



İzotretinoin tedavisinin duysal sinirler üzerine etkileri: Elektromiyografik bulgular

The effects of isotretinoin treatment on sensory nerves: Electromyographic findings

Filiz Canpolat, Nilüfer Erdoğan Ince*, Ebru Karagün, Başak Kandi, M. Fevzi Öztekin*

Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği ve

*Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İlk jenerasyon retinoid olan izotretinoinin nöromusküler sistem üzerine çeşitli yan etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın amacı oral izotretinoinin elektromiyografik bulgular üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Nodülökistik akne nedeniyle oral izotretinoin tedavisi planlanan, nörolojik ve nörofizyolojik bulgusu olmayan 15 hasta (9 erkek, 6 kadın, ortalama yaşları $21,0 \pm 3,1$ yıl) çalışmaya alındı. Diğer periferik nöropati nedenlerini dışlamak amacıyla tedavi öncesi bütün hastalara tetkikleri yapıldı. İlk değerlendirme bulguları normal olan hastalara 0,5 mg/kg/gün oral izotretinoin tedavisi başlandı. Tedavi öncesi ve izotretinoin tedavisinin 6. ayında nörolojik muayene ve elektromiyografik incelemeler yapıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi ve sonrası hastaların hiçbirinde klinik ve elektromiyografik incelemelerde anormallik görülmedi. Tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra yapılan elektromiyografik incelemede motor iletim parametrelerinde fark olmamasına rağmen, mediyan, ulnar ve sural sinirlerin ortalama duysal iletim hızlarında ve ulnar sinir duysal aksiyon potansiyel amplitüdünde belirgin azalma görüldü (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,03$, $p=0,01$, $p<0,01$).

Sonuç: İzotretinoinin sistemik kullanımı elektromiyografik değişikliklere neden olabilir. (Türkderm 2012; 46: 210-2)

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin, yan etki, elektromiyografi

Summary

Background and Design: Isotretinoin, a first generation retinoid, has been reported to cause a variety of side effects on the neuromuscular system. The aim of this study was to investigate the effects of oral isotretinoin on electromyographic findings.

Materials and Methods: In this study, we included 15 patients (9 males, 6 females, aged 21.0 ± 3.1 years) with no evident neurological and neurophysiological findings. The patients were assigned to treatment with oral isotretinoin for nodulocystic acne. In order to exclude other causes of peripheral neuropathy, all patients underwent laboratory investigations before treatment. The patients with normal findings in the first exam were prescribed 0.5 mg/kg/day oral isotretinoin. Neurological examination and electromyographic studies were performed before and at the 6th month of isotretinoin treatment.

Results: Clinical examinations and electromyographic evaluations before and after treatment disclosed no abnormalities in any of the patients. Although the motor conduction parameters did not show any difference, 6 months after the onset of the treatment, a significant decrease was observed in the mean sensory conduction velocities of median, ulnar and sural nerves and the mean amplitude of sensory nerve action potential of the ulnar nerve compared with pre-treatment values ($p=0.04$, $p=0.03$, $p=0.01$, $p<0.01$, respectively).

Conclusion: Systemic administration of isotretinoin may cause electromyographic changes. (Türkderm 2012; 46: 210-2)

Key Words: Isotretinoin, side effects, electromyography

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Filiz Canpolat, Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye Gsm: +90 505 566 87 18 E-posta: filizcanpolat@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.01.2012

