

İzotretinoin Kullanan 150 Akne Vulgaris Hastasında Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Side Effects of Isotretinoin in 150 Patients with Acne Vulgaris

Ayşe Serap Karadağ, Ömer Çalka, Necmettin Akdeniz
Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Amaç: İzotretinoin akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan, çok etkili bir tedavidir. Pek çok sistemi etkileyen çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Günümüzde bu yan etkilerle ilgili sürekli yeni olgu bildirimleri yapılmakta ve uzun dönem sonuçlarına dair yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada izotretinoine bağlı ortaya çıkan klinik ve laboratuvar yan etkiler ve tedavi sonuçları değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 150 orta ve şiddetli akne hastası alındı. Hastalar ve aile bireyleri ilaç ve muhtemel yan etkileri konusunda bilgilendirildi. Hastalara 0,5-0,75 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi başlanıp, 120-150 mg/kg kümülatif doza ulaşıldı. Hastalar her ay kontrole çağırılarak klinik ve laboratuvar tetkikler ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın 97'si (%64,6) kadın, 53'ü (%35,4) erkekti. Hastaların yaşları 16-47 yaş arasındaydı. Hastalık süresi 1-20 yıl (ortalama 4,46 yıl) arasında değişmekte olup tedavi 3-9 ay arasında (ortalama 5,82 ay) uygulandı. İki hastada depresyon, bir hastada aşırı derecede miyalji, 2 hastada trigliserit yüksekliği, 3 hastada toksik hepatit gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Hastaların 132'sinde (%88) tedavinin sonunda tama yakın düzelme gözlemlendi. En sık görülen mukokutanöz yan etkiler keilit (%100), kserozis (%56), burun kanaması (%34,8) ve dermatit (%31) iken sistemik olarak en sık miyalji (%45), halsizlik (%40), sinirlilik (%36), gözde kuruma (%28) görüldü. Hastalarda ortaya çıkan tüm yan etkilerin özellikle ilk aylarda ortaya çıktığı, zamanla azaldığı görüldü. Laboratuvar etkilerden en sık hipertrigliseridemi görüldü.

Sonuç: İzotretinoin tedavisi günümüzde kullanılan en etkili akne tedavisi olup pek çok hasta için kesin çözüm sağlamaktadır. Ancak birçok sistemi etkileyebilmesi nedeniyle dikkatle kullanılması gerekmektedir. Çok sayıda yan etkisi bulunmasına rağmen bunlar genellikle kontrol edilebilen, geri dönüşlü etkilerdir. Hastaların bu yan etkiler konusunda aydınlatılması daha dikkatli olmalarını sağlayacak ve toleranslarını arttıracaktır. (*Türkderm 2011; 45: 37-42*)

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, izotretinoin, yan etkiler

Summary

Background and Design: Isotretinoin is commonly used and effective treatment for acne. It has various side effects affecting lots of systems in the body. Nowadays, new cases are being reported regarding these side effects, and the number of studies related with long-term results is insufficient. In this study, the results and side effects of isotretinoin treatment were evaluated.

Material and Method: One hundred and fifty patients with the diagnosis of moderate to severe acne were included in the study. The patients and their relatives were informed about the possible side effects. Isotretinoin treatment at a dose of 0.5-0.75 mg/kg/day was initiated and the cumulative dose of 120-150 mg/kg was achieved. The patients were scheduled for monthly follow-up visits.

Results: Ninety-seven (64.6%) patients were women, 53 (35.4%) were men. All were aged between 16 and 47. The duration of disease varied from 1 to 20 years (mean: 4.46 years) and the treatment was applied for 3-9 months. The therapy was terminated due to depression (2 patients), extreme myalgia (1 patient), high level of triglycerides (2 patients), toxic hepatitis (3 patients).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Serap Karadağ, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye
E-posta: drayserem@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 03.06.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.08.2010

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

Recovery was achieved in 132 patients (88%) at the end of the treatment. The most commonly observed mucocutaneous side effects were cheilitis (100%), xerosis (56%), nose bleeding (34.8%), dermatitis (31%), and xerophthalmia (28%), beside the systemic side effects such as myalgia (45%), weakness (40%), and nervousness (36%). Side effects usually occurred within the early months and then diminished in course of time. The mostly seen laboratory abnormality was hypertriglyceridemia.

