gözyaşı azalması 62 (%66)'sinde ve 3-4. aylarda; kaşıntı 54 (%57,4)'ünde ve 2-3. aylarda; burun kuruması 79 (%84)'ünde ve 3-5. aylarda; retinoid dermatiti 32 (%34)'sinde ve 3-4 aylarda; saç dökülmesi 13 (%13,8)'ünde ve 5-6. aylarda; fotosensitivite 33 (%35,1)'ünde ve tedaviye kışın başlanan hastalarda tedavinin son aylarında, yazın başlanan hastalarda tedavinin ilk aylarında gözlemlendi. Burun kanaması gelişen 58 (%62) hastanın birinde von-Willebrand faktör eksikliğinin saptanması sonucu tedavi sonlandırıldı. Diğer iki hastadan birinde depresyon gelişimi, diğerinde ise rektal kanama gelişimi nedeni ile tedavileri sonlandırıldı. Dört (%4,25) hastada tedavinin ortalarında paronişi izlendi. Doz azaltıldı ve tedaviye topikal mupirosin eklendi. En önemli biyokimyasal yan etki sekiz (%8,5) hastada gözlenen serum trigliserid yükseliği idi. Tedaviyi sonlandırmaya gerek kalmadan doz azaltılması ile değerler normale döndü. Hastalarımızda gözlediğimiz diğer yan etkiler Şekil-1 ve Şekil-2 de görülmektedir.

Tartışma

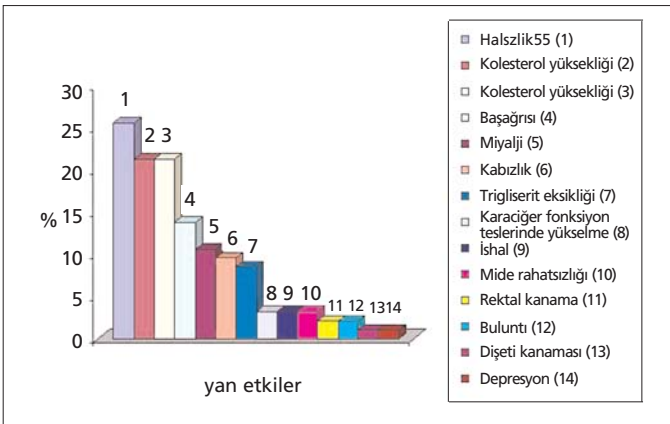
1982 yılında "Food and Drug Administration" (FDA) onayı alan izotretinoin⁵, akne patogeneğinde rol oynayan dört faktöre karşı da etkilidir⁶. Günümüzde akne tedavisinde en etkili ve en uzun süreli remisyon sağlayan ilaçtır^{7,8}. Özellikle skar bırakma potansiyeli olan ciddi akne formlarında veya diğer tedavilere cevap vermeyen ve skar bırakabilecek orta şiddette akne formlarında etkili bir seçimdir⁹. Uygulanması gereken total dozun 100-150 mg/kg arasında değiştiği ve 0,5 mg/kg/gün al-

Tablo 1. Hastalarımızda uyguladığımız sınıflama kriterleri

Akne derecelendirmesi	Komedon, papül, püstül	Nodül-kist
0.1-1.75	Lezyonlar belirgin ve küçük inflam lezyonlar şeklindedir. <15 komedon, <7 papül/püstül	
1,75	Lezyonlar daha inflamedir, daha geniş bir alanına yayılmıştır, fakat hala yüzeydedir.15 komedon, 7 papül/püstül	
2-3	İnflamatuvar lezyonlar daha derindir, fakat hala nodüller değildir. >15 komedon, 7> papül/püstül	
3.5	Yaygın inflamasyon	<5 nodül
4	Yaygın inflamasyon	5 nodül
5	Yaygın inflamasyon	5-10 nodül
6	Yaygın inflamasyon	10 nodül
7	Yaygın inflamasyon	10-15 nodül
8	Yaygın inflamasyon	≥15 nodül