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



Giriş

İzotretinoin (13-cis retinoik asit) şiddetli akne tedavisinde kullanılan ilk jenerasyon sentetik A vitamini derivativesidir. İzotretinoinin sık görülen yan etkileri arasında keilit, kserozis, pruritus, deri fragilitesinde artış, el ve ayak tabanında soyulma, saçlarda incelleme ve dökülme ve göz komplikasyonları yer alır¹. A vitamini (retinol) ve derivelerinin (tretinat, izotretinoin, tretinoin) teratojenik potansiyelinin yanı sıra çeşitli nörolojik yan etkilerinin olduğu bilinmektedir². İzotretinoin kullanımı sırasında görülen nörolojik yan etkiler en sık baş ağrısı olmak üzere, uykusuzluk, epileptik nöbetler, depresyon, disulfiram benzeri reaksiyonlar, psödötümör serebri, okülogirik kriz ve işitme azlığı olarak ifade edilebilir^{3,4}. Bu tür yan etkilerin genellikle santral sinir sistemine olan etkileri nedeniyle görüldüğü düşünülmektedir. Ancak izotretinoinin periferik sinir sistemine olan etkilerini araştıran çalışma sayısı çok az ya da olgu bildirimleri şeklindedir⁵⁻⁹. Bu çalışmanın amacı, klinik nörolojik ve elektromiyografik semptom ve bulguları olmayan, nodülokistik akneli hastalarda izotretinoin kullanımının elektromiyografik bulgular üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Nodülokistik akne nedeniyle oral izotretinoin tedavisi başlanan 15 hasta (9 erkek, 6 kadın; ortalama yaşları 21,0±3,1 yıl) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve onam alındı. Çalışmanın başlangıcında ve bitiminde bir nörolog tarafından (N.E.İ.) tüm hastaların nörolojik ve genel fizik muayenesi yapıldı. Periferik sinir işlevlerini etkileyebilecek diğer etkenleri saptamak amacıyla hastalardan tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, biyokimya, tam idrar tetkiki, tiroid hormonları, vitamin B12 ve folik asit düzeyi istendi. Özellikle diyabetes mellitus, nörolojik hastalıklar ve konnektif doku hastalığı başta olmak üzere diğer sistemik hastalığı olanlar, nörotoksik ilaç ve oral kortikosteroid kullananlar ile 45 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil

edilmedi. İlk değerlendirmeleri normal olan hastalara 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin (Roaccutane®, Roche) tedavisi başlanarak bu sabit dozda altı ay kullanmaları sağlandı. Her ay tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve serum lipid düzeyleri ile kadınlarda gebelik testi bakıldı. Çalışmaya katılan hastaların hepsine izotretinoin tedavisi öncesi ve altı ay kullanım sonrasında elektromiyografik (EMG) inceleme yapıldı. Sinir iletim çalışmaları Medelec Synergy elektronöromiyografi cihazı kullanılarak incelendi. Uygulama sırasında oda ısısı 22-24 °C'de, ekstremitelere ısı ise 34 °C'de tutularak gerektiğinde ekstremitelere ısıtıldı. Sinir iletim çalışmalarında sağ üst ekstremitede median ve ulnar sinirlerde motor ve duysal, sağ alt ekstremitede ise posterior tibial ve peroneal sinirlerde motor iletim çalışması, sural sinirde ise duyu iletim çalışması yapıldı. Bu amaçla yüzeysel elektrik stimülasyonu yapıldı ve yüzeysel elektrotlar kullanılarak olgularda alt ve üst ekstremitelerde nöropati araştırıldı. Sonuçlar laboratuvar normal değerleri ile karşılaştırılarak iki veya daha fazla sayıda sinirde patolojik sonuç bulunması durumunda polinöropati tanısı konuldu.

Veriler SPSS 17,0 kullanılarak analiz edildi (SPSS Inc.Chicago, USA). Değerlendirmeler Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. P<0,05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Başlangıçta ve çalışmanın bitiminde hastaların hepsinin nörolojik muayeneleri normaldi. Hastaların hiçbirinde tedavi öncesi ve sonrası polinöropati tanısı koyduracak elektrofizyolojik bulgu saptanmadı. Ancak üst ekstremitede median sinir duysal iletim hızı, ulnar sinir duysal iletim hızı ve DSAP (duysal sinir aksiyon potansiyeli) amplitüdü ile alt ekstremitede sural sinir duysal iletim hızı açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi (sırasıyla p=0,04, p=0,03, p<0,01, p=0,01) (Wilcoxon testi). Tedaviden önce ve tedavinin 6. ayında yapılan sinir iletim çalışması ile saptanan değerler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Oral izotretinoin kullanımının başlangıcında ve 6. ayında görülen elektrofizyolojik bulgular