Conclusion: Isotretinoin is the most commonly used treatment modality, which provides definitive benefits in many patients with acne. However, it should be used carefully, because it affects various systems. Although the drug has plenty of side effects, they are reversible and can be controlled. To raise awareness of the patients of these side effects will help to increase their tolerance. (*Turkdern 2011; 45: 37-42*)

Key Words: Acne vulgaris, isotretinoin, side effects

Giriş

Oral izotretinoin şiddetli akne tedavisinde 25 yıldan uzun süredir kullanılan etkili akne tedavi ajanı olup akne patogenezinde yer alan tüm etyolojik faktörlere etki etmektedir¹. Belirgin olarak sebace glandlardan sebum üretimini ve sebace bezlerin büyüklüğünü azaltır, foliküler keratinizasyonu normalize eder, mikrokomedon ve komedon gelişimini önler. Ayrıca sebum üretimindeki baskılanma foliküler mikroyüzeyde değişikliğe neden olarak P.acnes sayısında indirek azalmaya yol açmakta ve böylece antiinflamatuvar etki oluşturmaktadır^{1,2}. İzotretinoinin kullanımı giderek daha fazla yaygınlaşmaktadır, ancak yan etkileri konusunda daha önce bildirilmeyen çeşitli olgu bildirimleri sunulmakta ve yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada ilacın etkinliği ve yan etkilerine yönelik kendi sonuçlarımız bildirilmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya polikliniğimize başvuran, değişik akne tedavilerinden yeterli fayda görmemiş, en az bir aydır herhangi bir topikal veya sistemik akne tedavisi almayan, orta ve şiddetli akne vulgaris hastaları alındı.

Hastalarımızdan doğurganlık potansiyeli olan bayan hastalara en az iki doğum kontrol yöntemiyle korunmaları önerildi, tedavi öncesi ve tedavinin her ayında gebelik testi yapıldı. Hastalar yan etkiler ve güneşten korunma konusunda bilinçlendirildi. Depresyon ve benzeri psikiyatrik hastalığı olanlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu veya ciddi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastalara tedaviye başlamadan önce ilaçla ilgili bilgileri içeren ve ilaç firması tarafından hazırlanan kitapçık verildi. Sık görülen yan etkiler konusunda hastalar ve kendilerine eşlik eden aile bireyleri bilgilendirildi. Tedavi süresi boyunca aynı doktor tarafından her ay değerlendirilerek olası yan etkiler sorgulandı ve ortaya çıkan yan etkiler konusunda hastalar aydınlatıldı.

Olgulara, 0,5-0,75 mg/kg/gün izotretinoin başlanarak toplam dozun 120-150 mg/kg olması hedeflendi. İlacın günde 2-3 kez yemeklerle birlikte veya tok olarak alınması önerildi. Hastaların yaşı, ağırlıkları, hastalık süreleri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tedavi öncesi, tedavi esnasında aylık aralıklarla ve tedavi sonunda; hemogloblin, hematokrit, lökosit, trombosit sayısı, serum kreatinin, üre nitrojen, bilirubin, alkalın fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), oldukça düşük dansiteli kolesterol (VLDL), trigliserit tahlilleri yapıldı. Bütün lezyonlarda düzelme olan hastalar "iyileşmiş", semptomlarında azalma olan ve yeni lezyonların çıkmadığı hastalar "kısmi iyileşmiş", olarak değerlendirildi. Cevap alınamayan hastalar ise iyileşmemiş olarak kabul edildi.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Packages for Social Analysis) 15.0 versiyon programı kullanılarak analiz edildi. Yan etkiler mukokutanöz, sistemik ve laboratuvar etkiler olarak gruplara

ayrıldı. Bulgular frekans dağılımı ve yüzde dağılım olarak sunuldu. Tedavi öncesi ve sonrası değerler paired sample T test ile karşılaştırıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi. Yan etkiler Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mukokutanöz yan etkiler (hasta sayısı ve oranları) görülmektedir

Mukokutanöz yan etkiler		
	%	Sayı (n: 150)
Keilit	100	150
Kserozis	56	84
Elde soyulma	1,3	2
Elde dermatit	22	33
Kolda dermatit	9	13
Fasiyal eritem	11,3	17
Melazma	2	3
Sık uçuk çıkarma	2,6	4
Tüülenmede artış	1,3	2
Saç dökülmesi	20	30
Unguis inkarinatus	4	5
Burun kanaması	34,8	47
Kulakta kanama	2,2	3
Vajinal kuruluk	2	3
El ayakta terleme	3,7	5