Şekil 1. Tedavi esnasında gözlenen mukokutanöz yan etkiler



Şekil 2. Tedavi esnasında gözlenen diğer yan etkiler

tındaki dozların erken dönemde nökslere yol açtığı bildirilmiştir¹⁰⁻¹². En sık uygulanan doz rejimi, bu çalışmada da tercih edilen 0,5-1 mg/kg/gün, bölünmüş dozlarda yemeklerle birlikte 20 hafta süre ile kullanılmasıdır. Bu tedavi rejimi ile sekizinci haftada cevap alınır ve belirgin düzelme 20. haftanın sonlarında gözlenir (7). Yan etkiler şiddetli olduğunda daha düşük dozlar verilebilir ve bu durumda kümülatif doza ulaşmak için daha uzun tedavi süresi gerekir¹³. Çalışmamızda günlük doz, yan etkileri azaltmak için ikiye bölünerek ve ilacın emilimini arttırmak için yemeklerle birlikte önerildi. Tedaviyi tamamlayan bütün hastalarda tam düzelme gözlemlendi. Kaymak ve arkadaşları tedaviyi 0,5-1mg/kg/gün dozunda ve total doz 100mg/kg olacak şekilde uygulamışlar, %91 tam düzelme, %9 kısmi düzelme gözlemlenmişlerdir¹⁴. Kaymak ve arkadaşları başka bir çalışmalarında ise izotretinoini 0.5-0,75 mg/kg/gün dozunda her dört haftada bir hafta, altı ay boyunca uygulamışlardır. Hastaların %68,3'ü tedaviyi tamamlamış ve tamamlayan grupta %82.9 tam düzelme, %17.1 kısmi düzelme izlenmiştir¹⁰. Günlük ve kümülatif dozun relaps oranında önemli bir etkisi vardır. 0.5 mg/kg/gün uygulama ile relaps %39 iken, 1mg/kg/gün dozunda %22 olarak bulunmuştur¹⁵.

İzotretinoinin primer etki mekanizması sebace bezlerin çapında ve sebum yapımında azalmadır. Bu nedenle en sık görülen yan etkisi deri ve mukozalarda oluşan kuruluktur. Doza bağlıdır, genellikle tedavi edilebilir ve geriye dönüşlüdür¹⁶. Bu

çalışmada en sık rastlanan yan etki hastaların hepsinde (%100) görülen keilit idi. Ellis ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastalarda keilit gelişmiş ve hastaların 2/3'ünde nazal mukoza kuruluğunun sebep olduğu burun kanaması gözlenmiştir¹⁷. Akman ve arkadaşları hastaları üç gruba ayırarak birinci gruba her ayın ilk 10 günü, ikinci gruba ilk ay her gün, sonraki beş ay süresince her ayın ilk 10 günü, üçüncü gruba ise her gün 0,5 mg/kg/gün izotretinoini altı ay boyunca uygulamışlar ve üçüncü grupta daha fazla olmak üzere her üç grupta da en sık mukokutanöz yan etkilere rastlamışlardır⁹. Hastalarımızda gelişen keilit, yüz ve vücut kuruması topikal nemlendiriciler ile, burun kuruması ve kanaması topikal mupirosin ile, fotosensitivite güneş koruyucular ile, retinoid dermatiti kortikosteroidli kremler ve topikal nemlendiriciler ile doz azaltmasına gerek kalmadan kontrol altına alınmıştır.

Karaman ve arkadaşlarının akne vulgarisli 23 hasta ile yaptıkları çalışmalarında hastaların %43'ünde kuru göz ile ilgili yakınmalara rastlamışlar ve ilaç kullanımı öncesine göre anlamlı bir fark saptamışlardır¹⁸. Erkin ve arkadaşları izotretinoin tedavisi sonrasında hafif derecede kuru göz sendromu gelişebileceğini ve bu tedaviyi uygulayan dermatologların göz hekimi ile işbirliğinin gerekli olduğunu bildirmişlerdir¹⁹. Biz de göz hekimi konsültasyonu sonucu hastalarımızın hepsine izotretinoin tedavisi ile eş zamanlı olarak suni gözyaşı tedavisine başladık. Hastalarımızı tedavi sonrası üç ay takip ettik ve tedavi sonrasındaki altıncı haftadan itibaren kuru göz ile ilgili yakınmalarında azalma tespit ettik.

