

# Akne Vulgaris Hastalarında İzotretinoin Tedavisinin Serum Kreatin Fosfokinaz Düzeyi Üzerine Etkisi

## Effects of Isotretinoin on Serum Creatine Phosphokinase Levels in Patients with Acne Vulgaris

Müge Güler Özden\*, Geysu Karlıkaya\*\*, Yüksel Bek\*\*\*, Nilgün Mutlu\*\*\*\*

\*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

\*\*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

\*\*\*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Samsun

\*\*\*\*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** İzotretinoinin birçok yan etkisinin yanında rabdomyoliz gelişme riskinin olduğu da bilinmektedir. Çalışmamızın amacı, akne vulgaris nedeniyle izotretinoin tedavisi kullanan hastalarda 3-7 ay süreyle ve kümülatif 120 mg/kg dozda tedavinin serum kreatin fosfokinaz düzeyi ve kas fizyolojisi üzerine olan etkilerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya şiddetli akne vulgaris tanısı konulan ve izotretinoin tedavisi alan 66 hasta alındı. On üç hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan ayrıldı. Çalışmayı tamamlayan 37 kadın (%71.2), 15 erkek (%28.8) 53 hastaya 0.6-0.8 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi, ortalama 6.1±0.54 (3-7 ay) ay süre ile verildi. Tedavi öncesi ve tedavi süresince aylık olarak serum CPK düzeyleri ölçüldü, CPK düzeyinde yükselme ile birlikte kas ağrısı, kasta hassasiyet ve tutukluk yakınması olanlar olgularda EMG tetkikleri yapıldı. Tüm olguların laboratuvar incelemeleri ve subjektif yakınmaları ile birlikte egzersiz alışkanlıkları ve intramuskuler enjeksiyon öyküleri sorgulandı.

**Bulgular:** Tedavi grubunun yaş ortalaması 24.6±6.1 yıl, ortalama ağırlık 62.3±11.9 kilogramdı. Çalışmamızı tamamlayan 52 hastanın 7'sinde (%13.5) serum CPK düzeyleri normal değerden yüksek olarak saptandı ve bu hastaların 3'ünde miyalji ve kaslarda hassasiyet eşlik eden bulguydu. CPK yüksekliği ile birlikte kas ağrısı tarif eden 3 hastanın yapılan EMG'lerinde miyopati bulgusu saptanmadı. CPK yüksekliği saptanan hastaların sadece birinin düzenli olarak egzersiz yapmakta olduğu belirlendi. İntramuskuler enjeksiyon öyküsü olan hasta ise yoktu.

**Sonuç:** Standard izotretinoin tedavisinin, kas bulguları olsun veya olmasın, yüksek serum CK düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İzotretinoinin, miyotoksisiteyi tetikleyici faktörlerin toksik etkilerini artırıcı bir etkisi olabilir. İzotretinoin kullanan akne hastalarında gelişen bu reaksiyonun, benin bir seyire sahip olduğu kabul edilmekle birlikte klinisyenlerin oldukça şiddetli ve uzun süren yakınmaları olan hastaları da göz önüne alarak, hastaları bu açıdan da takip etmelerinde fayda vardır. (*Turkderm 2008; 42: 56-9*)

**Anahtar Kelimeler:** Akne vulgaris, izotretinoin, kreatin kinaz, miyopati

### Summary

**Background and Design:** It has been known that isotretinoin may cause rabdomyolysis besides its many side affects. The purpose of our study was to evaluate the effect of isotretinoin therapy with a cumulative dose of 120 mg/kg on serum creatine phosphokinase levels and muscle physiology in patients with acne vulgaris.

**Material and Method:** A total of 66 patients with severe acne vulgaris were enrolled in the study and treated with isotretinoin twice daily at the dose of 0.6-0.8 mg/kg/day and for approximately 6.1±0.54 (3-7) months. Thirty-seven female (71.2%) and 15 male (28.8%) patients completed the study. The change in serum creatine kinase levels was measured before and monthly during the treatment course. Electromyography was performed in patients with a high serum CPK level and myalgia for the exclusion myopathy. All patients were evaluated with their laboratory findings and they were questioned for exercise habits and intramuscular injections.

