



İsotretinoinin inflamatuvar barsak hastalığına yol açıyor mu?

Does isotretinoin cause inflammatory bowel disease?

Esra Adışen, Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

İsotretinoin şiddetli akne ve sistemik antibiyotikler ile topikal tedavilere dirençli aknenin tedavisinde kullanılmaktadır. Akne tedavisinde çok etkili olmasına karşın isotretinoinin pek çok yan etkileri bulunmaktadır. İlacın akne tedavisinde onaylanması ve yaygın olarak kullanılmasını takiben isotretinoin ve inflamatuvar barsak hastalığı arasında olası bir ilişkiyi düşündüren olgu raporları ve retrospektif çalışmalar bildirilmiştir. Bu derlemede isotretinoin ve inflamatuvar barsak hastalığı arasındaki olası ilişki güncel literatür bilgileriyle sunulmaktadır. (Türkderm 2013; 47: 130-5)

Anahtar Kelimeler: İsotretinoin, inflamatuvar barsak hastalığı, yan etkiler

Summary

Isotretinoin is used for the treatment of severe forms of acne and those resistant to therapy with systemic antibiotics and topical treatment. Although isotretinoin is very effective in the treatment of acne vulgaris, isotretinoin has been associated with various adverse effects. Since its approval and widespread use, there have been case reports and retrospective studies suggesting a possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. This review summarizes the recent literature data on the possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. (Turkderm 2013; 47: 130-5)

Key Words: Isotretinoin, inflammatory bowel disease, side effects

Giriş

Akne vulgaris, 12-24 yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en sık görülen deri hastalığıdır. Hayati tehdit edici bir durum yaratmasa da fiziksel ve psikolojik etkileriyle sosyal fobi ve depresyona yol açabilmektedir. Akne patogeneziindeki faktörlerin hepsine etkili olması nedeniyle semptom kontrolü yanı sıra hastalığı iyileştiren ve tedavi edebilen tek tedavi ajanı olan isotretinoin 1982'de

FDA tarafından şiddetli nodüler akne için onay almıştır¹⁻³. İsotretinoin, diğer tedavilere dirençli veya fiziksel ve psikolojik skara neden olan orta ve şiddetli akne tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁻⁸.

Retinoik asit reseptörleri vücudun genelinde yaygın olarak bulunduğu için isotretinoin geniş bir yan etki spektrumuna sahiptir. İlacın kserozis, deskuamasyon, deri frajilitesi, keilitis, palmoplantar soyulma, burun kanaması, alopesi, tırnaklarda kırılma gibi mukokutanöz, kuru göz, blefarit, papil ödemi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Adışen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 202 61 29 E-posta: eozsoy@gazi.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 22.01.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.01.2013

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



gibi oftalmik, başağrısı, halsizlik, irritabilite, psikoz, kas ağrısı gibi nöromusküler ve psikiyatrik, artralji, kemik ağrısı ve hiperosteosis gibi romatolojik, trigliserit ve kolesterol düzeylerinde artış gibi laboratuvar bozukluklarına neden olabileceği bilinmektedir¹⁻¹⁰. İlacın günümüze dek en çok dikkat çeken ve tartışılan yan etkileri teratojenite ve çalışmalarla neden sonuç ilişkisi ortaya konmamakla birlikte depresyon, intihar eğilimi, psikoz ve agresif davranışlar gibi psikiyatrik sorunlarla ilişkisidir^{1,4,11,12}. İsoetretinoinin nadir tanımlanan yan etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, özefajit, gastrit, kolit, hepatit, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve siroz gibi gastrointestinal sistem (GIS) yan etkileri de bulunmaktadır^{5-7,9,10}. Son yıllarda isotretinoin kullanımının inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ile ilişkisine dair vaka bildirimleri ve araştırmalar dikkat çekmektedir¹³⁻³⁴. Bu yayında akne tedavisinde kullanılan isotretinoinin İBH ile olası ilişkisi üzerinde durulmaktadır.

Vakalar, Araştırmalar ve Tartışmalar

İsoetretinoin ve İBH konusundaki tartışmalar yeni değildir. 1983 yılında FDA'nın Dermatologic Drugs Advisory Committee toplantısı kayıtları o güne dek FDA'ya bildirilen 9 olgu olduğu, diğer tüm isotretinoin yan etkilerinin A hipervitainozu bulguları olduğu ve İBH'nin bu bulgular içinde yer almadığı ve prospektüsünde yan etkiler kısmında isotretinoin ilişkili İBH olgularının bulunduğu dair bilgilendirmenin yeterli olacağı belirtilmiştir³⁵. Öte yandan Pubmed'deki ilk olgu 1986 yılında yayınlanmıştır¹³ ve pubmed verilerine göre bu yan etki ilacın etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları sırasında da bildirilmemiştir. İlaçların pazar sonrası dönemde geniş hasta popülasyonlarında kullanılmalarıyla birlikte bazı yan etkilerin ortaya çıkması nadir değildir^{31,36}. İlginç olarak isotretinoinin 1982'deki FDA onayından sonra 1993 ve 1994 yıllarında yayımlanan ve 5-10 yıllık yan etki verilerinin değerlendirildiği araştırmalarda da isotretinoin ilişkili İBH tanımlanmamıştır^{37,38}. 2010 yılında yayımlanan ve 1743 hastanın isotretinoin yan etkileri açısından değerlendirildiği bir çalışmada da GIS yan etkileri sadece altı olguda bildirilmiştir³. İngilizce literatürde isotretinoin tedavisiyle ilişkili İBH toplam 15 olguda bildirilmiştir (Tablo 1). İlk iki olgu 1986 ve 1987 yılında bildirilmesine karşın 2000'li yıllara kadar toplam üç olgu bulunmaktadır¹³⁻¹⁵. Literatürde isotretinoinin yaygın olarak kullanıldığı bu dönemdeki yayınlar incelendiğinde, isotretinoinin uzun dönem güvenilirlik ve etkinlik çalışmalarında ilacın teratojenite ve psikiyatrik yan etkilerinin dikkat çektiği ve bu yan etkilerle ilgili araştırmaların ve program geliştirme çalışmalarının başladığı görülmektedir^{5,11,12}. Bu dönemdeki yayınlarda GIS yan etkilerinin prevalansı %5 olarak bildirilmektedir^{4,10}.