İzotretinoinin yüksek doz ve uzun süreli kullanımı hiperostosis, spinal ligamentlerde kalsifikasyon ve osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur¹². Erdoğan ve arkadaşları yaşları ortalama 19 olan 21 akne hastasına altı ay süresince 120mg/kg kümülatif doz izotretinoin uygulamışlar ve kemik mineral yoğunluğunda azalma saptamamışlardır²⁰. İzotretinoinin bir eşik düzeyden sonra bazı iskelet sistemi yan etkilerine neden olabileceği ileri sürüldüğünden, Yazıcı ve arkadaşları ikinci kür tedavilerde dikkatli olunması gerektiğini önermektedir^{21,22}. İzotretinoinin laboratuvar hayvanlarında epifizlerde erken kapanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar büyüme döneminde ilacı önermemektedirler¹¹. Hastalarımız 14 yaş ve üzeri olacak şekilde seçildi. Bu çalışmada kemik dansitometre ölçümü yapılmadı, fakat kas enzim düzeyleri normal idi ve hastaların halsizlik ve miyalji şikayetleri semptomatik tedavi ile geriledi.

Lee izotretinoin ve tetrasiklin kullanımı ile 14 yaşındaki bir erkek hastada üç hafta sonra, Roytman ve arkadaşları ise 16 yaşındaki kız çocuğunda iki ay sonra psödötümör serebri geliştiğini bildirmişlerdir^{23,24}. Hastalarımızın hiçbirinde psödötümör serebri gelişmedi. Başağrısı gelişen hastalarımızda ise doz azaltılması ve önerilen parasetamol ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ile şikayetlerinde düzelme izlendi.

İzotretinoin ve depresyon arasındaki ilişki tartışılmalı bir konudur. İlişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi^{25,26}, depresyon, intihar girişimi ve diğer psikiyatrik hastalıklarda artışın olmadığını savunan çalışmalar da vardır²⁷⁻²⁹. Chia ve arkadaşları izotretinoinin depresyona sebep olmadığını, aksine akneye uygulanan geleneksel tedavilerin veya izotretinoinin depresif semptomları azalttığını bildirmişlerdir²⁹. Jick ve arkadaşları 20.895 akneli hastayı retrospektif olarak incelemişler ve hastaların 1/3'ünde gelişen depresyon ve suisid girişiminin hem oral antibiyotik tedavisi hem de izotretinoin kullanan grupta

eşit olduğunu bildirmişlerdir²⁷. Yaptığımız çalışmada depresyon gelişen bir (%1) hasta haricinde, diğer tüm hastalarda tedavinin sonunda, hastalıklarından kaynaklanan anksiyete şikayetlerinde gerileme gözlenmiştir. Depresyon gelişen hastada ise tedavi sonlandırılmıştır.

Passier ve arkadaşları izotretinoin kullanan ve gastrointestinal sistem şikayetleri gelişen üç hastada inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) düşünmüşler ve yapılan kolonoskopik incelemede iki hastada Ülseratif Kolit, birinde ise Crohn hastalığı saptamışlardır³⁰. Gastrointestinal sistem şikayeti gelişen hastalarımızın hiçbirinde İBH saptanmamış, dozun azaltılması ile 1-2 hafta içerisinde şikayetlerde düzelleme gözlenmiştir. Rektal kanama gelişen hastalarımızın birinde doz azaltılmasına rağmen düzelleme olmayınca tedavi sonlandırılmıştır.

Deri frajilitesinde ve vasküler proliferasyonda artış nedeni ile tedavi esnasında piyojenik granüloma benzeri lezyonlar görülebilmektedir. Türel ve arkadaşları 17 yaşında erkek hastada tedavinin ikinci ayında yüzde gelişen piyojenik granüloma olgusu bildirmişlerdir³¹.