**Results:** The mean age and body weight was 24.6±6.1 years and 62.3±11.9 kg respectively. We have detected 7 patients having elevated (13.5%) serum CPK levels. Three of them had associating myalgia and muscle tenderness. The evaluation of these patients with EMG revealed no myopathy sign. (CPK values =1000, 880,726 respectively) Only one patient with an elevated serum CPK was performing exercise. There was no history of intramuscular injection history in any of these patients.

**Conclusion:** The use of standard isotretinoin therapy appears to have a relation with marked hyperCKemia with or without muscle-related complaints. Isotretinoin could have a potentializing effect on other myotoxicity inducers (drugs, infection, fever, muscular exertion). Although this phenomenon in isotretinoin-treated patients with acne appears to be validated as benign in nature, the clinicians must keep this side affect in mind and should monitorize serum CPK levels since there are some patients who had severe or persistent signs. (*Turkderm 2008; 42: 56-9*)

**Key Words:** Acne vulgaris, creatine phosphokinase, isotretinoin, myopathy

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Müge Güler Özden, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: 0216 578 40 00 Faks: 0216 469 37 96 E-mail: mozden@yeditepe.edu.tr

## Giriş

A vitamininin sentetik analogu olan izotretinoin (13-cis-retinoic asit), başta nodülokistik akne olmak üzere birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılan oral sentetik bir retinoiddir.<sup>1,2</sup> Temel etkisini yağ bezlerinin aktivitesini azaltarak gösterir. Retinoid toksisitesi, vitamin A intoksikasyonunda görülen klinik bulgular ile benzerlik gösterir<sup>1,2</sup>. Sık görülen yan etkileri arasında mukokutanöz reaksiyonlar, jeneralize pruritus, kserozis, artmış deri fragilitesi, el ve ayak tabanlarında soyulma, saçlarda incelmeye-dökülme ve göz komplikasyonları yer alır. Hiperlipidemi, karaciğer enzimlerinde yükselme, psödotümör serebri, kas ve kemik ağrıları ve hiperostoz oluşumu görülen başlıca toksik etkilerdir<sup>3</sup>.

Biz de çalışmamızda, şiddetli akne vulgaris hastalarında izotretinoin tedavisinin, serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri üzerine olan etkilerini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca serum CPK düzeyi yükselen ve miyalji bulguları eşlik eden hastalarda nekrotizan miyopati açısından elektromiyografi (EMG) incelemeleri yapıldı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya şiddetli akne vulgaris tanısı olan ve izotretinoin tedavisi başlanan 66 hasta alındı. A vitamini kullanan, tedaviden 2 hafta öncesinde tetrasiklin alan, oral steroid, tiroit hormon replasmanı veya antikonvülzan tedavisine başlanan, karaciğer veya böbrek bozukluğu olan ve kontrasepsiyon için isteksiz davranan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca psikiyatrik hastalık veya depresyon öyküsü olanlar, önceden retinoid tedavisi kullananlar, alkol veya ilaç bağımlıları, tip 1 diyabet, bağ dokusu veya metabolik kas hastalığı olanlar da çalışmaya alınmadı. On üç hasta taşınma ve zor ulaşım (n=3), kolesterol yüksekliği (332mg/dL) (n=1), trigliserid (472 mg/dL) (n=1) ve ALT (98 U/L) yüksekliği (n=1), derideki yan etkileri tolere edememe (n=6) ve majör depresyon (n=1) nedeniyle çalışmadan ayrıldı. Bu hastalar istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Çalışmayı tamamlayan 37 kadın (%71.2), 15 erkek (%28.8) toplam 53 hastaya 0.6-0.8 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi ortalama 6.1±0.54 (3-7 ay) süre ile verildi. Hastaların yaş ortalaması 24.6±6.1 idi. Tedavi öncesi ve tedavi süresince aylık olarak serum CPK düzeyleri ölçümü, CPK düzeyinde yükselme ile birlikte kas ağrısı, kasta hassasiyet ve tutukluk yakınması olanlar olgularda EMG incelemeleri yapıldı. Çalışma için tıbbi Etik Kurul onayı alınarak, hastalar ve ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalara diyetlerinde önemli bir değişiklik yapmamaları, alkol kullanmamaları, destekleyici A vitamini almamaları söylendi. Tüm olguların laboratuvar incelemeleri ve sübjektif yakınmaları ile birlikte egzersiz alışkanlıkları ve intramusküler enjeksiyon öyküleri sorgulandı.