Olgu raporları değerlendirildiğinde isotretinoin ile ilişkili İBH, olguların bir kısmında karın ağrısı, kanlı diare, bulantı ve kilo kaybı benzeri bulgular ile ve isotretinoin tedavisinin 9. gün ile 44. haftası arasında^{13,14,19-24}, bir kısmında ise isotretinoin kesildikten 1-24 hafta sonra başlamıştır¹⁶⁻¹⁸. Bu yayınlarda, bildirilen olgularda veya yakınlarında daha önce İBH tanısı bulunmadığı belirtilmiştir. Hastaların bir kısmında isotretinoinin kesilmesi hastalığın kontrol altına alınması için yeterli iken¹⁴, bir kısmında ek olarak medikal tedavilere^{17,20-22,24}, üç olguda ise cerrahi tedavilere gereksinim duyulmuştur^{15,16,23}.

Aynı yıllardaki literatürde İBH tanısı olan ve akne, folikülit ve hidradenitis süpürativa gibi nedenlerle isotretinoin tedavisi alan ancak

barsak hastalığının seyrinde değişiklik olmayan olgular da bildirildiği görülmektedir³⁹⁻⁴⁴. Olgu raporlarının ilaçla hastalık arasındaki ilişkiyi yansıtmaya bakıldığında zayıf kanıtlar sunduğu kabul edilmekle birlikte 2001 yılında akne vulgaris nedeniyle beş ay isotretinoin kullanan bir hastada ülseratif kolit gelişmesi ve bu nedenle subtotal kolektomi ve ileostomi gerekmesi¹⁶ isotretinoin ve İBH arasındaki olası ilişkinin sorgulanmasına yol açmıştır.

Bu yayınlar akabinde 2005 yılında FDA ilacın prospektüsündeki uyarılar kısmına İBH'nin de eklenmesini önermiştir^{45,46}. Takip eden yıllarda Amerika'da hem FDA hem de çeşitli sağlık merkezlerinin veri tabanlarında İBH tanısı alan hastalarda isotretinoin kullanımına ilişkin değerlendirmelerin verileri sunulmaya başlanmıştır.

İBH ve isotretinoin arasındaki olası ilişki konusundaki ilk çalışma Reddy ve ark.larının çalışmasıdır²⁵. Reddy ve ark.'ları 2006 yılında hastaların ve sağlıkçıların giriş yapabildikleri bir FDA programı olan MED-WATCH aracılığıyla bildirilmiş olan isotretinoin yan etkilerini retrospektif olarak inceledikleri bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada 1997-2002 yılları arasında isotretinoin tedavisiyle ilişkili olarak 36'sı ülseratif kolit, 30'u Crohn hastalığı ve 19'u sınıflandırılmamış kolit olmak üzere toplam 85 vaka bildirimini olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu değerlendirme ölçeği kullanılarak isotretinoinin bildirilen İBH ile ilişkisi değerlendirildiğinde, İBH gelişiminde isotretinoinin rolü olguların dört tanesinde (%5) yüksek muhtemel, 58'inde (%68) muhtemel, 23'ünde (%27) olası olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada olgulardan sadece iki tanesinde İBH öyküsü belirlenmiştir. 15 hastada semptomlar ilaç kesilince gerilemiş, üç tanesinde isotretinoin tekrar başlanınca İBH bulguları da tekrarlamıştır. Hastalığın seyriyle ilgili veriler bulunan 35'inde isotretinoin kesilmesi dışında ek tedavilere gereksinim olmuş, 11 hasta hastaneye yatırılmış, 7 hastada cerrahi tedaviler gerekli olmuştur. Bu çalışmanın sonuç bölümünde yer alan "isotretinoin İBH gelişiminde rol oynayabilir veya isotretinoin hastalığı tetikleyen faktörler arasında olabilir" sonucu daha sonraki yıllarda tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Çalışmada değerlendirilen verilerin en azından bir kısmının hastaların kendi bildirimlerinden oluşturulduğu, İBH bulgularının isotretinoin kullanılırken mi yoksa isotretinoin kesildikten sonra mı başladığının belli olmaması gibi nedenlerle pek çok araştırmacı hasta sayısı bakımından çalışma olarak nitelenen bu yayının, kullanılan veri tabanı dikkate alındığında vaka serisi şeklinde tanımlanması gerektiğini belirtmişlerdir^{29,30,36,47}. Bernstein ve ark.'ları²⁹ 1997-2002 yılları arasında isotretinoin tedavisi almış milyonlarca hasta ve 1-1.5 milyon İBH hastasının bulunduğu Amerika'da sadece <100 hasta tanımlandığını vurgulayarak çalışma sonuçlarının vaka bildirimleri değerinde kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışma verilerini değerlendiren bazı gastroenterologlar ise ilacı kullanırken gelişen ancak ilaç kesilince tamamen kaybolan ve ilaç tekrar başlanınca yeniden ortaya çıkan kolit vakalarının gerçekte İBH hastalığı olamayacağına dikkat çekmişlerdir⁴⁷.

