



Sistemik İzotretinoin

Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ

Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Sistemik izotretinoin şiddetli papülopüstüller ve nodülözik akne tedavilerden yarar görmeyen hastalarda önerilen etkili akne tedavisidir. Skar kalan hastalarda akne şiddeti hafif veya orta bile olsa çok vakit kaybetmeden izotretinoin başlanması önerilmektedir. Hastalığın etiopatogenezinde yer alan tüm faktörlere etki etmektedir. Hastaların büyük bir kısmında relapsları önleyerek diğer tedavilere üstünlük göstermektedir. Etkinliğiyle ilgili şüphe olmamasına rağmen etkili doz ve relapsı önlemek için gereken kümülatif dozun ne olması gerektiğiyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. İzotretinoinle ilgili kozmetolojik ve cerrahi işlemlerin süresi ve laboratuvar monitorizasyonun hangi aralıklarla yapılacağı konusunda rehberlere göre farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Çok sayıda yan etkiye yol açtığı bildirilse de bunların çoğu geri dönüşümlü olup hayatı tehdit etmemektedir, ancak nadiren önemli yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yazıda izotretinoin tedavisine ve yan etkilerine klinik yaklaşım ve hastaların monitorizasyonu ile ilgili bilgiler gözden geçirilmekte ve ülkemizdeki pratik uygulamalar ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akne, izotretinoin, mukokutanöz, retinoid

Abstract

Systemic isotretinoin is the most effective acne treatment recommended for patients with severe papulopustular and nodulocystic acne who did not benefit from other topical and systemic therapies. It is recommended to start isotretinoin without delay in patients suffering from scars even if the severity of acne is mild or moderate. It affects all the factors involved in the aetiopathogenesis of the disease. It proves to be superior to other treatments by preventing relapses in a large majority of patients. Although there is no doubt about its efficacy, debates on its most effective dose and cumulative dose for preventing relapses still continue. Different approaches are recommended in guidelines on the length of cosmetic and surgical procedures and the intervals of laboratory monitoring in relation to isotretinoin. Although many side effects have been reported, most of them are reversible and not life-threatening, but it can cause serious side effects in rare occasions. This paper reviews information on clinical approaches to isotretinoin therapy and its side effects and monitoring of patients including some practical examples from our country.

Keywords: Acne, isotretinoin, mucocutaneous, retinoid

Giriş

Sistemik izotretinoin akne tedavisinde konvansiyonel tedaviden fayda görmeyen hastalarda 2. basamak tedavi olarak kullanılan sentetik bir retinoid türevidir.

Etki mekanizması

- Sistemik izotretinoin akne patogenezindeki tüm mekanizmalara etki edebilen tek tedavidir.
- Sebace folikül epitelinde anormal deskuamasyonu direk baskılar ve hiperkeratinizasyonu azaltır¹.
- Sebostatik aktivitesi olan tek retinoiddir, sebace lipid sentezini

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ

Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: karadagaserap@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4333-8274

©Telif Hakkı 2020 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği
Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ve sebum yapımını %90 inhibe eder ve sebase bez büyüklüğünü azaltarak sebum üretimini baskılar^{2,3}.

- İzotretinoin nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalın düzeyini artırıp sebositlerde apoptoza yol açarak tedavide kalıcı iyileşme sağlayabilmektedir^{1,4}.
- Pilosebace ünite mikroçevresinde yaptığı değişiklikler nedeniyle *Propionibacterium acnes* (*Pacnes*) kolonizasyonunu indirekt olarak azaltır.
- *P. acnes*'yi azaltma ve proliferasyonunu inhibe etme etkisi antibiyotiklerden daha fazladır¹.
- Toll-benzeri reseptörleri, lökosit migrasyonunu ve AP-1 yolağı gibi farklı enflamatuvar yolları bloke eder ve anti-enflamatuvar etki gösterir¹.
- Retinal dehidrogenazın 3 α -hidrokosteroid aktivitesini inhibe ederek androjen sentezini azaltmaktadır⁵.
- Matriks metalloproteinaz (MMP)-9 ve MMP-13'ü azaltarak skar oluşumunu azaltmaktadır⁵.

Klinik kullanım

- İzotretinoin lipofilik olduğu için yağlı yiyeceklerle birlikte alınmalıdır⁴. İlaç tek veya iki doz şeklinde uygulanabilmektedir, iki ayrı doz şeklinde alındığında etkinlik aynı olsa da kutanöz yan etkiler azalmaktadır⁶.
 - İzotretinoin tedavisi kullanılırken diğer akne ilaçları kesilmelidir. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerle birlikte verildiğinde psödötümör serebriye yol açmaktadır. Deride kuruluk ve irritasyon yaptığı için diğer topikal ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır⁷.
 - İzotretinoin şiddetli papülopüstüller ve nodüler akne kanıt düzeyi en yüksek tedavi olup rehberlerde ilk basamak tedavide yer almaktadır^{1,2}.
 - Skar bırakmaya meyilli orta şiddette akne topikal ve sistemik antibiyotik tedavilerine cevap alınamayan olgularda onaylanmış olsa da skara meyilli hastalarda ilk basamakta kullanımı tartışılmaktadır⁷⁻¹⁰.
 - Aile hikayesi, erken başlangıç, hipersebore, trunkal akne, skar varlığı, persistan ve geç başlangıçlı akne gibi kötü prognostik faktörlerin varlığında izotretinoin kararı daha erken verilebilir^{1,11}.
 - Konvansiyonel tedavilere dirençli olan hastalarda 2. basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Bu grupta;
 - Şiddetli papülopüstüller akne
 - Hafif nodüler akne
 - Skar bırakan hafif-orta şiddetli akne
 - Topikal tedavi ve sistemik antibiyotiğe yanıtız orta şiddette akne
 - Hormonal antiandrojen tedavi alan akne hastaları
 - Tedavi sonrası hızlı relaps gelişenler
 - Psikolojik olarak yoğun etkilene gösterenler yer alır.
- İzotretinoin tedavisinin kesin ve rölatif kontrendikasyonları Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. İzotretinoin tedavisinin kesin ve rölatif kontrendikasyonları^{7,10}

Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Kontrasepsiyona uyum sağlayamayacak kadın hastalar- Gebeler ve gebe kalmayı düşünen hastalar- Emzirme- İlacın koruyucu maddelerine karşı hipersensitivitesi olanlar- Vitamin A kullananlar- Kan transfüzyonu yapılması (tedavi esnasında ve sonrasında 1 ay)- Bipolar bozukluk	<ul style="list-style-type: none">- Lökopeni- Şiddetli hiperkolesterolemi- Hipertrigliseridemi- Şiddetli hepatik ve renal disfonksiyon- Depresyon ve suisid riski- Psödötümör serebri

İzotretinoin tedavi dozu ve süresi ile ilgili farklı görüşler bildirilmektedir, net bir sonuca varılamamıştır. Hastaya önerilecek dozu planlarken en önemli faktör hastalığın şiddetidir.

- Standart doz (0,5-1 mg/kg/gün) orta ve şiddetli akne vulgariste tercih edilmektedir.
- Düşük doz tedavi (0,1-0,5 mg/kg/gün) orta şiddetli ve hafif akne vulgariste, erişkin akne ve idame tedavide kullanılabilir⁹.
- Yüksek doz tedavi (≥ 1 mg/kg/gün) şiddetli akne vulgariste kullanılmaktadır⁹.

Şiddetli akne vulgaris

- Yüksek dozla başlanan hastalarda alevlenme olması ve yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle düşük dozlarla başlanıp (0,2-0,3 mg/kg/gün) hastanın tolere edebileceği en yüksek doza ulaşarak o dozda devam edilmelidir.
- Avrupa Rehberi ve bizlerin güncel yaklaşımı şiddetli papülopüstüller veya nodüler akne vulgariste ortalama 4-6 ay boyunca 0,5-1 mg/kg/gün dozların kullanılmasıdır. Avrupa Akne Rehberi şiddetli papülopüstüller ve orta şiddetli nodüler akne için 0,3-0,5 mg/kg standart dozların yeterli olduğunu savunurken; Amerika Akne Rehberi ilk ay 0,5 mg/kg/gün doz başlanıp 2. aydan itibaren dozun 1 mg/kg/gün'e çıkarılmasını önermektedir^{9,10}.
- Ülkemizde bizlerin tercih ettiği kullanım 20-30 mg/gün dozlar ile başlanıp 0,5 mg/kg/gün civarında dozlarla devam edilmesidir. Daha şiddetli gruplarda hem doz hem de süre daha fazla olmalıdır.
- Şiddetli akne vulgaris, akne konglobata veya akne fulminans gibi olgularda tedavinin başlangıcında alevlenme ve şiddetli enflamasyon görülebilmekte ve psödoakne fulminans denilen bu tablo skarlaşmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle şiddetli olgularda başlangıçta kısa süreli 0,5-1 mg/kg/gün sistemik steroid tedavisi veya tetrasiklin grubundan olmayan azitromisin gibi bir antibiyotik tedavisi ile kombinasyon önerilmektedir¹¹. Bu olgularda başlangıçta 10-20 mg/gün izotretinoin başlanmalı, 1-2 aydan sonra doz giderek artırılmalıdır.
- Şiddetli olgularda kümülatif doz mutlaka tamamlanmalı, ancak lezyonlar hala çıkmaya devam ediyorsa lezyon çıkışı tamamen kesilene kadar, kümülatif doza bakılmaksızın tedaviye devam edilmelidir. Şiddetli olgularda 0,75-1 mg/kg/gün dozlara çıkılabilir^{8,9}.

Şiddetli akne vulgariste kullanım şekli ve doz önerileri^{8,9}

- 0,2-0,4 mg/kg/gün başlanıp 2. ayda doz artırılabilir
- Tedavi süresi en az 4 ay olmalı, mümkünse 6 aya tamamlanmalıdır
- Trunkal tutulum, sık relaps, erken başlangıçlı ve uzun süreli akne vulgarisi olan olgularda daha uzun süreli tedavi tercih edilmelidir ²
- Yetersiz yanıt alınan hastalarda süre uzatılmalıdır
- Tüm lezyonlar iyileştikten sonra tedaviye 1-2 ay devam edilmelidir
- Akne konglobata gibi şiddetli olgularda doz 0,5 mg/kg/günün üzerinde olmalıdır ¹
- Şiddetli olgularda kümülatif dozun 120-150 mg/kg'ye tamamlanması önerilmektedir ²

Orta ve hafif şiddetli akne vulgaris

- Orta ve hafif şiddetli olgularda 0,2-0,4 mg/kg/gün dozlar yeterli olmaktadır⁹. Düşük doz tedavi klinik etkinlik sağlamakta, daha az yan etki nedeniyle hastalar tedaviyi daha iyi tolere etmektedir¹². Orta ve hafif şiddetli olgularda düşük kümülatif dozların (66,8-90 mg/kg) standart kümülatif doza benzer relaps oranları gösterdiği ve yeterli

olduğu bildirilmektedir². Ancak bu konuyu destekleyen yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır^{9,13,14}.