### Laboratuvar incelemeleri

Hastalarda her ay tam kan sayımı, serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini (BUN, kreatinin, ALT, AST) içeren rutin laboratuvar incelemelerin yanı sıra serum CPK düzeyleri takip edildi. Kan sayım analizleri tam otomatik kan sayımı cihazında (Sysmex

XT2000i, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ve diğer biyokimyasal parametreler spektrofotometrik yöntem ile çalışan Cobas Integra 400 model otoanalizörde (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çalışıldı. CPK enzim aktivitesi ölçümünde, reaktifte bulunan Kreatin fosfat'tan 3 zincirleme enzimatik reaksiyon sunucunda 6-fosfoglukonat ve Nikotinamid dinukleotid fosfat (NADPH) oluşur. Spektrofotometrik olarak 340nm'de izlenen NADPH oluşumundaki artış hızı ile serumda bulunan CPK enzim aktivite hızı doğru orantılıdır. Erişkin CPK referans aralıkları, erkeklerde 26-192 U/L, kadınlarda 39-308 U/L olarak kabul edildi. Her kontrolde hastalar kas-iskelet sistemine yönelik yakınmalar, egzersiz alışkanlıkları ve son 2 gün içinde intramusküler enjeksiyon öyküleri yönünden sorgulandı.

### İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standard sapma ile birlikte median, minimum ve maksimum değerler olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için serum CPK değerlerinin bazal değerlere göre aylar itibarıyla farklılıkları ve önemlilik kontrolleri, "Wilcoxon Sıra Sayılar İşaret Testi" ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS versiyon15.0 paket programı ile yapıldı.

## Bulgular

Hasta grubunun yaş ortalaması 24.6±6.1 yıl, ortalama ağırlık 62.3±11.9 kilogramdı. Çalışmamızı tamamlayan 52 hastanın 7'sinde (%13.5) serum CPK düzeyleri normal değerden yüksek olarak saptandı ve bu hastaların 3'ünde miyalji ve kaslarda hassasiyet eşlik eden bulguydu. (Tablo 1) CPK yüksekliği (sırasıyla CPK=1000, 880, 726 IU/l) ile birlikte kas ağrısı tarif eden 3 hastanın yapılan EMG incelemeleri sonucunda nekrotizan miyopati bulgusu saptanmadı. CPK yüksekliği saptanan hastaların sadece birinin düzenli olarak egzersiz yapmakta olduğu belirlendi. Intramusküler enjeksiyon öyküsü olan hasta ise yoktu.

Hastaların serum CPK yüksekliğinde düzelme, 4 hastada 4. haftada, 2 hastada 8. haftada gerçekleşti. Bir hastada ise 1000 IU/l'ye kadar yükselen serum CPK değerinin, normalin 5 katına yükselmesi, 1 hafta sonra hala çok yüksek (980 IU/l) olması ve miyalji yakınmasının hafiflemeyle birlikte devam etmesi üzerine, rabdomyoliz olarak kabul edildi ve tedavi kesildi. Diğer 5 hastada tedavi, ek sorun olmadan tamamlandı. Hastaların bazal CPK değerlerine göre aylardaki değişim istatistiksel olarak 1. ve 2. ayda önemli bir artış göstermiş, bu artış 3. ayda önemsiz bir değere gelirken, 4. ayda tekrar önemli bir artış göstermiştir. (Tablo 2) Hastaların tüm izotretinoin tedavisi süresince elde edilen biyokimyasal değerleri ise Tablo 3'de özetlenmiştir.

