

Akne Vulgarisli Hastalarda İzotretinoin Kullanımının Anksiyete ve Depresyon Skorlarına Etkisi

The Effect of Isotretinoin Administration on Anxiety and Depression Scores in Patients with Acne Vulgaris

Hatice Nur Azaklı, Emine Derviş, İlknur Altunay*, Sinem Gönenli**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği ve **Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoinin depresyon ve anksiyete ölçeği skorları üzerine etkisine bakarak depresyon ve anksiyete semptomlarına neden olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 2007-2009 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, 16-36 yaşları arasında, daha önce çeşitli topikal akne preparatlarına veya sistemik antibiyotik tedavilerine tatmin edici yanıt vermemiş, klinik şiddeti Allen-Smith Skalası'na göre grade 4 ile grade 8 arasında olan ve izotretinoin kullanımı endikasyonu konan 29'u erkek, 60'ı kadın, 89 akne vulgaris olgusu dahil edildi. Hastalara tedavi öncesinde ve 16 haftalık tedavinin bitiminde, toplam 2 kere Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği uygulandı.

Bulgular: Çalışmanın sonuçlarına göre izotretinoin kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete ve depresyon sıklığı ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete ve depresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmadan elde ettiğimiz veriler izotretinoin ile depresyon ilişkisini desteklememektedir. (Türkderm 2012; 46: 29-32)
Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, izotretinoin, anksiyete, depresyon

Summary

Background and Design: In this study, we aimed to determine whether isotretinoin, used in the treatment of acne vulgaris, causes depression and anxiety symptoms by evaluating its effect on depression and anxiety scale scores.

Materials and Methods: Eighty-nine acne vulgaris patients (F/M: 60/29, age range: 16-36 years), who had attended the outpatient clinic of the Department of Dermatology at Haseki Education and Research Hospital between 2007 and 2009, were enrolled in the study. The clinical severity of acne vulgaris was between grade 4 and grade 8 according to Allen-Smith Scale. All patients were unresponsive to several previously applied topical acne preparations or systemic antibiotics treatments and had indication for isotretinoin use. The Hospital Anxiety and Depression Scale was administered to all patients twice; before and at the end of 16-week treatment.

Results: There was no significant difference between pre- and post-treatment anxiety and depression frequency and scores in patients treated with isotretinoin ($p>0.05$).

Conclusion: The findings of the present study do not support the presence of association between isotretinoin and depression. (Türkderm 2012; 46: 29-32)

Key Words: Acne vulgaris, isotretinoin, anxiety, depression

Giriş

İzotretinoin akne patogenezinde rol oynayan bütün faktörlere etkili tek ilaçtır¹. Şiddetli nodülokistik akne dışında, topikal ve diğer geleneksel tedavilere yanıt vermeyen, skar oluşumuna

neden olan, psikolojik olarak problem yaratan akne formlarında ve şiddetli seборе de yaygın olarak kullanılmaktadır^{2,3}.

İzotretinoin ve depresyon arasındaki ilişki halen tartışmalı bir konudur. Toplumdaki depresyon insidansının yüksek olması, izotretinoin gibi başka nedenlerle tetiklenen depresyonların ayırt

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hatice Nur Azaklı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00 GSM: +90 505 815 44 33 E-posta: cenuraz@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 08.02.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.07.2011

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



edilmesinde güçlüğe neden olmaktadır. Biz bu çalışmamızda kliniğimize akne vulgaris şikayetiyle başvuran ve izotretinoin tedavisi verilen hastalara, tedavisi öncesinde ve sonrasında Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) uygulayarak; izotretinoinin anksiyete ve depresyon yan etkisinin olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

2007-2009 yılları arasında hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvuran, 16-36 yaşları arasında, daha önce çeşitli topikal akne preparatlarına veya sistemik antibiyotik tedavilerine tatmin edici yanıt vermemiş, klinik şiddeti Allen-Smith Skalası'na göre grade 4 ile grade 8 arasında olan ve izotretinoin kullanımı endikasyonu konan 29'u erkek, 60'ı kadın, 89 akne vulgaris (AV) olgusu çalışma kapsamına alındı.

Gebelik, laktasyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü, izotretinoin ile etkileşen ilaç (A vitamini, tetrasiklin, minosiklin, asitretin, karbamazepin, etretinat, deksametazon, balık yağı ürünleri) kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Daha önce psikiyatrik bir hastalık öyküsü bulunan veya psikiyatrik bir hastalık nedeniyle ilaç kullanan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. İzotretinoin tedavisi, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili normal olan olgulara başlandı. Kadın olgular için ayrıca beta HCG testinin negatif olmasına dikkat edildi.