Bu çalışma aynı zamanda veriler çok kesin sonuç belirtmeye uygun olmadığı halde isotretinoinin tetikleyici olabileceği yönündeki sonucu nedeniyle ilacı üreten firma hakkında açılan dava dalgasının başlamasına da neden olmuştur⁴⁷. Vaka raporları ile Reddy ve ark. larının yayınları isotretinoin ve İBH hastalığı olası ilişkisi konusunda dikkat çekmeyi başarmış ve sonraki birkaç yıl içinde farklı ülkelerde, farklı hasta popülasyonlarında retrospektif çalışmalarla bu ilişki sorgulanmaya başlanmıştır.

2006 yılında yayınlanan bir çalışmada Passier ve ark.'ları¹⁷ Hollanda Farmakovijilans Merkezi veri tabanlarını kullanarak yaptıkları çalışmalarında 1985-2005 yılları arasında isotretinoin tedavisiyle ilişkili İBH hastalığı tanımlanan üç olgu belirlemişlerdir. Her üç olguda da intestinal hastalık öyküsü bulunmadığı ve İBH'nin isotretinoinin kesilmesi ve ek medikal tedavi ile gerilediği belirlenmiştir. Bu yayında isotretinoin ve İBH ilişkisini destekleyen veriler olmadığı vurgulanmıştır. 2007 yılında Guslandi ve ark.'ları²⁶ 2002-2003 yılları arasında İtalya'da bir İBH merkezinde izlenen 306 hastanın önceki yıllarda retinoid kullanımını araştırdıkları çalışmalarında olguların hiçbirisinde isotretinoin kullanımı öyküsü bulunmadığını belirtmişlerdir.

İngiltere'de İlaçlar ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Ajansı (MHR) verilerine göre 2009 yılına kadar isotretinoin kullanımıyla ilişkili olarak 325 GİS yan etkisi bildirilmiştir. Bu yan etkilerden 24 tanesi ülseratif kolit ve şiddetlenmesi, 3 tanesi Crohn hastalığı şiddetlenmesi ve 19 tanesi İBH ve enfektif olmayan kolit tanısı almışlardır²⁷.

FDA veri bankasında toplanan yan etki raporlarına göre isotretinoin tedavisiyle ilişkili olarak 2004-2008 yılları arasında 155 ülseratif kolit, 106 Crohn hastalığı ve 108 sınıflanmamış kolit şeklinde tanı alan toplam 369 olgunun bildirildiği bir araştırma da vardır²⁸.

Lin ve ark.'ları³² Amerika'da 2003-2007 yıllarında akne vulgaris tanısıyla tedavi edilen ve MarketScan Medicaid Claims veri bankasında kayıtlı olan 176.889 hastada İBH prevalansını araştırdıkları çalışmalarında akne vulgarisli hastalardan 492'sinin İBH tanısı aldığını belirlemişlerdir. İlginç olarak topikal veya sistemik akne tedavileri alan olgular ile isotretinoin yüksek dozlarıyla tedavi edilen olgularda İBH gelişme riskininin bu tedavileri almayan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Crockett ve ark.'ları³⁰, 2009 yılında o güne kadar bildirilen tüm vaka raporları ile Reddy ve ark.'larının sonuçlarını ilaç ve yan etki ilişkisinin kuvvetini ölçen Hill kriterleriyle değerlendirdikleri araştırmalarında "retrospektif ve prospektif çalışmalar bulunmadığı için mevcut kanıtların isotretinoin İBH ilişkisini destekleme ya da dışlama yönünde yeterli düzeyde olmadığını belirtmişler" ve isotretinoin kullanan hastalarda İBH bulgularının 10.000 hastada bir olasılıkla gelişebileceğini hesaplamışlardır. Bu çalışmada olgu bildirimlerinin bir ilaçla bir yan etki arasındaki ilişkiyi yansıtmada değerli kanıt olarak kabul edilemeyeceği ancak olgu bildirimlerinin ilaç ve ilişkili yan etki konusunda hipotez üretmeyi sağladığı ve bu konunun neden sonuç ilişkisini ortaya çıkarmayı hedefleyen çalışmalarla araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Bernstein ve ark.'ları²⁹ 2009 yılında Kanada Manitoba Sağlık Verilerini kullanarak İBH'lerin isotretinoin kullanım oranının normal popülasyondan farkını araştıran popülasyon bazlı vaka kontrollü bir çalışma yapmışlar, çalışmada 1960 İBH ile 19.419 sağlıklı kontrolün verilerini değerlendirmişlerdir. Akne vulgaris nedeniyle isotretinoinin kullanıldığı yaş dönemi dikkate alındığında 40 yaş üzeri popülasyonda isotretinoin kullanılmış olma olasılığı daha az olacağını belirten araştırmacılar, sadece 40 yaş altında İBH tanısı alan olguları çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu çalışmada İBH tanısından önce isotretinoin kullanım öyküsü olan 25 ve İBH tanısından sonra isotretinoin kullanan 23 hasta belirlenmiştir. İsoetretinoin başlanmasıyla İBH tanısı arasında geçen süre ortalama 1102 gün olarak belirlenmiş ve sonuçta İBH tanısından önce ve sonra isotretinoin kullanım oranının farklı olmadığı saptanmıştır. İBH hastalarının %1,2'sinde isotretinoin kullanım öyküsü olduğu belirlendiğinden ve bu veriler genel popülasyondaki oranla