## Tartışma

Sebum sekresyonunu azaltıcı etkisi bilinen, etkili ilaç izotretinoin (13-cis-retinoic asit)'dir. Bu nedenle tedaviye dirençli aknenin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. İzotretinoinin sebum sekresyonunu azaltıcı mekanizması ise

henüz bilinmemektedir.<sup>2</sup> İzotretinoinin mukokutanöz yan etkileri teorik olarak, epidermal deskuamasyon artışı, derideki sebace glandların fonksiyonu, sebum üretimi ve deri lipit tabakası bileşimi üzerine olan etkileriyle açıklanabilmekle birlikte, bugüne kadar tam olarak tanımlanan bir mekanizma ortaya konmamıştır. Bu ilacı kullanan hastaların hemen hemen tamamında bu yan etkilerin en az bir veya daha fazlası görülür.

İzotretinoinin rabdomyolize yol açma riski oldukça az çalışma ile incelenmiştir. Rabdomyoliz, akut böbrek yetmezliğine ve ölümlere yol açabilen önemli bir tablodur<sup>4</sup>. Rabdomyoliz tanısı serum CPK düzeylerinde 5 kat veya daha yüksek oranda artışla konabilmektedir. Beraberinde miyoglobulinüri de saptanabilir ancak miyoglobulin, hepatik metabolizma ile hızlıca yıkıldığından duyarlı bir yöntem değildir<sup>5</sup>. Guttman ve ark. 0.5 mg/kg izotretinoin kullanan, 23 yaşında bir akne vulgaris hastasında, tedavinin 1. ayında serum CPK düzeyinde yükselme

(35.503U/l) ile birlikte şiddetli miyalji ve kaslarda hassasiyet gelişen bir olgu bildirmişlerdir. İzotretinoinin kesilmesi ve uygun mayi tedavisi sonrasında CPK düzeyleri hızla düzelen bu hastanın 1 ay öncesine kadar vücut geliştirme sporu yapıyor olması da dikkat çekici olmuştur<sup>6</sup>. Literatürde Bettoli ve ark. izotretinoin kullanan 63 olgu ile yaptıkları çalışmada, 10 hastada (%16) serum CPK yüksekliği saptarken, bugüne kadar serum CPK düzeylerinin takip edildiği en geniş seride Landau ve ark. %41 oranında CPK yüksekliği bildirmişlerdir<sup>7,8</sup>. Bu bulgular sonucunda izotretinoinin miyotoksisite tetikleyicilerin (ilaç, enfeksiyon, ateş, kas gerilmesi vb) toksik etkilerini artırıcı olarak rol oynadığı görüşü doğmuştur. CPK yüksekliği saptanan olguların birçoğunda yükseklik normal değer 3 katından daha fazla olmamıştır. Bu çalışmada saptanan yüksek orandaki serum CPK yüksekliğine rağmen, sadece 2 hastada miyalji olması ise bu subjektif bulgunun yol gösterici olmadığı görüşünü desteklemiştir.

**Tablo 1.** Serum CPK yüksekliği saptanan olguların özellikleri

Olgu Numarası	Cinsiyet	Yaş	Bazal CPK	Maksimum	Egzersiz CPK (U/L)	İntramusuler enjeksiyon	Eşlik eden semptom (Miyalji, vb.)	EMG
1	K	23	78	880 (2)*	-	-	+	Normal
2	K	22	62	726 (2)	+	-	-	Normal
3	E	26	181	324 (1)	-	-	-	-
4	E	19	174	227 (1)	-	-	-	-
5	E	24	181	294 (1)	-	-	-	-
6	K	23	78	1000 (3)	-	-	+	Normal
7	K	36	52	472 (6)	-	-	-	-

\* Parantez içindeki sayılar serum CPK düzeyinde yükselmenin saptandığı ay cinsinden değeri olarak verilmiştir.