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan yazılı onay alındı.

Akne vulgaris nedeniyle, izotretinoin kullanım endikasyonu konan hastalarda tedaviye 1 mg/kg/gün dozda başlandı. Tedavi süresi, 120 mg/kg/gün kümülatif dozuna göre, 16 hafta olarak belirlendi. Tedavi süresi boyunca yan etkiler yönünden her ay olguların karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili kontrolleri yapıldı. Kadın hastalara tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra en az iki ay devam etmek üzere etkin bir doğum kontrol yöntemini kesinlikle uygulamaları önerildi. Fotosensitivite riski nedeniyle, tedavi süresince olgulara güneşten koruyucu ajan kullanmaları önerildi.

Hastalara tedavi öncesinde ve 16 haftalık tedavinin bitiminde, toplam 2 kere Hastane Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (HAD) uygulandı. HAD hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen bir ölçektir. Toplam 14 soru içermekte ve tek sayılar anksiyeteyi, çift sayılar depresyonu ölçmektedir. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir tarafından yapılmış olup, ölçeğin bedensel hastalığı olanlarda depresyon ve anksiyete belirtilerini tarama açısından güvenli olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışma sonucunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 11, depresyon alt ölçeği için ise 8 bulunmuştur. Buna göre, bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilir. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir⁴.

HAD Ölçeğinin hastaların, kendi kendilerine okuyup yanıtladıkları bir ölçek olması dolayısıyla, çalışmaya en az lise ve üzeri eğitim düzeyinde olan hastalar alındı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10,0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, mann whitney u, wilcoxon rank test, ki-kare ve fisher exact test kullanıldı. P<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza izotretinoin tedavisi uyguladığımız 29'u erkek, 60'ı kadın 89 hasta dahil edildi. Yaşları 16 ile 36 arasında değişen

hastaların yaş ortalaması 21,54 idi. Hastalar yaşlarına göre 20 yaş altı ve 21 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. 20 yaş altı hastaların oranı %44,9 iken, 21 yaş ve üzeri hastaların oranı %55,1 idi. Hastalar yine eğitim durumlarına göre; lise öğrencisi ve lise mezunu olanlar, üniversite öğrencisi ve üniversite mezunu olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Eğitim durumlarına göre yapılan sınıflandırmada lise öğrencisi veya lise mezunu olanların oranı %70,8, yüksek öğrenim öğrencisi veya yüksek öğrenim mezunu olanların oranı %29,2 idi.

Akne vulgaris tanısıyla 16 hafta izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda HAD Ölçeği ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete ve depresyon skorları belirlendi. Tedavi öncesinde 22 hasta (%24,7), tedavi sonrasında ise 17 hasta (%19,1) anksiyete alt ölçeğinden eşik üstü skor aldı. Tedavi öncesi 28 (%31,5) hasta, tedavi sonrası ise 22 (%24,7) hasta depresyon alt ölçeğinden eşik üstü skor aldı (Tablo 1). Hastaların ortalama anksiyete skoru tedavi öncesi 8,13, tedavi sonrası 7,87 olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama anksiyete skorları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Ortalama depresyon skoru ise tedavi öncesi 5,61, tedavi sonrası 5,07 ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama depresyon skorları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 2). Hastaların yaş grupları arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Yine yaş grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon sıklığı bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Hastaların eğitim düzeyleri arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05) Eğitim düzeylerine göre, tedavi öncesi depresyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken (p>0,05), lise mezunu veya öğrencisi olan grupta tedavi sonrası depresyon sıklığı üniversite mezunlarına göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,01).