Tablo 1: İsoetretinoin-inflamatuvar barsak hastalığı vaka bildirimleri

Yayın	Yaş, cinsiyet, Tanı	İsoetretinoinin dozu ve kullanım süresi	Komplikasyon	Komplikasyonun ortaya çıkma zamanı	Tedavi
Brodin 1986	26K, AV	60 mg/gün, 9 gün	Proktit	İlaç kullanırken 9.gün	İlaç kesilince şiddetlenmiş
Martin 1987	17E, AV	40 mg/gün, 4 hafta	Akut prostosigmoidit	İlaç kullanırken; 4.hafta	İlaç kesilince gerilemiş, ilaç alınınca tekrarlamış
McGinn 1997	17E, AV	5,5 ay	Ülseratif kolit	İlaç kesildikten sonra	Kolektomi
Reniers 2001	17E, AV	5 ay	Ülseratif kolit	İlaç kesildikten 1 hafta sonra	Subtotal kolektomi ve ileostomi
Passier 2006	19E, AV	60 mg/gün, 5.5 ay	Ülseratif kolit	İlaç kesildikten 6 hafta sonra	Medikal
	17E, AV	60 mg/gün, 6ay	Crohn hastalığı	İlaç kesildikten 24 hafta sonra	Medikal
	17E, AK	6ay	Ülseratif kolit	İlaç kesildikten 12 hafta sonra	Medikal
Bankar 2006	26 E, AV	80 mg/gün, 5 ay	Ülseratif kolit	İlaç kesildikten 4 hafta sonra	
Ahmed 2006	15E, AV	-	Ülseratif kolit	İlaç kullanırken; 24. hafta	
Rolanda 2007	19K, HAS	20 mg/gün, 11 ay	Crohn hastalığı	İlaç kullanırken; 44. hafta	Medikal
Spada 2008	22E, AV	40 mg/gün, 15 gün	Panenterit	İlaç kullanırken; 15. gün	Medikal
Papageorgiou 2009	32E, Folikülit	1.5 yıl	Ülseratif kolit	İlaç kullanırken	Medikal
Bharmal 2010	27K	40mg/gün, 14 hafta	Aktif Kolit tanısı var Ülseratif kolit	İlaç kullanırken	Subtotal kolektomi ve ileostomi
Albreiki 2012	24K, AV	30 mg/gün, 7 ay	Ülseratif kolit	İlaç kullanırken; 8. hafta	Medikal
	21K, HAS	40 mg/gün, 2ay	Crohn hastalığı	İlaç kullanırken; 4. hafta	Medikal

K: kadın, E: erkek, AV: akne vulgaris, AK: Akne konglobata, HAS: Hidradenitis süpürativa

istatistiksel olarak farklı bulunmadığından Bernstein ve ark.'ları verileri "isotretinoinin muhtemelen İBH'e neden olmadığı" şeklinde yorumlamışlardır. Bu çalışmada isotretinoin kullanımı ile İBH gelişimi arasında nedensel bir sonuç ilişkisi de tanımlanmamıştır.

Crockett ve ark.'ları³¹ 2010 yılında yayımlanan çalışmalarında isotretinoinin İBH gelişimiyle ilişkisini araştırmak için PharMetrics Patent-Centric veri bankası kayıtlarını kullanmışlardır. Çalışmada 8189 İBH hastası ve İBH tanısı olmayan ancak isotretinoin kullanan 21,832 olgu ile kontrol grubu oluşturulmuş ve İBH tanısından 12 ay önce isotretinoin reçete edilen hastaların sayısı 60 olarak belirlenmiştir. Çalışmada ülseratif kolit ile isotretinoin kullanımı arasında kuvvetli ilişki tanımlanırken, Crohn hastalığı ile isotretinoin arasındaki ilişki belirlenmemiştir. İso-tretinoin kullanımı ile İBH gelişimi arasındaki ortalama latens süresi 223 gün olarak belirlenen çalışmada isotretinoinin yüksek dozları, dozun 20 mg artırılması ve uzun süreli (>60 gün) kullanım da ülseratif kolit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın sonuç bölümünde "isotretinoin kullanan hastalarda ülseratif kolit gelişebileceği ancak ülseratif kolit gelişme olasılığının az olduğu ve hekimlerin bunun farkında olmaları gerektiği" belirtilmiştir. Racine ve ark.'ları³³ Fransa Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde 2008 ve 2010 yılları arasında kaydı olan 47 milyon hastanın verilerini incelediklerinde İBH hastalığı tanısı konulan 4404 olgudan sadece 17'sinde isotretinoin kullanımı öyküsü saptamışlar ve isotretinoin-İBH ilişkisini "tesadüfi" olarak yorumlamışlardır.