Orta ve hafif şiddetli akne vulgariste kullanım şekli ve doz önerileri⁹

- 0,2-0,4 mg/kg/gün dozlar yeterli

- Relapsı önlemek için gereken kümülatif doz daha düşüktür

Tedaviyi sonlandırma

- Tedaviyi kesme zamanı konusunda da net bir uzlaşma yoktur. Ancak kümülatif dozun tamamlanması konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır. Bunun yanı sıra son yıllarda akne lezyon çıkışının takip edilmesi, lezyon çıkışı durduktan 1 veya 2 ay sonrasına kadar tedavinin devam edilmesi önerilmektedir. Kümülatif doz tamamlansa dahi lezyon çıkışı devam eden hastalarda tedavi süresi uzatılmalıdır. Daha uzun süre tedavi gereken hastalar; 0,1-0,2 mg/kg/gün kullananlar, şiddetli akne lezyonlarının varlığı, ekstrasfasial tutulum ve uzun hastalık süresidir^{15,16}.

Relaps

- Relaps oranlarını etkileyen en önemli faktör ilacın dozu ve kümülatif dozdur. Yüz yirmi mg/kg'nin altında kalan dozlar düşük kümülatif doz; 120-150 mg/kg dozlar standart kümülatif doz ve 150 mg/kg'nin üzerindeki dozlar yüksek kümülatif doz olarak isimlendirilmektedir.

- 0,1 mg/kg/gün, 0,5 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün dozlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda tüm dozlarla benzer klinik cevapların elde edildiği ve ortalama 20 haftada lezyonların tama yakın silindiği gözlenmiştir. Ancak hastalarda 18 aylık takipte yeniden izotretinoin tedavisi gereksinimi düşük doz alan grupta %42; standart doz alan grupta %20 ve yüksek doz alan grupta %10 oranında olmuştur. Aynı grupta 60 aylık takipte ikiden fazla izotretinoin tedavi kürü gereksinimi olan hasta oranı düşük doz alan ve standart doz alan grupta %88 iken yüksek doz alan grupta %9,5 oranında bulunmuştur¹⁷.

- 0,5-1 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi alan 88 hasta 10 yıl boyunca takip edildiğinde hastaların %23'ünün relaps nedeniyle yeniden tedaviye gereksinim duyduğu ve relapsın %96 olguda ilk 3 yıl içinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Relaps oranını etkileyen en önemli faktörün 120 mg/kg'den az kümülatif doz almak ve 0,5 mg/kg/gün'den daha düşük dozlar kullanmak olduğu belirtilmiştir¹⁸.

- Hastalarda tedaviden sonra rekürrensler olabilmekte ve yeniden izotretinoin tedavisi gerekebilmektedir. Yeni tedavi başlanacaksa iki tedavi arasındaki sürenin en az 8 hafta- 4 ay olması gerekmektedir, çünkü önceki tedavinin etkisi devam etmektedir. İskelet gelişimi tamamlanmayanlarda bu aralık tam olarak bilinmemektedir.

- Erkek cinsiyet, 16 yaşından önce tedaviyi almak, tedavi süresinin 4 aydan kısa olması ve düşük kümülatif dozlar relaps riskini artırmaktadır¹⁹.

- İzotretinoin kümülatif toksisiteye neden olmamaktadır. İlaça bağlı taşiflaksi de bildirilmemiştir¹.

Yan etkiler

- İzotretinoinin çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır, genellikle bu etkiler doza bağımlı olup geçicidir. Doz azaltılmasıyla veya tedavinin sonlandırılmasının ardından tamamen düzelmektedir. İzotretinoinle bağılı yan etkilerden psikiyatrik ve gastrointestinal yan etkiler halen tartışmalıdır. Yara iyileşmesi üzerine etkisi, opere edilecek hastalarda tedavi yaklaşımı konusunda da tartışmalar ve çalışmalar devam etmektedir^{8-10,15,20}.

Teratojenik etki

Bulgular: En önemli yan etkidir. Gebeliklerde spontan abortus oranı %20 civarındadır ve yeni doğanların %20-30'unda embriyopati gelişmektedir. Gebelik kategorisi X olup kraniyofasial, kardiyak, timüs, paratiroid bezler ve santral sinir sistemini etkileyen ciddi konjenital malformasyonlara neden olabilmektedir⁷.

Öneriler: Doğurganlık çağındaki kadınlar tedavi süresince ve tedaviden 1 ay sonra en az 2 kontrasepsiyon yöntemiyle korunmalı ve tedaviye başlamadan önce ve aylık takiplerde gebelik testi yapılmalıdır. Biri hastadan bağımsız olmak üzere (uzun etkili depo progesteron, rahim içi araç gibi) en az iki yöntemle korunma (kondom, oral kontraseptifler gibi) önerilmelidir. Antiandrojen kontraseptif ilaçlar da kontrasepsiyonun yanı sıra tedaviye katkı sağlamaktadır²¹⁻²⁷.