Kadın ve erkek hastalar arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Yine kadın ve erkek hastalar arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon sıklığı bakımından da anlamlı bir farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete ve depresyon sıklığı

	Olgu sayısı	%
Tedavi öncesi anksiyete		
Yok	67	75,3
Var	22	24,7
Tedavi sonrası anksiyete		
Yok	72	80,9
Var	17	19,1
Tedavi öncesi depresyon		
Yok	61	68,5
Var	28	31,5
Tedavi sonrası depresyon		
Yok	67	75,3
Var	22	24,7

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası anksiyete ve depresyon skor ortalamaları

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	ORT	SS	ORT	SS	
Anksiyete skoru	8,13	3,59	7,87	3,47	,448
Depresyon skoru	5,61	3,47	5,07	3,60	,137

Tartışma

Yapılan çalışmalara göre akne vulgarisi olan hastaların %30-50'sinde orta derecede anksiyete semptomları, güvensizlik, utanma, sosyal dışlanma düşünceleri saptanmıştır. Bu negatif psikolojik etkiler kadın hastalarda ve yüz tutulumu olan hastalarda daha belirgindir. Yine yapılan birçok çalışma ile etkili bir akne tedavisiyle anksiyete ve depresyon semptomlarında azalma sağlanabileceği gösterilmiştir^{5,6,7}.

AV tedavisi etyopatogeneze bahsedilen faktörlere yönelik olmalıdır. Buna göre bir akne tedavisinde amaçlanan foliküler keratinizasyonu düzeltmek, sebase bez aktivitesini baskılamak, foliküler bakteri popülasyonunu azaltmak ve antiinflamatuar etki oluşturmaktır^{2,3,8}. Akne patogenezinde rol oynayan bütün faktörlere etkili tek ilaç olan izotretinoin, sentetik oral bir retinoidir¹. İzotretinoin şiddetli nodülözik akne, topikal ve diğer geleneksel tedavilere yanıt vermeyen, skar oluşumuna neden olan, psikolojik olarak problem yaratan akne formlarında ve şiddetli seborede yaygın olarak kullanılmaktadır^{2,3,9}.

İzotretinoinin kullanıma sunulduğu 1982 yılından beri psikiyatrik yan etkileri gündemdedir. İlk kez, 1982 yılında Meysken tarafından, izotretinoin kullanan bir hastada depresyon semptomları saptandığı rapor edilmiştir. Yine yakın zamanlarda Florida'da izotretinoin kullanan bir erkek hastanın suicidal girişimi bildirilmiştir¹⁰.

İzotretinoin ve depresyon arasındaki ilişki halen tartışmalı bir konudur. Olgu bildirimleri izotretinoin ve depresif semptomlar arasındaki ilişkiyi desteklerken, kontrollü çalışmalarda herhangi bir korelasyon saptanamamıştır. Kontrollü çalışmalarda izotretinoin kullanan hastalarda depresyon oranı %0 iken, kontrolsüz çalışmalarda bu oran %1-1,5 olarak belirlenmiştir. Bu oran toplumdaki %10'luk depresyon oranının çok altındadır.

Toplumdaki depresyon insidansının yüksek olması, izotretinoin gibi başka nedenlerle tetiklenen depresyonların ayırılmasında güçlüğe neden olmaktadır. İzotretinoin tedavisindeki hastalarda, depresyon tanısı için yapılan çalışmalarda kullanılan standart tanı kriterleri de bulunmamaktadır. İzotretinoinin FDA tarafından onaylanmış klavuzunda depresyon muhtemel yan etkiler arasında bulunmasına rağmen depresyonun hangi nedensel mekanizma ile ortaya çıktığı konusunda da ortak bir görüş yoktur¹¹. Geniş serili bir çalışmada izotretinoinin suicidal riskte anlamlı bir artış yapmadığı gösterilmiştir¹². Bazı yazarlar izotretinoin kullanımı sonrası görülen depresyonun tesadüfi olduğunu, buna karşılık aslında izotretinoinin vücut imajında düzelme ile birlikte anksiyete ve depresyon bulgularında azalma sağladığını ileri sürmüşlerdir^{5,13,14,15}.

İzotretinoinin anksiyete ve depresyon ile ilişkisi olduğu yönünde genel bir kanı olmasına rağmen izotretinoinin depresyon gelişimindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ann ve arkadaşları 1984-2004 yılları arasında yayınlanan, izotretinoin kullanan hastalarda depresyon yan etkisini araştıran 6'sı prospektif, 3'ü retrospektif toplam 9 çalışmayı incelemiş ve izotretinoin ve depresyon arasında nedensel bir bağlantı olmadığı sonucuna varmışlardır¹⁶. Bazı vaka sunumları ise izotretinoin ile depresyon ve suicidal davranışlar arasında bağlantı olduğuna dikkat çekmektedir^{17,18,19}. Scheinman ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda izotretinoin kullanan 700 hastanın 7'sinde ağlama atakları, keyifsizlik ve anksiyete bulguları saptadıklarını yazmışlardır. Aynı çalışmada bu semptomların izotretinoin dozundan bağımsız olduğu ve antidepresan tedavi gerektirmediği not edilmiştir¹⁹. İzotretinoin ile depresyon arasındaki bağlantıyı destekleyen tek kontrollü çalışma ise Azoulay ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu olgu çaprazlama (case cross-over) çalışmada