2008 yılında İngilizce literatürde vaka raporları ve bir kaç retrospektif çalışmada isotretinoinin İBH hastalığı arasındaki ilişki araştırılırken Amerika'da farklı mahkemelerde süren davalarda Roche firması ilacın İBH gelişimine yol açtığı ve bu konuda yeterince bilgilendirme yapmadığı yönündeki kararlar neticesinde toplamda 33 milyon dolarlık tazminat ödemiştir. İlacın akne tedavisinde 1982 yılında kullanılmaya başlandığı ve tahminen 13 milyondan fazla Amerikalıda kullanıldığı da gündeme gelmiş, medyanın yoğun ilgisini çeken davalarda İBH gelişen tüm hastaların da dava açabileceği yorumları yapılmıştır. 2009 yılının Haziran ayında Roche firması mevcut gelişmeler ışığında, ilacın patentinin sonlandığı 2002 yılından itibaren generik rakiplerinin de satış rakamlarını önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle Accutani piyasadan çektiklerini bildirmişler ancak ilacın güvenilirliği konusunda şüphe duymadıklarını belirtmişlerdir. İlacın pek çok muadili halen Amerika'da bulunmaktadır^{48,49}.

Alhusayin ve ark.'ları³⁴ 2012 yılında yayımlanan popülasyon bazlı kohort çalışmalarında Kanada'da isotretinoin ile tedavi edilmiş 47,000, topikal akne ilaçlarıyla tedavi edilen 185,000 akneli hastanın verilerini 12-29 yaş aralığındaki tedavi almayan 1500,000 hastanın verileriyle karşılaştırmışlardır. Çalışmada isotretinoin ve topikal akne ilaçlarıyla İBH arasında bir ilişki saptanmamıştır. Alt grup analizlerinde ise sadece 12-19 yaş aralığındaki hastalarda isotretinoin ve İBH arasında ilişki kurulmuştur. Çalışmada topikal akne ilaçlarıyla da ülseratif kolit arasında ilişki belirlenmesi nedeniyle bu bulguların aknenin İBH ile olası ilişkisine işaret ettiğini düşünmüşlerdir.

İBH heterojen bir grup hastayı etkilediğinden ve bazı ajanlar sadece bazı hastalarda tetikleyici gibi davranabildiğinden bu tür ilaç ilişkili İBH vakalarında kesin bir sonuca ulaşmak zor olmaktadır⁴⁷. Özellikle İBH gibi prevalansın düşük olduğu hastalıklarda ilaçla ilişkinin ortaya konması için randomize kontrollü veya prospektif kohort çalışmaların hem örneklem tabiki ve seçimi hem de maliyet hesapları bakımından

zor olacağı, bu durumda maliyeti kabul edilebilir ve güvenilir verilerin retrospektif, popülasyon bazlı, olgu kontrollü çalışmalardan elde edilebileceği bilinmektedir⁴⁷. İso-tretinoin ve İBH ilişkisi açısından bu şartları sağlayan üç çalışma vardır^{29,31,34}. Bu çalışmaların ikisi ilişkili olmadığı^{29,34} ve biri³¹ ilişkinin bulunduğu yönünde veriler sunmaktadır. Bernstein²⁹ ve Crockett'in³¹ çalışmalarının sonuçları ve sundukları veriler de tartışılmaktadır^{46,50-52}. Popescu ve Popescu⁴⁶ bu iki çalışmanın verilerini değerlendirdikleri derlemelerinde mevcut veriler ışığında isotretinoin kullanan hastalarda ülseratif kolit riskinin arttığını ve bu ilişkinin kanıtlanması veya ekarte edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu yayında Crockett ve ark.'larının³¹ verileri kullanılarak isotretinoin tedavisi sırasında İBH gelişme riski yeniden hesaplanmış ve isotretinoin için zarar verme sayısı (number need to harm) 2977 olarak belirlenmiştir; buna göre bu yan etkinin ortaya çıkması için 2977 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir.

2011 yılı itibarıyla American Academy of Dermatology'nin isotretinoin durum değerlendirme raporu mevcut verilerin isotretinoin ve İBH arasında sebep-sonuç ilişkisi kurmaya yeterli olmadığı ve bu konuda ileriki çalışmalara ihtiyaç olduğu yönündedir. Aynı raporda İBH'nin şiddetli akneyle de ilişkisi olabileceğine işaret edilerek bu konunun da araştırılması gerekliliği belirtilmiştir⁵³.

Günümüze dek İBH ile isotretinoin ilişkisi araştırılırken en çok tartışılan ve üzerinde durulan parametreler şunlardır:

Hastalıkların yaşları benzer İso-tretinoin İBH ile olası ilişkisi araştırılırken en önemli sorun her iki hastalığın prevalansının benzer yaşlarda pik yapmasıdır. Akneye benzer şekilde hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı daha sıklıkla 10-30 yaşlarında başlamaktadır. Bu nedenle ilaç-hastalık ilişkisinde koincidans dışlanamaz^{7,17,24,29,52,54,55}.

Akne-İBH ilişkisi İso-tretinoin dışında aknenin kendisi ya da aknenin şiddeti İBH ile ilişkili olabilir ya da İBH olan hastaların bir kısmında bu tür inflamatuvar hastalıklar İBH'nin erken göstergeleri olabilir yani akne ile başlayan ya da seyreden özel İBH tipleri de bulunabilir^{20,22,46,52,54}. Aknenin isotretinoin-İBH ilişkisindeki rolü tek bir çalışmada araştırılmış ve akne etkili bir faktör olarak belirlenmemiştir³¹ ancak bunun dışında aknenin veya şiddetinin İBH ile ilişkisi istatistiksel değerlendirmelerde dikkate alınmamıştır^{8,51,52}.