Tartışma: Erkeklerde kontrasepsiyon uygulanmasıyla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Erkeklerde kullanılan ilacın sperme geçen miktarlarının konjenital anomaliye ve teratojenik etkilere yol açtığına dair yeterli kanıt bulunmamakta ve altı aylık standart dozun spermatogeneze olumsuz etkisinin bulunmadığı düşünülmektedir^{22,25}. Son çalışmalarda risk çok düşük olmasına rağmen eşi gebe olan erkeklerin izotretinoin tedavisi kullanıyorsa kontrasepsiyon yapmaları önerilmektedir. Ancak ilacın ürün bilgisinde erkekte eşe geçen ilaç miktarının çok çok az olduğu ve kontrasepsiyonun gerekli olmadığı bildirilmektedir²⁴.

Mukokutanöz yan etkiler

Bulgular: En sık görülen yan etkiler deri ve mukoza kuruluşuna bağlı etkilerdir²⁸⁻³³. Bu yan etkiler arasında keilit, kserozis, retinoid dermatiti, gözlerde kuruluk, blefarokonjonktivit, burunda kuruluk, burun kanaması, vajinal kuruluk ve pruritus bulunmaktadır. Fotosensitivite, paronşi, tırnakta kırılabilirlik, piyojenik granulom, saç dökülmesi ve melazmaya da neden olabilmektedir^{7,32,33}. Keilit tedavinin etkinliğini gösteren bir bulgu olup keilit gelişmeyen olgularda ilaca uyumsuzluk veya malabsorbsiyon düşünülebilir²⁸⁻³¹. İzotretinoin tedavisi *S. aureus* kolonizasyonunu artırabilir, buna bağlı deri apseleri, folikülit, blefarokonjonktivit ve fronkülozis meydana gelebilmektedir³².

Öneriler: Mukokutanöz bulgularda nemlendirici ve güneşten koruyucu önerilebilir, şiddetli olgularda ilacın dozu azaltılmalıdır. Yaz aylarında fotosensitivitenin ve deri kuruluşunun artacağı unutulmamalı, tedavi verilen olgularda düşük dozlar tercih edilmeli ve güneşten iyi korunmalıdır. Göz kuruluşu oldukça sık görülen bir bulgu olup suni gözyaşı damlaları ile kontrol altına alınabilir³¹⁻³³.

Gastrointestinal yan etkiler

Bulgular: İzotretinoin tedavisinin sık tartışılan yan etkilerden olan enflamatuvar bağırsak hastalığı oluşumunu tetikleyip tetiklemediğine dair yeterli kanıt bulunmamakta, yapılan gözlemsel çalışmalar ve meta-analizlerde izotretinoin kullanımının enflamatuvar bağırsak hastalığı riskini artırmadığı öne sürülmektedir^{34,35}. Amerikan Akne Rehberi Konsensus Raporu'na göre şu anki verilerin ışığında izotretinoin kullanımıyla enflamatuvar barsak hastalığı gelişimi veya birlikteliği arasında ilişki olduğunu söylemek mümkün değildir⁹. İzotretinoin tedavisine bağlı kolit, özeftajit, özeftajal ülser, spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar, jinjival hemoraji, jinjivit, bulantı ve pankreatit gelişimi ile ilgili olgu bildirileri bulunmaktadır¹⁰.

Öneriler: Hastalar enflamatuvar bağırsak hastalığı semptomları konusunda (kanlı diyare, kilo kaybı, karın ağrısı gibi) bilgilendirilmeli ve ortaya çıkabilecek semptomlarda gastroenterolojiye yönlendirilmelidir.

Psikiyatrik yan etkiler

Bulgular: İzotretinoinin psikiyatrik yan etkileri tartışılmaktadır, gerçek bir ilişki henüz kanıtlanamasa da Gıda ve ilaç idaresi izotretinoin kullanımı sonrası çok sayıda psikiyatrik yan etki bildirmiş, depresyon ve öz kıyım girişimine yol açan ilk 10 ilaç arasına almıştır. İzotretinoinin depresyon, öz kıyım girişimi, intihar, psikoz, duyu durum değişiklikleri, saldırganlıkta artış ve bipolar bozukluğa yol açtığına dair olgu sunumları veya çalışmalar bulunmaktadır³⁶⁻³⁸. Bazı yayınlarda aknenin depresyon gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu ve akne tedavisinin hastanın depresyonunu iyileştirdiği de gözlenmektedir. Yine akneli hastalarda depresyon, anksiyete, sosyal fobi ve somatoform bozuklukların geliştiğine dair yayınlar da bulunmakta^{38,39} ve izotretinoin tedavisi sonrası hasta psikiyatrik açıdan da düzelmektedir. Retinoidlerin ve yol açtıkları psikiyatrik yan etkilerin değerlendirildiği geniş bir derlemede izotretinoinle tedavi edilen hastaların çok az bir kısmında psikiyatrik yan etkilerin geliştiği kanısına varılmıştır³⁷. Yine son yıllarda yapılan sistematik derlemelerde suisid riskiyle izotretinoin kullanımı arasında bir ilişki bulunamamış⁴⁰, hatta genel topluma göre suisit girişiminin izotretinoin kullanan hastalarda daha az olduğu öne sürülmüştür³⁸. Bildirilen yan etkilerin genellikle bireysel yakınlıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Öneriler: Hastalar tedavi öncesi ve tedavi esnasında psikiyatrik bulgular açısından değerlendirmelidir. Psikiyatrik hastalık bulgusu olan hastalarda iyi takip yapılmalı ve olası semptomlar konusunda psikiyatrye yönlendirilmelidir^{7,9}. Bipolar bozukluğu olan hastalarda izotretinoin tedavisi verilmemelidir. Birinci derece yakınlarında bipolar bozukluğu olan hastalarda izotretinoinin hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyip tetikleyemeyeceği kesin değildir, bu durum dikkate alınmalıdır. İzotretinoin tedavisi antidepresan tedaviyle birlikte kullanılabilir. Depresyon geliştiği düşünülen olgularda psikiyatri konsültasyonu istenmeli, ilacın dozu azaltılmalı veya tamamen kesilmeli ve gerekli durumlarda antidepresan tedavi eklenmelidir^{8,9}.