Tablo 2. Sistemik yan etkiler (hasta sayısı ve oranları) görülmektedir

Sistemik yan etkiler		
	%	Sayı (n:150)
Halsizlik	40	60
Artralji	17,3	26
Miyalji	45	69
Elde uyuşma	0,6	1
Baş ağrısı	6,6	10
Baş dönmesi	0,6	1
Adet düzensizliği	18,6	28
Sinirlilik	36	56
Depresyon	1,4	2
Uykuya meyil	4	6
Psikolojik değişiklik	2,6	4
Kilo kaybı	5,3	8
Kiloda artış	3,3	5
Gözde kuruma	28	42
Konjonktivit	10	15
Gece görmeye bozulma	0,6	1
Gözde bulanıklık	6	9

Bulgular

Çalışmamıza 150 hasta alındı. Bunların 97'si (%64,6) kadın, 53'ü (%35,4) erkekti. Hastaların yaşları 16- 47 (ortalama 21,87) yaş arasındaydı. Hastalık süresi 1-20 yıl (ortalama 4,46 yıl) arasında değişmekte olup tedavi 3-9 ay arasında (ortalama 5,82 ay) uygulandı. İki hastada depresyon (biri 2. ayda 1800 mg, diğeri 3. ayda 2700 mg/ total doz), bir hastada aşırı derecede miyalji (45. gün-1350 mg), 2 hastada trigliserit yüksekliği (1. ayda- 1200 mg), 3 hastada toksik hepatit (1. hasta 1. ayda 900 mg, 2. hasta 1. ayda 1200 mg, 3. hasta 2. ayda 2400 mg/total doz) gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Hastaların 76'sı (%50,6) nodulokistik akne, 74'ü (%49,4) diğeri tedavilere cevap vermeyen orta şiddetli akne veya skatris bırakan daha hafif akne formlarıydı. Hastaların lezyonları 76 hastada (%50,6) sadece yüzde, 27 hastada sadece sırtta ve gövdede (%18) ve 47 hastada (%31,4) yüzde ve vücuttaydı.

Tedavinin ilk 4-8. haftasında bazı hastalarda lezyonlarda hafif alevlenme gözlemlendi. Olguların çoğunda 12. haftaya kadar anlamlı düzelme görüldü. Hastaların 132'sinde (%88) tedavinin sonunda tama yakın düzelme gözlenirken, 12'sinde (%8) lezyon çıkışının tam durmadığı ve yeni lezyonların azalmış olmasına rağmen çıktığı görüldü. Bu hastalarda düşük doz tedaviye 2 ay daha devam edildi. Hastaların 6'sında (%4) tedavi yan etkiler nedeniyle sonlandırıldı. Tedavi sonrası 10 aylık izlemde 12 hastada (%8) tedaviyi kestikten sonra yeni lezyon çıkışı gözlemlendi. Bu hastalara izotretinoin veya adapalene ve/veya antibiyotik içeren topikal tedavi önerildi.

Mukokutanöz Yan Etkiler: En sık rastlanan yan etki hastaların tamamında (%100) görülen keilitti. Kserozis 84 hastada (%56), elde dermatit 33 hastada (%22), kolda dermatit 13 hastada (%9), vajinal kuruluk 3 hastada (%2), palmar soyulma 2 hastada (%1,3), fasiyal eritem 17 hastada (%11,3), melazma 3 hastada (%2), saçlarda dökülme 30 hastada (%20), hipertrikoz 2 hastada (%1,3), palmoplantar hiperhidroz 5 hastada (%3,7) görüldü. Hastaların 47'sinde (%34,8) burun kanaması, 3'ünde (%2) kulakta kanama gelişti. Mukokutanöz yan etkiler sıklıkla hastalığın 1. ayında ortaya çıktı. İlk ay oldukça şiddetli olan yan etkilerin tedavinin sonraki aylarında giderek azaldığı ve 4. ayda bir kısmının kaybolduğu gözlemlendi. Kserozis için topikal

nemlendirici losyonlar, dermatit ve palmar soyulma için topikal nemlendirici ve kortikosteroid krem/pomat başlandı. Fasiyal eritem ve melazma için daha yüksek faktörlü güneşten koruyucuların daha sık kullanılması önerildi. Fasiyal eritem için kısa süreli hafif kortikosteroid krem verildi. Palmoplantar hiperhidroz için topikal aliminyum klorür içeren krem başlandı. Saçlarda dökülme ve hipertrikoz gelişen hastalar bilgilendirildi, herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Tedavi sonlandığında bu yan etkilerin kaybolduğu görüldü.