İso-tretinoin tedavisi-İBH gelişimi, ne zaman? İlaçlarla tetiklenen kolitlerde ilacın kesilmesiyle tablonun da gerileyeceği düşünülebilir ancak isotretinoinle oluşturduğu düşünülen İBH'de farklı bir durum söz konusudur. İlk İBH bulgularının isotretinoin kullanımının ilk haftasında¹³ veya tedaviden altı ay sonra¹⁷ ortaya çıktığını bildiren olgu raporları isotretinoin ilişkili İBH'nin iki farklı fenotipe olabileceğini göstermektedir⁵⁶. Benzer şekilde çalışmalarda tedavi kesildikten ortalama 223 gün ile üç yıl arasında İBH gelişiminin belirlenmesi^{29,31} hem ilaç-İBH ilişkisinin sorgulanmasına yol açmakta⁴⁷ hem de aşikar kolit gelişimi için ne kadar süre geçmesi gerektiği sorusunu gündeme getirmektedir²⁹. Bu hastaların en azından bir kısmında tanı konmamış subklinik bir hastalığın tedavi sırasında tetiklendiği düşünülmektedir^{8,17,20,25,52,56}. İso-tretinoin hem düşük hem de yüksek dozlarda İBH gelişebileceğini gösteren olgu bildirimleri bulunmakla birlikte, isotretinoinin yüksek dozlarını ülseratif kolit gelişme riskini artırdığını gösteren bir çalışma³¹ dışında isotretinoinin dozu ve İBH gelişme riskini tanımlayan bir araştırma bulunmamaktadır.

Antibiyotikler ve İBH ilişkisi İso-tretinoinin şiddetli ve tedaviye dirençli akneli olgularda kullanıldığı kabul edildiğinde bu hastaların bir kısmında akne için daha önceden kullanılan antibiyotiklerin de İBH gelişimine etkisi olabileceği düşünülmüştür^{8,29,51,57,58}. Bazı çalışmalarda antibiyotik kullanımı Crohn hastalığıyla ilişkili bulunmuş, ülseratif kolitle ilişkili bulunmamıştır^{59,60}.

Margolis ve ark.'ları⁵⁷ 1988-2005 yılları arasında akne vulgaris tanısıyla antibiyotik tedavisi alan ve takip verilerine ulaşılabilen hastaların dahil edildiği çalışmalarında doksisisiklin kullanımının İBH gelişimiyle ilişkili olabileceğini ancak doksisisiklin ve İBH arasında nedensel bir ilişki kurabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada akne vulgaris için tedavi alan hastalarda İBH geliştiğinde, hastaların İBH tanısından 2-5 yıl önce doksisisiklin benzeri ilaçları kullanıp kullanmadığının önemli olabileceği ve antibiyotik kullanan akne hastalarının daha şiddetli akneye işaret ettiği ve şiddetli aknenin de İBH ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Stobaugh ve ark.'ları⁵⁸ antibiyotiklerin isotretinoin ile ilişkili İBH hastalığı gelişimindeki rollerini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarında veri bankası olarak FDA'ya rapor edilen yan etkileri kullanmışlardır. Çalışmalarında 2003-2009 yılları arasında isotretinoin ile ilişkili İBH şeklinde FDA'ya rapor edilen 266 olgu, isotretinoin ve antibiyotik kullanmış olan 37 İBH olgusu belirlemişler; bulguları istatistiksel olarak karşılaştırdıklarında isotretinoin ilişkili İBH gelişiminde antibiyotiklerin şiddetlendirici ya da sebepsele ilişki kuracak güçte etkinliklerinin olmadığını saptamışlardır.

İsotretinoin-İBH İlişkisi Olası Mekanizma

İBH genetik olarak yatkın kişilerde GİS'de immünoinflamatuvar bir yanıtı uyaran çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır^{17,29,36,54,56}. İBH'de normal uyaranlara abartılmış T hücre yanıtları söz konusudur^{17,47}. İBH gelişiminde veya hastalığın seyrinde ortaya çıkan ataklarda rol oynayabilecek faktörler; persistan enfeksiyonlar, mukozal bariyerdeki defektler, doğal antijenlere karşı anormal konak yanıtı, stres, steroid dışı antinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotiklerdir^{52,54,56}. İsotretinoin ile ilişkili olarak bildirilen İBH olguları, isotretinoinin de genetik olarak yatkın olan kişilerde tetikleyici olarak davranabileceğini ya da önceden var olan subklinik hastalığı ortaya çıkardığını düşündürmektedir^{17,20,22,36,52,56}.