Yara iyileşmesi üzerine etkileri

Bulgular: İzotretinoinin yara iyileşmesini geciktirdiği ve keloid oluşumunu kolaylaştırdığı, bu nedenle tedavi esnasında cerrahi girişimlerden ve deriyi soyucu kozmetolojik işlemlerden kaçınılması önerilmektedir. İzotretinoin tedavisi esnasında yapılan dermatolojik, cerrahi ve kozmetolojik uygulamaların yara iyileşmesini geciktirdiği veya keloide yol açtığı konusunda olgu bildirileri mevcuttur^{41,42}. Avrupa ve Amerika Akne tedavi rehberleri tedavi esnasında ve sonrasında en az 6 ay lazer, peeling ve dermatocerrahi işlemlerinin yapılmaması gerektiğini öne sürmekte, elektif uygulamaların tedaviden 6-12 ay sonrasına kadar geciktirilmesini önermektedir^{8,9}.

Ancak son yıllarda yayınlanan çalışmalarda keloid gelişme oranının çok düşük olduğu ve kontrol grubuna göre farklılık olmadığı belirtilmektedir⁴³⁻⁴⁵. Olgu bildirilerinde görülen yan etkilerin kişisel yakınlığa bağlı geliştiği düşünülmektedir. İzotretinoin tedavisi kullanan veya bıraktıktan hemen sonra çeşitli girişimler yapılan 1,485 hastanın gözden geçirildiği bir sistematik derlemede manuel dermabrazyon, yüzeysel kimyasal peeling, kutanöz cerrahi, epilasyon, fraksiyonel ve non-ablatif lazer tedavilerini geciktirmenin yararlı olacağına dair yeterli veri olmadığı öne sürülmüştür. Ancak mekanik dermabrazyon veya tam ablatif lazer tedavilerinin izotretinoin tedavisi alırken veya hemen sonrasında yapılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır⁴⁶.

Öneriler: Uygulama öncesi hastanın ön kol bölgesi test bölgesi olarak belirlenerek kontrol amaçlı bir uygulama yapılarak kişinin yara

iyileşmesine cevabının değerlendirilmesi ve buna göre uygulama yapılması uygun bir yaklaşımdır⁴⁵⁻⁴⁷.

Kas-iskelet sistemi bulguları

Bulgular: İzotretinoin kullanan hastalarda artralji ve miyalji gelişebilmektedir. Az sayıda hastada ise artrit, ligament ve tendon kalsifikasyonu, kemik mineral dansitometrisinde azalma, prematür epifiz kapanması, skeletal hiperosteoz, tendinit, osteoporoz, Difüz İdiyopatik İskelet Hiperostoz sendromu benzeri kemik değişiklikleri, ekstraspinal tendon ve ligament kalsifikasyonu, miyopati ve rabdomiyoliz gibi iskelet sistemi üzerine etkiler bildirilmiştir^{10,48}. Kemik dansitometriyle yapılan çalışmalarda erişkin ve pediatrik hastalarda standart dozlarla ve standart sürelerde verilen izotretinoinin herhangi bir patolojiye yol açmadığı gösterilmiştir⁴⁸.

Öneriler: Sporcu hastalarda veya ağır egzersiz yapanlarda izotretinoin tedavisi kas yıkımına ve rabdomiyolize neden olabilmektedir. Bu nedenle hastaların tedavi esnasında ağır egzersiz yapmaması önerilmektedir. Spor yapan hastalarda tedavi öncesinde ve aylık kreatin kinaz (CK) değerleri takip edilmelidir. CK değerlerinde yükselme olan hastalarda tedaviye ara verilmelidir (Tablo 2, 3).

Güncel rehberlerde izotretinoinin akne hastalarında standart doz ve sürede kullanımının belirgin kas iskelet sistem problemlerine yol açmadığı, o nedenle kemik dansitometriyle takibe gerek olmadığı öne sürülmektedir. Keratinizasyon bozuklukları veya nöroblastoma gibi hastalıklarda uzun süre ve daha yüksek doz kullanımlarında ise epifiz kapanması açısından hastaların takip edilmesi uygun olacaktır^{7,9}.

Oftalmolojik sistem

Bulgular: İzotretinoin göz kuruluğu, gözyaşında azalma, konjunktivit, *S. aureus* kolonizasyonunda artış, meiboiman bez salgısında azalma ve atrofi, intrakraniyal basınç artışına bağlı papil ödemi, oküler kuruluk, korneal opasite, keratit, miyopi ve karanlığa adaptasyonda azalma yapabilmektedir. İzotretinoin oküler retinol dehidrogenazı kompetitif olarak inhibe ederek rodopsini azaltmakta ve niktalopiye (gece körlüğü) neden olabilmektedir¹⁰.