Sinir		Motor iletim				Duysal iletim
		Distal Latans (ms)	BKAP amp (Mv)	Motor hız (m/s)	DSAP amp (µV)	Duysal hız (m/s)
Mediyan	Tedavi öncesi	3,01±0,5	7,4±2,1	62,1±3,1	23,7±8,4	61,7±7,4*
	Tedavi sonrası	3,08±0,4	7,5±2,1	62,54±3,9	23,6±8,1	60,8±7,6*
	Normal	≤3,8	≥4,3	≥49,7	≥10	≥39,4
Ulnar	Tedavi öncesi	2,5±0,5	7,5±1,6	63,2±4,9	16,2±8,5§	59,6±5,9¥
	Tedavi sonrası	2,5±0,5	7,5±1,7	62,8±4,7	15,8±8,6§	59,1±6,0¥
	Normal	≤3,3	≥7,0	≥49,9	≥7,0	≥37,3
Tibial	Tedavi öncesi	3,9±0,7	11,11±3,2	52,3±4,5		
	Tedavi sonrası	3,9±0,7	11,08±3,2	52,1±4,3		
	Normal	≤5,8	≥3,6	≥39,6		
Peroneal	Tedavi öncesi	3,7±0,4	6,3±2,0	52,4±3,0		
	Tedavi sonrası	3,7±0,3	6,4±1,9	52,2±2,9		
	Normal	≤5,8	≥3,6	≥40,9		
Sural	Tedavi öncesi				15,5±2,7	55,6±6,2ğ
	Tedavi sonrası				15,8±3,2	55,2±5,8ğ
	Normal				≥5,0	≥33,8

BKAP amp: Birleşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, DSAP amp: Duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü, * p=0,04, ¥p=0,03, §p<0,01, ğp=0,01 (Wilcoxon testi)

Tartışma

Sinir hücrelerinin büyüme, farklılaşma ve fonksiyonlarını etkileyebilen doğal ve sentetik retinoidlerin sistemik kullanımı periferik ve santral sinir sinir sisteminde (SSS) çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir¹⁰. Retinoidlere bağlı Guillain Barre sendromu, SSS'de myelinopati ve hipervitaminöz A sendromuna benzer önemli yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir^{2,4,11-13}. İkinci jenerasyon retinoid olan asitretinin periferik sinirler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tedaviden 1 ve 3 ay sonra duysal sinirlerde etkilenme oranı sırasıyla %23 ve %69 olarak bulunmuştur¹⁴. Ayrıca kısa süreli asitretin tedavisinden sonra 2 hastada periferik duysal nöropati geliştiği ve ilacın kesilmesinden 2 ve 2,5 yıl sonra elektrofizyolojik bulguların normale döndüğü tesbit edilmiştir¹⁰.

Kısa ve uzun dönemli izotretinoin kullanımına bağlı olarak öncelikle duysal nöropati olmak üzere motor ve sensorimotor yan etkilerin rapor edildiği altı olgu bulunmaktadır⁵⁻⁸. Fiallo ve ark. 0,5 mg/kg/gün dozunda izotretinoin alan 2 hastada ilaca başladıktan 2 hafta ve 3 ay sonra motor nöropati geliştiğini ve ilacın kesilmesinden 2 ay sonra EMG bulgularının normale döndüğünü gözlemlemiştir⁷. Chroni ve ark. 1mg/kg/gün dozunda izotretinoin kullanırken 10 gün sonra aksiyal ve proksimal kaslarda katılık gözlenen ve ilacın kesilmesinden 2 hafta sonra klinik olarak normale dönen bir hastadan bahsetmişlerdir⁸. Ekşioğlu ve ark. 3 aydır izotretinoin tedavisi alan ve bilateral kalça ağrısı yakınması olan bir hastada sakroileit ve polinöropati tesbit etmişlerdir⁵. Bu üç yayında da klinik olarak nörolojik anormallik görülürken, Aydoğan ve ark. ile Charalabopoulos ve ark. ise izotretinoin kullanırken yalnızca elektrofizyolojik anormallik gösteren toplam üç olgu bildirmişlerdir^{6,9}.

Literatürde bu konuda yapılmış iki çalışma vardır ve sonuçlar çelişkilidir^{6,15}. Chroni ve ark.'nın çalışmalarına göre 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin ile tedavi edilen 18 hastanın 1. ay ve 3. ay EMG incelemeleri ile hastaların hiçbirinde klinik veya subklinik periferik nöropati ile tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı elektrofizyolojik değişiklik tesbit edilmemiştir. Bu yüzden yazarlar izotretinoinin yalnızca SSS'ni etkileyebileceğini, periferik sinirleri etkilemediğini düşünmüşlerdir¹⁵. Daha sonra Aydoğan ve ark. izotretinoini 1 mg/kg/gün dozu ile başlayıp gerektiğinde dozu düşürerek, 18 hastanın periferik sinirleri üzerindeki etkisini incelemişler. Buna göre 3. ay ve 6. ayda EMG ile hastaların sırasıyla %44'ünde ve %83'ünde nörofizyolojik anormallik tesbit etmişlerdir. 3. ayda ulnar sinirde motor, median ve radyal sinirlerde ise duysal iletim fonksiyonlarında anormallik tesbit edilirken, 6. ayda median ve ulnar sinir duysal fonksiyonlarında anormallik saptamışlardır⁶.