**Tablo 2.** Serum Kreatin Fosfokinaz düzeylerinin aylara göre dağılımı

Serum CPK	N	Ortalama	Standard sapma	Minimum	Maksimum	Median
Bazal	52	77,02	36,898	36	184	65,00
1. ay	52	85,37	56,052	20	290	68,00
2. ay	52	116,31	150,972	32	880	65,50
3. ay	52	102,40	136,257	39	1000	72,00
4. ay	52	92,46	89,931	40	669	71,00
5. ay	51	90,94	38,236	40	188	78,00
6. ay	48	95,79	71,185	38	472	70,00
7. ay	7	109,14	34,503	80	180	98,00

**Tablo 3.** İzotretinoinin biyokimyasal değerler üzerine etkisi

	Başlangıç	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay
ALT U/L	18±13.4	17.5±9.6	7.1±11.0	17.8±13.2	17.4±11.8	16.5±10	15.4±8.7	26.0±15.5
Trigliserid mg/dL	83.2±39.2	94.9±57.6	96.6±50.9	98.2±54.7	104.8±57.3	100.9±46.5	95.4±44.6	120.3±56.9
Total Kolesterol mg/dL	165.2±28.04	178.4±28	176.6±26	177.7±27	180.6±25	179.9±29	182.1±25	164.0±52
BUN mg/dL	11.5±5.2	12.5±6.8	12.2±4.2	10.6±6.8	11.4±3.0	8.9±4.7	10.6±8.2	10.2±4.1
Kreatinin mg/dL	0.8±0.2	0.7±0.8	0.9±1.0	0.9±0.7	0.8±0.2	0.78±0.6	0.9±0.62	1.1±0.25

Değerler ortalama± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Bunun dışında bu çalışmalarda serum CPK yüksekliğine fiziksel aktivitelere dayalı iş yapma, yoğun egzersiz programı ve intramuskuler enjeksiyonların etkisinin olduğu da gösterilmiştir<sup>7,8</sup>. İzotretinoin tedavisi sırasında yoğun egzersiz yapmanın, serum CPK düzeyinin artmasında rol oynadığı düşünülmekle birlikte egzersiz yapmayan olgularda da bu yükselmenin olması, egzersiz yapmanın rabdomyoliz gelişimindeki önemini azaltmaktadır<sup>9</sup>.

Sonuç olarak, izotretinoin tedavisinin, kas bulguları olsun veya olmasın, yüksek serum CPK düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İzotretinoin kullanan akne hastalarında gelişen bu reaksiyonun, benin bir seyre sahip olduğu kabul edilmekle birlikte, klinisyenlerin oldukça şiddetli ve uzun süren yakınmaları olan hastaların varlığını da göz önüne alarak hastaları bu açıdan takip etmelerinde ve hastaların yoğun egzersiz programlarından kaçınmalarında fayda olacağı görüşündeyiz.

## Kaynaklar

1. Atakan N, Karaduman A: Retinoidler. İlaç ve tedavi dergisi 1992;5:7-12
2. Kuenzli S, Saurat JH.: Retinoids. In: Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds). 2nd ed. New York, NY, USA: 2008;1935-48.
3. James M: Isotretinoin for severe acne. Lancet 1996;347:1749-50.
4. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rabdomyolysis. Medicine 1982;61:141-52.
5. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rabdomyolysis. Arc Intern Med 1988;148:1553-7.
6. Guttman-Yassky E, Hayek T, Muuchnick L, ve ark. Acute rabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. Int J Dermatol 2003;42:499-500.
7. Bettoli V, Tosti A, Capobianco ve ark. Creatine kinase values during isotretinoin treatment. Dermatologica 1990;180:54-55.
8. Landau M, Mesterman R, Ophir J, ve ark. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. Acta Derm Venereol 2001;81:350-352.
9. Kaymak Y. Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. Int J Dermatol 2008;47:398-401.