Trigliserid yükselmesi ilacın en sık görülen biyokimyasal yan etkisidir. Zane ve arkadaşları 13.772 hastayı kapsayan çalışmalarında hastaların %44'ünde trigliserid, %31'inde total kolesterol seviyelerinde artış saptamışlardır⁸. Ertam ve arkadaşları tedavi başlangıcında LDL ve trigliserid düzeylerinde yükselme üst sınıra yaklaşıyorsa aylık takip yapılabileceğini, aksi takdirde tedavi maliyeti de düşünülerek iki-üç aylık takiplerin de uygun olacağını savunmuşlardır³². Tedavi ile trigliserid düzeylerinde yükselmeler saptanıyorsa hastalar hiperlipidemi ve metabolik sendrom gelişimine genetik eğilimlerinin olabileceği konusunda bilgilendirilmelidirler³³. Marchi ve arkadaşları izotretinoin tedavisi esnasında şilomikron (trigliseridden zengin lipoproteinler) ve VLDL'nin intravasküler lipolizinin yavaşladığını ve bu durumun ateroskleroz için risk oluşturduğunu bildirmişler ve izotretinoin tedavisi esnasında lipid düşürücü ajanların kullanılabilirliğini önermişlerdir³⁴. Hastalarımızın kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki yükselmeler izotretinoin dozunun azaltılması ve önerilen diyet tedavisi ile 1-2 ay içerisinde normale gelmiş ve tedavinin sonlandırılması gerekmemiştir.

Zane ve arkadaşları hastaların %11'inde transaminaz düzeylerinde artış saptamışlardır⁸. Ghalamkarpour ve arkadaşları karaciğer enzimlerinde belirgin bir değişiklik saptamamışlardır³⁵. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanan hastalarımızın biri (%1) alkol kullandığını belirtmiş ve dozun azaltılması ile karaciğer fonksiyon testleri 1-2 ay içerisinde düzelleme göstermiştir.

Erdem ve arkadaşları rektal kanama gelişen bir hastada trombositlerin önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler, fakat eritrosit ve lökositlerde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir³⁶. Zane ve arkadaşları izotretinoin tedavisi esnasında klinik olarak bir anormallikten şüphelenilmediği takdirde bu parametrelere rutin olarak bakılmasına gerek olmadığını bildirmişlerdir⁸. Çalışmamızda beş (%5,3) hastada tedavinin başında saptanan demir eksikliği anemisi uygun tedavi ile düzelleme göstermiştir.

Fetal malformasyon, izotretinoinin en ciddi yan etkisidir. Nau, fetusta 1/4 oranında santral sinir sistemi, kardiovasküler sistem, göz ve dış kulakta kraniyofasiyal dismorfizm gibi doğum defektleri bildirmişlerdir³⁷. Berard ve arkadaşlarının izlediği 8609 hastanın 90'unda tedavi esnasında gebelik gelişmiş ve gebelik gelişen hastaların 76'sına elektif abortus uygulanmış, üç gebede spontan abortus, iki gebede ise doğum esnasında travma

nedeni ile bebek ölümü gerçekleşmiştir. Dokuz canlı doğumdan birinde, üç yaşına geldiğinde baş-boyun bölgesinde konjenital anomali saptanmıştır. Yedi yaşına kadar takip ettikleri bu çocukta başka bir konjenital anomali görülmemiştir. Araştırmacılar çocuğun hala yaşadığını bildirmekteyiler³⁸. İzotretinoinin teratojenite potansiyelinden dolayı gebelerde kullanımı kontrendikedir ve gebelik kategorisi X'tir. Teratojen olmasına rağmen mutajen değildir. Hastalar tedavinin bitiminden bir ay sonra güvenle gebe kalabilirler¹¹. Bu çalışmadaki hastaların hiçbirinde tedavi esnasında gebelik gelişmedi.

Yarpuz ve arkadaşları akne vulgarisin hastanın psikolojik ve emosyonel işlevselliğine zarar verme potansiyeli olan bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini belirtmişler³⁹. Bu nedenle biz de bazı hastalarda estetik bir problem olarak algılanan, depresyon, anksiyete ve çalışma hayatı ile ilgili sorunlar gibi psikososyal sonuçlara yol açan akne vulgarisin erken ve etkili tedavisinin zorunluluğu göz önüne alındığında, izotretinoinin geçici ve kontrol edilebilir yan etkilere rağmen tercih edilecek bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. İzotretinoin, şiddetli akne vulgarisli olgularda olduğu gibi, klasik tedavilere cevap vermeyen orta derecede şiddetli olgularda da düzenli hasta takipleri ile kullanılabilir etkili bir ilaçtır.