Tırnak bozukluğu (unguis inkarnatus) 5 hastada (%4) görüldü. Bu hastaların birinde tüm ayak parmak tırnaklarında gelişmişti, ilave olarak topikal mupirosin pomat verildi, kriyoterapi ve gümüş nitratla koterizasyon yapıldı, tedavi sonlanana kadar hastanın şikayeti tam olarak gerilemedi.

Sistemik Yan Etkiler: Hastaların 42'sinde (%28) gözde kuruma, 9'unda (%6) gözde bulanıklık, 15'inde konjonktivit (%10), 1 hastada gece görmede bulanıklık (%0,6) meydana geldi. Gözle ilgili yan etkiler tedavinin 1. ayında meydana geldi (Ortalama 900-1200 mg/ total doz). Bu durumdaki hastalar göz hastalıkları polikliniğine konsulte edildi. Gözde kuruma ve görmede bulanıklık olan hastalara suni gözyaşı damlası, konjonktivit saptananlara topikal antibiyotikli göz pomatı başlandı ve göz bölümü tarafından takibe alındı. Bu hastalar tedavi aldıkları süre boyunca suni gözyaşı damlası kullanmaya devam ettiler. Tedavi sonrasında tüm yan etkiler kayboldu. Hastalarda kalıcı komplikasyon gelişmedi.

Hastaların 26'sında artralji (%17,3), 69'unda (%45) miyalji, 1 hastada elde uyuşma (%0,6), 10 hastada baş ağrısı (%6,6), 1 hastada baş dönmesi (%0,6) meydana geldi. Artralji ve miyalji tedavinin 1. ayında başladı ve giderek arttı. Hastalardan şikayetleri şiddetli olanlar için fizik tedavi konsültasyonu istendi. Çekilen eklem grafileri ve istenilen kas enzimleri, sedimentasyon, C reaktif protein ve hemogram tetkikleri normal geldi. Bu yüzden hastalara steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç tedavisi başlandı. Fazla egzersizden kaçınmaları önerildi. Hastaların tedavi süresince şikayetleri azalmakla beraber devam etti ve semptomlar ilacı kestikten sonra tamamen kayboldu. Bir hastada şiddetli ve jeneralize miyalji gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Hastaların 60'ında halsizlik (%40), 54'ünde (%36) sinirlilik, 6'sında (%4) uykuya meyil ve 4'ünde (%2,6) duygulanım değişiklikleri meydana geldi. Halsizlik ve sinirlilik tedavinin ilk ayında başladı (Ortalama 1000 mg doz). Hastalar bilgilendirildi. Tedavinin ilerleyen aylarında bu şikayetlerde azalma oldu. Uykuya meyil ve duygulanım değişiklikleri görülen hastalar için psikiyatri konsültasyonu istendi. Aktif psikopatoloji saptanmadı. Tedavilerine devam edildi. İki hastada psikiyatri konsültasyonu sonucu depresyon tanısı konularak tedavi sonlandırıldı.

Hastaların 8'inde (%5,3) tüm tedavi süresi içinde 5 kilogramdan fazla kilo kaybı ve 5'inde (%3,3) 5 kilogramdan fazla kilo alımı gelişti. Hastaların 4'ünde (%2,6) herpes labialis infeksiyonunda sık aktivasyon görüldü. Bu hastalara topikal antiviral tedavi başlandı. Yirmisekiz hastada (%18,6) tedavi esnasında başlayan (2. ve 3. aylarda) adet düzensizliği görüldü. Hastalar kadın hastalıkları polikliniğine konsulte edildi. Yapılan tetkiklerinde (hormon profili ve ultrasonografi) patolojiye rastlanmadı, tedavilerinin devamında şikayetleri geriledi. Altı hastanın (%4) menstrual siklusları ise tedavi sonlandırıldıktan sonra düzelme gösterdi.