İsotretinoinin ve İBH arasındaki olası ilişkiye yönelik öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar şunlardır:

- 1- İsotretinoin, tedavi kesildikten sonra normale dönen geçici intestinal inflamasyona neden olabilir. GİS epitelinde hücre turnover'ını inhibe ederek mukozal inflamasyona ve ülserasyona neden olabilir, öldürücü T hücreleri uyabilir, intestinal mukozanın protektif glikoprotein mukusunun salgılanmasını olumsuz etkileyebilir^{17,25,26,56}.
- 2- İsotretinoin barsakta lenfosit migrasyonu ve immünmodülasyonunda düzenleyici etkilere sahiptir. Barsak epitelium homeostazında önemli olan uyarılmış TH17 hücreler ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) oluşması da retinoik asitle kontrol edilebilir^{17,23,47,55}. İBH gelişiminde önemli bir basamak dolaşan T hücrelerinin inflame barsağa göçüdür. Bu T lenfositlerde, hücreleri barsağa yönlendiren integrin $\alpha 4\beta 7$ ve kemokin reseptör CCR9 ekspresyonu bulunmaktadır. Retinoik asitin integrin ve kemokin reseptör ekspresyonlarını uyardığı ve bu hücrelerin barsağa yığılmasına neden olduğu gösterilmiştir^{17,22,47}.
- 3- Retinoidler kolon epitel hücrelerinin fenotipik ekspresyonlarını etkileyerek inflamatuvar yanıtı uyabilirler veya luminal bakterilere karşı doğal immünette bozulmalara neden olarak abartılı adaptif immün yanıtı yol açabilirler. Bu süreç de semptomatik intestinal inflamasyona ve Crohn hastalığına neden olabilir³⁶.
- 4- Retinoidler Crohn hastalığı gelişiminde önemli rolü olan nötrofil kemotaksisini de etkilerler^{23,47}.

Bu mekanizmalar isotretinoinin bilinen etkileri ile oluşturulan yolaklardan kaynaklanmakta olup isotretinoin ve İBH hastalarında çalışılmamışlardır⁴⁷. Retinoid tedavisi sırasında kutanöz glandular yapılarda gelişen farklılıklar intestinal goblet hücrelerinde gözlenmemiştir. İsotretinoin kullanan hastalarda rektal biyopsi örnekleri İBH olan olgularla karşılaştırıldığında isotretinoin kullananlarda goblet hücre sayısı ve morfolojisinde farklılık izlenmemiştir⁵.

İBH gelişimine yol açan süreç; isotretinoin tedavisi sırasında İBH gelişen olgularda, isotretinoin tedavi kesildikten sonra normale dönen geçici intestinal inflamasyona^{17,25,26}; isotretinoin kesildikten sonra ortaya çıkan olgularda, isotretinoin tedavisi sırasında bozulan intestinal mukozal hücre büyümesinin ilaç kesildikten sonra onarılması sırasında oluşan değişikliklerle ilişkilendirilmektedir^{17,36}.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, mevcut veriler isotretinoin kullanımı sırasında İBH gelişimi açısından küçük de olsa bir riskin bulunduğu işaret etmektedir. İsotretinoin ilişkili İBH her zaman ilaç kesilince gerilemediği ve medikal veya cerrahi ek tedaviler gerektirebileceği için nadir de olsa bu yan etkinin dikkate alınması gerekmektedir³⁶. Pek çok yayında isotretinoin kullanan hastalarda kolit geliştiğinde kesin kanıtlar bulunmadığı halde hastaların yasal olarak haklı olabileceğine⁴⁷ dikkat çekilmekle birlikte ilacın tedaviye dirençli akne tedavisi onayı bulunan tek ilaç olması ve aynı zamanda hastalığın seyrini de değiştiren bir ilaç olması nedeniyle⁴⁶ bu olası yan etkinin ilacın kullanılmasını azaltacağı düşünülmekte tersine bu yan etki konusunda farkındalığın artarak yeni araştırmalarla bu konudaki karanlık noktaların aydınlığa kavuşacağı düşünülmektedir⁵³. Veriler Amerika'da isotretinoinin teratojenite ve psikolojik yan etkileri nedeniyle yapılan kısıtlamaların ilacın illegal olarak internette temin edilerek kullanımında artışa yol açtığını göstermektedir¹, bu nedenle de isotretinoinin İBH ile ilişkisinin net bir biçimde ortaya konması ve bu hastalarda izlenecek yolun belirlenmesi gerekmektedir.

İBH tanısının gaitada gizli kan gibi tetkiklerle konulamayacağı ve hasta takibinde benzer tarama testlerinin gerekli olmadığı, isotretinoin tedavisinin başında ve devamında detaylı anamnez ve GİS bulgularının sorgulanmasının daha değerli olduğu belirtilmektedir³⁶. Bu nedenle hastalar nadir de olsa ortaya çıkabilen bu yan etki konusunda bilgilendirilmeli, hastalardan barsak hastalığı yönünden kişisel ve ailesel detaylı anamnez alınmalıdır. İBH tanısı olanlar ile tedaviden önce kilo kaybı, kanlı diare, iştah azalması, karın ağrısı ve kramp gibi barsak semptomları olan hastalarda ilaç başlanmamalı, bu bulgular tedavi sırasında ortaya çıkmışsa dikkate alınarak tedavi sonlandırılmalı ve bir gastroenteroloğa danışılmalıdır^{7,23,46,50,51,53}.

Kaynaklar

1. William HC, Dellavalle RP, Garner S: Acne vulgaris. Lancet 2012;379:361-72.
2. Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe WJ: Guidelines for treating acne. Clin Dermatol 2004;22:439-44.
3. Rademaker M: Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. Australas J Dermatol 2010;51:248-53.
4. Hanson N, Leachman S: Safety issues in isotretinoin therapy. Semin Cutan Med Surg 2001;20:166-83.
5. Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol 2001;45:150-7.