Kaynaklar

1. Kapulu N, Öztürkcan S, Uyanık BS, Türelmertcan A, Şahin MT: İzotretinoin kullanan akne vulgarisli hastalarda plazma homosistein, vitamin B-12 ve folik asit düzeyleri. *T Klin Dermatoloji* 2004;14:132-5.
2. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Disorders of the sebaceous glands. İçinde: *Dermatology*. 2'inci baskı. Berlin, Springer Verlag, 2000;1051-81.
3. SC O'Brien, JB Lewis, WJ Cunliffe: The Leeds revised acne grading system. *Journal of Dermatol Treat* 1998;9:215-20.
4. Burke BM, Cunliffe WJ: The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. *Br J Dermatol* 1984;111:83-92.
5. Khatri KA, Garcia V: Light-assisted hair removal in patients undergoing isotretinoin therapy. *Dermatol Surg* 2006;32:875-7.
6. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J: Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician* 2004;69:2123-30.
7. Brecher AR, Orlow S: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
8. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM: A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arc Dermatol* 2006;142:1016-22.
9. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyuturk D, Alpsoy E: Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007;299:467-73.
10. Kaymak Y, Ilter N: The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:1256-60.
11. Goodman G: Managing acne vulgaris effectively. *Aust Fam Physician* 2006;35:705-9.
12. Sinclair W, Jordaan HF: Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J* 2005;95:881-92.
13. Kunyetz RA: A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 1-4.
14. 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.
15. Haider A, Shaw JC: Treatment of acne vulgaris. *JAMA* 2004;292:726-35.
16. Odom RB, James WD, Berger TG: *Andrews' diseases of the skin: Clinical Dermatology* 9'uncu baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 284-306.

17. Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:150-7.
18. Karaman GC, Kır E, Dayanır V, Özkan SB, Şendur N, Şavk E: Oral izotretinoin sağaltımının oküler yüzey üzerindeki etkileri. *T Klin Dermatol* 2001;11:201-6.
19. Erkin E, Gündüz K, Kayıkçıoğlu Ö, Öztürkcan S, Güler C: Akne vulgaris tedavisinde kullanılan sistemik izotretinoinin oküler yan etkileri. *Türkderm* 1999;33:149-52.
20. Erdogan BS, Yüksel D, Aktan S, Ergin S, Kiraç FS: The effects of isotretinoin treatment on bone mineral density in patients with nodulocystic acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1006-7.
21. Milstone LM, Insogna KL, Leachman SA: Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53: 181, author reply 182-183.
22. Yazıcı AC, İncel NA, Üstünsoy D, İkizoğlu G, Taşdelen B: İzotretinoin tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin kısa ve uzun dönem sonuçları. *Türkderm* 2006;40:101-4.
23. Lee AG: Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 1995;55:165-8.
24. Roytman M, Frumkin A, Bohn TG: Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis* 1988;42:399-400.
25. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J: An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:515-9.
26. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J: Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *N Engl J Med* 2001;344:460.
27. Jick SS, Kremers HM, Scaramozza CV: Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arc Dermatol* 2000;136:1231-6.
28. Cohen J, Adams S, Patten S: No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:227-33.
29. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E: Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch Dermatol* 2005;141:557-60.
30. Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP: Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006;64:52-4.
31. Türel A, Öztürkcan S, Sahin MT, Türkdogan P: A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:609-11.
32. Ertam I, Alper S, Unal I: Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214-6.
33. Kunyetz RA: A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004; 9:1-4.
34. De Marchi MA, Maranhão RC, Brandizzi LI, Souza DR: Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res* 2006;297:403-8.
35. Ghalamkarpour F, Nasiri S: Isotretinoin in treatment of acne: its efficacy, side effects, and recurrence rate of disease. *Arch Iran Med* 2006;9:228-30.
36. Erdem T, Karakuzu A, Özdemir Ş, Akdeniz N, Şahan F, Atasoy M: Nodüler ve nodülokistik akne de izotretinoin. *T Klin Dermatol* 1999;9:75-8.
37. Nau H: Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:183-7.
38. Berard A, Azoulay L, Koren G: Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:196-205.
39. Yarpuz AY, Shaadet ED, Şanlı HE, Özgüven HD: Akne vulgaris hastalarında sosyal kaygı düzeyi ve bunun klinik değişkenler ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2008;19:29-37.