farklı zamanlarda ilaca maruz kalma durumu değerlendirildiğinden olgu grubu aynı zamanda kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmada hiç depresyon geçmişi olmayan hastalarda izotretinoinin kullanımından sonra depresyon riskinin üç kat arttığı vurgulanmış ve bu sebeple izotretinoin kullanan bireylerin depresyon bulguları açısından sıkı takibi önerilmiştir²⁰.

Biz yaptığımız çalışmada klinik olarak şiddetli (Allen-Smith Skalası'na göre grade 4 ve grade 8 arasında) akne vulgarisi olan ve daha önce topikal akne preparatlarına veya sistemik antibiyotik tedavilerine cevap vermemiş, izotretinoin tedavisi planlanan 89 hastaya, tedavi öncesinde ve sonrasında HAD ölçeği uyguladık. Ölçek sonuçlarına göre hastaların aldıkları skorlar eşik altı ve eşik üstü olarak değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde 22 (%24,7) hastanın anksiyete alt ölçeğinden eşik üstü, 28 (%31,5) hastanın depresyon alt ölçeğinden eşik üstü skor aldıkları; tedavi sonrasında ise 17 (%19,1) hastanın anksiyete alt ölçeğinden eşik üstü ve 22 (%24,7) hastanın depresyon alt ölçeğinden eşik üstü skor aldıkları belirlendi. Bu sonuçlara göre; tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete ve depresyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yine tedavi öncesi ve tedavi sonrası HAD ölçeği skorlarını karşılaştığımızda tedavi öncesi anksiyete skoru ortalama 8,13 iken, tedavi sonrası anksiyete skoru 7,87 ölçüldü; tedavi öncesi depresyon skoru 5,61 iken, tedavi sonrası depresyon skoru 5,07 ölçüldü. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrası anksiyete ve depresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak; bu çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler izotretinoin ile depresyon ilişkisini desteklememektedir. İzotretinoinin depresyon yan etkisini araştıran literatürlere baktığımızda genel olarak ortak bir noktada birleşmemekle birlikte, izotretinoinin depresyona sebep olduğunu ileri süren çalışmalar daha çok olgu sunumu niteliğindedir ve izotretinoin ile depresyon arasındaki ilişkiyi destekleyen kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Buna karşılık izotretinoin ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varılan çok sayıda retrospektif ve prospektif kontrollü çalışma bulunmaktadır. Ancak yine de izotretinoin tedavisi sırasında, depresif semptomlar geliştiren olguların bulunması tedavi sürecinde hastaların anksiyete ve depresyon gelişimi bakımından yakın takip edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ: İzotretinoin for acne vulgaris: 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6.
2. Zouboulis CC, Mart JP: Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206:37-53.
3. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, et al: Management of acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1-37.
4. Aydemir Ö: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8:280-7.
5. Kellett SC, Gawkrödger DJ: The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999;140:273-82.
6. Gupta MA, Gupta AK: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-50.
7. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG: Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:25-32.
8. Webster GF: Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:47-50.
9. Katsambas A, Papakonstantinou A: Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol* 2004;22:412-18.

10. Meykens FL: Short clinical reports. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:732.
11. Kaymak Y, Kalay M, Ilter N, Taner E: Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 acne vulgaris patient. *Psychol Rep* 2006;99:897-906.
12. Jick SS, Kremers HM: Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000;136:1231-6.
13. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M: Suicide, depression and isotretinoin: is there a causal link?. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:168-75.
14. Medansky RS, Handler RM: Dermatopsychosomatics: classification, physiology and therapeutik approaches. *J Am Acad Dermatol* 1985;5:125-36.
15. Bickers DR, Saurat JH: Isotretinoin: a state of the art conference. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:125-8.
16. Ann LM, Lee TZ: Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:92-102.
17. Bigby M, Srenn RS: Adverse reactions to isotretinoin: a report from the adverse drug reaction reporting system. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:543-52.
18. Bachmann C, Grabarkiewicz J, Theisen FM, Remschmidt H: Isotretinoin, depression and suicide ideation in an adolescent boy. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:128-31.
19. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, et al: Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1112-4.
20. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A: Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: A case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:526-32.