Öneriler: Hastalar göz kuruluğu ve konjunktivit açısından takip edilmeli, şiddetli olgularda suni gözyaşı damlası verilmeli ve oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Gece görüşünün önemli olduğu pilotluk ve şoförlük gibi mesleklerde izotretinoin verilirken dikkatli olunmalıdır⁴⁹.

Laboratuvar izlem

İzotretinoinin hiperlipidemi ve hepatotoksik etkileri olsa da bunların çok sık olmadığı, genellikle doz bağımlı olduğu ve tedavi başladıktan kısa süre sonra normale döndüğü bildirilmektedir. İzotretinoinin laboratuvar monitorizasyonu ile ilgili güncel yaklaşım değişmiştir. İzotretinoinin karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipitlerine etkisinin en sık 2. ay sonunda ortaya çıktığı, bu nedenle erken bakmanın gerekli olmadığı belirtilmektedir. İkinci aydan sonra sık olmayan aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri ve lipit profilinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Yükseklik varsa aylık takip yapılmalı, normal aralıktaysa 3-6 aylık takip yeterlidir. Daha sık monitorizasyon eşlik eden problemleri olan (önceki karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı, metabolik sendrom vb.) hastalarda önerilmektedir. Hematolojik parametrelerde bozulma beklenmemekte, bu nedenle tam kan sayımını monitorizasyonu önerilmemektedir^{9,50-52}. Triglicerid yüksekliği %44, kolesterol yüksekliği %31 civarında görülmekte ve genellikle bu yükseklikler düşük düzeyde olup tedavinin seyrini etkilememektedir. Transaminaz yüksekliği %15

Tablo 2. İzotretinoin tedavisinde laboratuvar izlem⁵³⁻⁵⁹

	Tedaviye başlarken	1. ay	2. ay	5. ay
Hemogram	X	-	-	-
ALT	X	-	X	X
AST	X	-	X	X
GGT	X	-	X	X
LDH	X	-	X	X
Kolesterol	X	-	X	X
Trigliserit	X	-	X	X
LDL	X	-	X	X
B-hCG	X	X	X	X
Üre	X	-	X	X
Kreatinin	X	-	X	X
CK	X	X*	X*	-

*Spor yapanlarda ve sporcularda takip edilmelidir, ALT: Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, CK: Kreatin kinaz, hCG: İnsan koryonik gonadotropin

Tablo 3. İzotretinoin tedavisi kullanırken karaciğer enzim ve kan lipitlerinin takibi⁵⁰⁻⁵⁵**ALT, AST, GGT ve ALP**

-1-3 kat artarsa yakın takip, tedaviye devam. Takiplerde düşmezse veya artarsa doz azaltılmalı veya kesilmeli.

-3-5 kat artarsa doz azaltılmalı, yakın takip edilmeli, düşme olmazsa kesilmelidir.

-5-10 kat artarsa ilacı geçici kesmeli, fulminan klinik oluşmadıysa normalleştiikten sonra yeniden denenebilir.

-10 katı geçerse ilaç kesilmelidir.

GGT

-İzole yüksekliği 5 katına kadar bir eylem gerektirmez. Hepatosteatoz, alkol ya da başka ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

CK

İzole yükseklik 5 katı aşarsa doz yarıya indirilmeli veya 1 ay ara verilmelidir. Sık kan tetkiki yapılarak normalleştiği görülürse tedaviye devam edilebilir.

Kan lipitleri

-Trigliserit 150-500 mg/dL: Yakın takip, yürüyüş, diyet, omega-3 yağ asitleri. Düşmezse doz azaltılmalı ve aşağıdaki antilipidemik tedavi önerilere uyulmalıdır.

-Trigliserid >500-600, kolesterol >250-300 ise ilk 3-6 ay her ay kontrol, sonra 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Diyet, egzersiz, doz düşürme, düşme yeterli değilse statin (atorvastatin, rosuvastatin), fibrat veya omega-3 yağ asiti (2-4 gr/gün) FA eşliğinde (ilaçlar izotretinoin tedavisi bitiminden sonra 1-2 ay daha) verilmelidir.

ALT: Aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen fosfataz

hastada görülürken ilacı kesmeyi gerektirecek transaminaz yüksekliği %1 oranında bildirilmektedir. Hastanın Metabolik sendrom varlığı, alkol ve eşlik eden başka ilaçlar da gözden geçirilmelidir⁵³⁻⁵⁷.

Öneriler

- Tedavi öncesi ve 2. ayda trigliserit, kolesterol, aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamil transpeptidaz (GGT)

ve laktat dehidrogenaz bakılmalıdır. Tedavi esnasında laboratuvar monitorizasyon Tablo 3'te görülmektedir. AST ve ALT kas hastalıklarında veya hemoliz gibi durumlarda da bozulabilmektedir. AST ve ALT ile birlikte GGT yükselmesi karaciğer toksisitesini göstermektedir⁵³⁻⁵⁷.

- İzotretinoin kan lipitlerini genellikle hafif düzeyde artırmaktadır. Kardiyovasküler riske ilaveten serum trigliserit düzeyinin 800 mg/dL'nin üzerine çıkması fatal fulminan pankreatiti riskini artırmaktadır. Hastalarda diabetes mellitus, obezite, alkol alımı ve ailesel hiperlipidemi varlığında bu risk daha da fazladır⁵³⁻⁵⁷ (Tablo 2, 3).