Bizim çalışmamızda elde edilen verilere göre 0,5 mg/kg/gün dozunda sistemik izotretinoin tedavisi ile 6. ayın sonunda klinik ve elektrofizyolojik olarak nöropati saptanmamıştır. Ancak median sinir duysal iletim hızı, ulnar sinir duysal iletim hızı ve DSAP (duysal sinir aksiyon potansiyeli) amplitüdü ile sural sinir duysal iletim hızı açısından tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir. Bu da bize

izotretinoinin periferik sinirlerin motor fonksiyonlarından çok duysal fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Bir başka deyişle duysal sinir liflerinin izotretinoine motor sinirlerden daha hassas olduğu söylenebilir. Ancak istatistiksel olarak gösterilen bu fark, klinik bir bulgu yaratmamıştır. Bu farkın anlaşılabilmesi için ilacın değişik doz ve sürelerde, farklı sinir grupları üzerine etki ve ilişkilerini değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır. Diğer çalışmalara göre bizim düşük dozda ancak uzun süreli izotretinoin kullanmış olmamız, çalışmamızın sonuçlarındaki farklılığı açıklayabilir.

Sonuç olarak, başlangıç EMG'leri ve nörolojik muayeneleri normal olan hastalarda izotretinoin kullandıktan sonra EMG bulgularında değişiklik saptanabilmektedir. İzotretinoinden öncelikle duysal sinir lifleri etkilenmektedir. Bu yüzden izotretinoin kullanılırken bu hafif düzeydeki yan etkileri klinik olarak belirgin hale getirebilecek nörotoksik ve myotoksik ilaç kullanımından sakınılmalıdır. Hastalar izotretinoinin bu potansiyel yan etkisi göz önünde bulundurulurken takip edilmelidir.

Kaynaklar

- Özden MG, Karlıkaya G, Bek Y, Mutlu N: Akne vulgaris hastalarında izotretinoin tedavisinin serum kreatin fosfokinaz düzeyi üzerine etkisi. *Turkderm* 2008;42:56-9.
- Yaman M, Albayram S, Altıntaş A, et al: A cerebellar demyelinating lesion following treatment of acne with isotretinoin. *Clin Exp Dermatol* 2007;33:118-21.
- Brecher AR, Orlov SJ: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
- Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:543-52.
- Ekşioğlu E, Öztekin F, Ünlü E, et al: Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clin Dermatol* 2007;33:122-4.
- Aydoğan K, Karlı N: Effects of oral isotretinoin therapy on peripheral nerve functions: a preliminary study. *Exp Dermatol* 2006;32:81-4.
- Fiallo P: Severe acute myopathy induced by isotretinoin. *Arch Dermatol* 1996;132:1521-2.
- Chroni E, Sakkis T, Georgiou S, et al: Stiff-person syndrome associated with oral isotretinoin treatment. *Neuromuscular Disorders* 2002;12:886-8.
- Charalabopoulos K, Papalimneou V, Charalabopoulos A, Hatzis J: Two new adverse effects of isotretinoin. *Br J Dermatol* 2003;148:593.
- Tsambaos D, Sakkis T, Chroni E, et al: Peripheral sensory neuropathy associated with short-term oral acitretin therapy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:46-9.
- Bigby M, Stern RS: Adverse reactions to isotretinoin. A report from the adverse drug reaction reporting system. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:543-52.
- Sadick N, Strenberg PE: Vacuolar myelinopathy of the brain and lamellar ichthyosis. *Cutis* 1986;38:29-32.
- Pritchard J, Appleton R, Howard R, Hughes RA: Guillain-Barré syndrome seen in users of isotretinoin. *BMJ* 2004;26:1537.
- Chroni E, Georgiou S, Monastirli A, Paschalis C, Tsambaos D: Effects of short-term oral acitretin therapy on peripheral nerve function: A prospective neurological and neurophysiological study. *Acta Derm Venereol* 2001;81:423-5.
- Chroni E, Pasmatzis E, Monastirli A, et al: Short-term oral isotretinoin therapy does not cause clinical or subclinical peripheral neuropathy. *J Dermatol Treat* 2006;17:6-8.