6. Lowenstein EB, Lowenstein EJ: Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. *Clin Dermatol* 2011;29:652-61.
7. Brelsford M, Beute TC: Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
8. Chapman MS: Vitamin a: history, current uses, and controversies. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31:11-6.
9. McLane J: Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:188-94.
10. de Groot AC: Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics. *Side Effects of Drugs Annual* 1998;21:158-69.
11. Goodfield MJD, Cox NH, Brower A, et al: Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol* 2010;162:1172-9.
12. Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, et al: Consensus conference on the safe and optimal use of isotretinoin: Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:900-6.
13. Brodin MB: Inflammatory bowel disease and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:843.
14. Martin P, Manley PN, Depew WT, et al: Isotretinoin-associated proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 1987;93:606-9.
15. McGinn T, Bewira C: Isotretinoin (Accutane) associated pancolitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1682.
16. Reniers DE, Howard JM: Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent. *Ann Pharmacother* 2001;35:1214-6.
17. Passier JL, Srivastava N, van Puijtenbroek EP: Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006;64:52-4.
18. Bankar RN, Dafe CO, Köhnke A, Babu PS: Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:171-2.
19. Ahmed R, Pezzone M: Isotretinoin-associated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:394.
20. Rolanda C, Macedo G: Isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1330.
21. Spada C, Riccioni ME, Marchese M, Familiari P, Costamagna G: Isotretinoin-associated pan-enteritis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:923-5.
22. Papageorgiou NP, Altman A, Shoenfeld Y: Inflammatory bowel disease: adverse effect of isotretinoin. *Isr Med Assoc J* 2009;11:505-6.
23. Bharmal R, Anderson SH: Exacerbation of inflammatory bowel disease with isotretinoin. *JRSM Short Rep* 2010;1:58.
24. Albreiki S, Bukhari I, Bosbait H: Inflammatory bowel disease and isotretinoin: An overlooked potential side effect? *J Saudi Soc Dermatol & Dermatol Surg* 2012;16:73-5.
25. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S: Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1569-73.
26. Guslandi M: Isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1546-7.
27. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug Analysis Print: Isotretinoin. http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1242820880005.pdf
28. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research website. <http://www.fda.gov/cder/aers/extract.htm>.
29. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF: Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2774-8.
30. Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, Kappelman MD: A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2387-93.
31. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1986-93.
32. Lin HC, Lee CH, Balkrishnan R, Feldman SR: Acne Drug Therapy and the Development of Comorbid Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Value in Health* 2012;15:635
33. Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al: Isotretinoin use and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case Control Study From the French National Health Insurance System. *Gastroenterology* 2012;142:88.
34. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, et al: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013;133:907-12. doi: 10.1038/jid.2012.387.
35. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/accutane/1782t2a.pdf>, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/accutane/1782t2b.pdf>.
36. Shale M, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S: Isotretinoin and intestinal inflammation: what gastroenterologists need to know. *Gut* 2009;58:737-41.
37. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ: Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-6.
38. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ: Long Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994;131:360-3.
39. Godfrey KM, James MP: Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 1990;123:653-5.
40. Schleicher SM: Oral isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:834-5.
41. Rosen T, Unkefer RP: Treatment of pyoderma faciale with isotretinoin in a patient with ulcerative colitis. *Cutis* 1999;64:107-9.
42. McHenry PM, Hudson M, Smart LM, et al: Pyoderma faciale in a patient with Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:460-2.
43. Tsianos EV, Dalekos GN, Tzermias C, Merkouropoulos M, Hatzis J: Hidradenitis suppurativa in Crohn's disease. A further support to this association. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:151-3.
44. Bruno NP, Beachem BE, Burnett JW: Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis* 1984;33:484-9.
45. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/018662s056lbl.pdf
46. Popescu CM, Popescu R: Isotretinoin therapy and inflammatory bowel disease. *Arch Dermatol* 2011;147:724-9.
47. Sewell JL, Mahadevan U: Of blemishes and bowels: Isotretinoin therapy and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:392-4.
48. Voreacos D: Roche found liable in first of 400 suits over Accutane; acne drug ruled to cause bowel disease. *The Washington Post* 2007;30.
49. Alonso PW: Accutane pulled from market amid lawsuits, increased generic competition. <http://www.yourlawyer.com/articles/read/16685>
50. Mostow EN: Include discussions and review of systems regarding inflammatory bowel disease in patients starting isotretinoin therapy: comment on "Isotretinoin therapy and inflammatory bowel disease". *Arch Dermatol* 2011;147:729-30.
51. Thakrar BT, Robinson NJ: Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1000-2.
52. Alikhan A, Henderson GP, Becker L, Sciallis GF: Acne treatment and inflammatory bowel disease: what is the evidence? *J Am Acad Dermatol* 2011;65:650-4.
53. American Academy of Dermatology. Position statement on isotretinoin(Kasim 2010). <http://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Isotretinoin.pdf>.
54. Neuman MG, Nanau RM: Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res* 2012;160:29-44.
55. Murphy CL, Gibson D, Meyers LS: Inflammatory bowel disease and acne. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2370.
56. Prokop LD: Isotretinoin: possible component cause of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2568.
57. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD: Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2610-6.
58. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED: Concomitant antibiotic usage does not augment the risk of inflammatory bowel disease with isotretinoin treatment for acne: a review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 6.
59. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN: Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2133-42.
60. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG: Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut* 2004;53:246-50.