- Tedavi esnasında kreatinin kinaz (CK) düzeylerinin monitorizasyonu ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Tüm bireylerde özellikle de aktif spor yapanlarda tedavi öncesi CK bakılmalıdır. Aktif spor yapanlara ve başlangıçta anormal CK düzeyi olanlarda aylık CK yapılmalıdır. Başlangıç CK düzeyi normal olan ve aktif spor yapmayanlarda CK düzeylerine düzenli olarak bakmak gerekli değildir. CK normalden 5 kat fazla yükselirse tedaviye ara verilmesi, fiziksel aktivitenin azaltılması ve CK düzeyleri normale dönene kadar beklenmesi önerilmektedir. Tamamen normale dönerse spor aktivitesi azaltılarak tekrar denenebilir⁵⁸.

Yakın zamanda yayınlanan bir makalede ise CK'nin 5 kata kadar artışının izotretinoin kullananlarda benign bir fenomen olduğu, CK 5 katı aşarsa dozun yarıya indirilmesi önerilmektedir. Günde 2,5-3 litre su içilmesi, kas egzersizinden kaçınılması, 3, 7, 14 ve 28. günlerde ALT, AST, GGT ve tam idrar tetkiki bakılması ve eğer normale dönerse eski dozdan devam edilebileceği önerilmektedir⁵⁹.

İzotretinoin-ilaç etkileşimleri

- İzotretinoin ve metabolitleri CYP 2C9 insan hepatik P450 enzim aktivitesini etkilememektedir. Bu nedenle ilaç etkileşimleri azdır. Etkileşime girdiği tüm ilaçlar açısından sorgulama için önerilen bazı internet siteleri bulunmaktadır⁶⁰⁻⁶². Alkolle birlikte kullanımı karaciğer toksisitesine neden olmaktadır, bu nedenle kaçınılmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4. İzotretinoinin ilaç etkileşimleri⁶⁰⁻⁶²

Etkileşime girdiği ilaçlar	Etki mekanizması
Vitamin A	Vitamin A toksisitesi
Tetrasiklin	Psödötümör serebri
Progesteron mini doz pil	Kontrasepsiyon özelliği azalır
Noretindron/etinin östrodiol	Yüksek dozlarda farmakokinetik değişiklikler
St. John's bitkisel preparatlar	OKS ile birlikte kullananlarda gebelik bildirilmiştir, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltmaktadır
Fenitoin	Osteomalaziye yol açmakta, izotretinoinle kemik üzerine olumsuz etkiyi artırıp artırmadığı bilinmemektedir
Sistemik kortikosteroid	Osteoporozaya yol açar. Kemik kaybı üzerinde etkileşime girip girmediği bilinmemektedir

Kaynaklar

1. Ganceviciene R, Zouboulis CC: Retinoids in dermatology. Karadag AS, Aksoy B, Parish LC, Boca Raton eds. CRC Press 2019;111-9.
2. Karadağ AS, Kalkan G, Lin YT, Chen W: Update of oral isotretinoin in acne patients. World Clinics Dermatology: Acne. Khanna N, Kubba R eds. New Delhi, India, Jaypee Brothers;2013;169-200.

3. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs* 1984;28:6-37.
4. Melnik BC: Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017;97:173-81.
5. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, et al: Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol* 2005;125:673-84.
6. Ahmad HM: Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther* 2015;28:151-7.
7. Owen C: Oral isotretinoin therapy for acne vulgaris. Last Accessed Date: 29.08.2017. Available from: https://www.uptodate.com/contents/oral-isotretinoin-therapy-for-acne-vulgaris?source=search_result&search=isotretinoin&selectedTitle=5~122. Literature review current through: Oct 2017.
8. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al: European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1261-8.
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al: Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-73.
10. Isotretinoin: Drug information. https://www.uptodate.com/contents/isotretinoin-drug-information?source=search_result&search=isotretinoin&selectedTitle=1~122. Kaynak bulunamadı
11. Layton AM: Top ten list of clinical pearls in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2016;34:147-57.
12. Park H, Skopit S: Safety considerations and monitoring in patients treated with systemic medications for Acne. *Dermatol Clin* 2016;34:185-93.
13. Rademaker M: Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013;54:157-62.
14. Park H, Skopit S: Safety considerations and monitoring in patients treated with systemic medications for acne. *Dermatol Clin* 2016;34:185-93.
15. Karadag AS, Parish LC, Lambert WC: Isotretinoin in retrospect. *Clin Dermatol* 2017;35:335-9.
16. Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al: Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1-23.
17. Yap FB: Safety and efficacy of fixed-dose 10 mg daily isotretinoin treatment for acne vulgaris in Malaysia. *J Cosmet Dermatol* 2017;16:348-52.
18. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW: The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:3-21.
19. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A: Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:1240-8.
20. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al: Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018;78:76-85.
21. Crijns HJ, Straus SM, Gispens-de Wied C, de Jong-van den Berg LTW: Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011;164:238-44.
22. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee. Briefing document for iPLEDGE. Last Accessed Date: 20.03.2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM281376.pdf>.
23. Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton P: Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions. Safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat* 2019;30:2-18.
24. Murase JE, Heller MM, Butler DC: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:401:e1-14.
25. Çınar L, Kartal D, Ergin C, et al: The effect of systemic isotretinoin on male fertility. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:296-9.
26. Crijns HJ, Straus SM, Gispens-de Wied C, de Jong-van den Berg LTW: Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe a systematic review. *Br J Dermatol* 2011;164:238-44.
27. Tkachenko E, Singer S, Sharma P, Barbieri J, Mostaghimi A: US Food and Drug Administration Reports of Pregnancy and Pregnancy-Related Adverse Events Associated With Isotretinoin. *JAMA Dermatol* 2019;17:155.
28. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N: Evaluation of side effects of isotretinoin in 150 patients with acne vulgaris. *Türkderm* 2011;45:37-42.
29. Park H, Skopit S: Safety Considerations and Monitoring in Patients Treated with Systemic Medications for Acne. *Dermatol Clin* 2016;34:185-93.
30. Landis MN: Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne. Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:411-9.
31. Karadağ A: İzotretinoin: Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi. Sarıcaoğlu H, Ünal İ, Karaman G, editors. İstanbul: Galenos Yayınevi;2018;242-58.
32. Uzunçakmak TK, Karadağ AS: Mucocutaneous Side Effects. Retinoids in dermatology. Ed. Karadağ AS, Aksoy B, Parish LC. Boca Raton; CRC Press, 2019;1-6.
33. Karadağ AS: Akne vulgaris tedavisinde sistemik retinoidler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016;9:63-76.
34. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013;133:907-12.
35. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL: Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:210-6.
36. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F: Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015;5:222-7.
37. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ: Retinoic acid and affective disorders. The evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012;73:37-50.
38. Singer S, Tkachenko E, Sharma P, et al: Psychiatric Adverse Events in Patients Taking Isotretinoin as Reported in a Food and Drug Administration Database From 1997 to 2017. *JAMA Dermatol* 2019;155:1162-6.
39. Droitcourt C, Nowak E, Rault C, et al: Risk of suicide attempt associated with isotretinoin: a nationwide cohort and nested case-time-control study. *Int J Epidemiol* 2019;48:1623-35.
40. Gorton HC, Webb RT, Kapur N, et al: Non-psychotropic medication and risk of suicide or attempted suicide: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:1 e009074.
41. Zachariae H: Delayed wound healing and keloid formation following Argon laser or dermabrasion during isotretinoin treatment. *Br J Dermatol* 1988;118:703-6.
42. Rubenstein R, Roenigk HH, Stegman SJ, et al: Atypical keloids after dermabrasion of patients taking isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:280-5.
43. Mysore V, Omprakash HM, Khatri GN: Isotretinoin and dermatosurgical procedures. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019;85:18-23.
44. Saluja SS, Walker ML, Summers EM, et al: Safety of non-ablative fractional laser for acne scars within 1 month after treatment with oral isotretinoin: A randomized split-face controlled trial. *Lasers Surg Med* 2017;49:886-90.
45. Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, et al: ASDS Guidelines Task Force: Consensus Recommendations Regarding the Safety of Lasers, Dermabrasion, Chemical Peels, Energy Devices, and Skin Surgery During and After Isotretinoin Use. *Dermatol Surg* 2017;43:1249-62.
46. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, et al: Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol* 2017;153:802-9.
47. Kunyetz RA: A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004;9:1-4.
48. Hoover KB, Miller CG, Galante NC, et al: A double-blind, randomized, Phase III, multicenter study in 358 pediatric subjects receiving isotretinoin therapy demonstrates no effect on pediatric bone mineral density. *Osteoporos Int* 2015;26:2441-7.
49. Mollan SP, Woodcock M, Siddiqi R, et al: Does use of isotretinoin rule out a career in flying? *Br J Ophthalmol* 2006;90:957-9.
50. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al: Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:35-44.
51. Webster GF, Webster TG, Grimes LR: Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J* 2017;23:13030.

52. Barbieri JS, Shin DB, Wang S et al: The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:72-9.
53. <https://livertox.nih.gov/Isotretinoin.htm>
54. Krishna S, Okhovat JP, Kim J, et al: Influence of ω -3 fatty acids on triglyceride levels in patients using isotretinoin. *JAMA Dermatol* 2015;151:101-2.
55. Opel D, Kramer ON, Chevalier M, et al: Not every patient needs a triglyceride check, but all can get pancreatitis: a systematic review and clinical characterization of isotretinoin-associated pancreatitis. *Br J Dermatol* 2017;177:960-6.
56. Jansin B: Data Don't Confirm Most Adverse Effects Of Isotretinoin. *Internal Medicine News*. Available from: <https://www.mdedge.com/internalmedicine/article/12334/dermatology/data-dont-confirm-most-adverse-effects-isotretinoin>
57. Wile A: Systematic Review Reveals Patients on Isotretinoin at Risk for Pancreatitis Regardless of Triglyceride Levels. *The British Journal of Dermatology*. Available from: <http://www.practiceupdate.com/content/systematic-review-reveals-patients-on-isotretinoin-at-risk-for-pancreatitis-regardless-of-triglyceride-levels/47230>
58. Marson JW, Baldwin HE: New Concepts, Concerns, and Creations in Acne. *Dermatol Clin* 2019;37:1-9.
59. Manfredini M, Bettoli V, Forconi R, et al. Creatine Phosphokinase Values during Low Starting Dose Isotretinoin Therapy. *Skin Appendage Disord* 2020;6:142-6.
60. Isotretinoin Drug Interactions. Treatment Options. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/isotretinoin.html>
61. https://www.rxlist.com/acutane-drug.htm#side_effects
62. Isotretinoin – DrugBank. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00982>.