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Laboratuvar tetkik	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Glukoz	86±8,01	87±10,28	>0,05
AST	20±5,88	22±11,80	>0,05
ALT	15±10,27	18±17,16	>0,05
Kolesterol	158±28,28	172±36,11	<0,000
Trigliserit	94±44,84	138±83,58	<0,000
LDL	88±23,76	99±28,84	<0,000
VLDL	19±9,19	25±14,92	<0,000
HDL	47±12,18	41±11,88	<0,003
Üre	21±5,74	21±5,91	>0,05
Kreatinin	2,1±13,28	2,5±13,78	>0,05
Hemogram	13,7±1,56	13,8±1,44	>0,05

Dört hastada (%2,6) gastrointestinal yan etkiler görüldü. Bunların 1'inde tedavinin 1. ayında anal fissür gelişti, 2 hastada tedavinin 3. ayında rektal kanama, 1 hastada tedavisinin 4. ayında konstipasyon gelişti. Genel cerrahi polikliniğine konsulte edilen anal fissür ve rektal kanama görülen hastalara kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide bu 3 hastada da anal fissüre rastlandı. Topikal tedavi ve konstipasyonu giderecek diyet tedavisi önerildi.

Laboratuvar Sonuçları

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından sonra her ay ve tedavi sonlandırıldıktan sonra biyokimyasal ve hematolojik parametreleri takip edildi.

En önemli biyokimyasal yan etki 28 (%18,6) hastada gözlenen serum trigliserit yüksekliği idi. Hastaların 11'inde 180-200 mg/dl arasında seyrederken (normal <150 mg/dl), 12 hastada 200-300 mg/dl arasında değişmekteydi. Trigliserit yüksekliği tedavinin 1. ayında başladı (Ortalama 900-1200 mg doz). Bu hastalarda doz azaltılarak tedaviye devam edildi ve ilerleyen aylarda trigliserit düzeyinde düşme görüldü. Bu hastaların 1'inde 650'ye, 1'inde 480'e yükselmesi nedeniyle tedavilerinin 1. ayında tedavileri sonlandırılıp dahiliye konsültasyonu sonrası antihiperlipidemik tedaviye başlandı. Sekiz hastada kolesterol, 10 hastada VLDL, 18 hastada LDL düzeylerinde yükselme ve 11 hastada HDL düzeylerinde normalin altı değerlere düşme görüldü. Bu değişikliklerin de sıklıkla 1. ayda başladığı ve doz azaltılmasıyla kısmen düzeldiği gözlemlendi.

Hastalarımızdan 16'sında (%10) hafif transaminaz yüksekliği görüldü de tedavinin ilerleyen dönemlerinde normale döndüğü görüldü. Ancak 3 hastada karaciğer enzimlerinde 3 katından fazla artış görülmesi nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmaları Tablo 3'te görülmektedir.

Tartışma

İzotretinoin (13-cis-retinoic acid) bir vitamin A (retinol) analogu olduğu için ilacın çoğu yan etkisi hipervitaminosis A sendromuyla benzer etkiler gösterir³. İzotretinoinin yarı ömrü 22 saattir, biyoyararlılığı %25 civarındadır, bu yemekle alındığı zaman artar. Günde 2 kez alındığı zaman yan etkileri azalmaktadır³. Hastaların çoğunda tek doz tedavi yeterlidir ve uzun dönemde remisyon görülmez. Son zamanlarda 16 yaşın altında tedavi alanlarda, sinüs drenaj hastalığı, yüksek androjen seviyesiyle birlikte olan adrenal veya over yetmezliği olanlarda ve hemorajik kurutlu lezyonları olanlarda rekürrens oranının daha yüksek olduğu öne sürülmektedir^{4,5}. Hastanın cinsiyeti, tedavi süresi veya aknenin lokalizasyonu ve şiddetiyle rekürrens arasında ilişki olmadığı öne sürülmektedir⁶. Remisyonun devamında en önemli faktörün kümülatif doza ulaşmak olduğu (100 mg/kg'ın üzerinde) düşünülmektedir^{2,7}. Çalışmamızda tüm hastalarda 120 mg/kg kümülatif doza ulaşıldı, ilaç yemekle birlikte ve iki veya üç eşit doza bölünerek verildi.

Mukokutanöz toksisite en sık gözlenen yan etki olup çoğunlukla tolere edilebilen, tedavi edilebilen, doza bağlı bir etkidir^{1,3,8,9}. Keilit en sık gözlenen yan etki olup, tüm tedavi alan hastalarda görülür. Keilitin yokluğu tedavinin başarısızlığı/accutane yetmezliği olarak isimlendirilir³. Yapılan çalışmalarda keilit görülme

oranı %100 olarak bildirilmektedir¹⁰⁻¹². Çalışmamızda tüm hastalarda keilit görüldü. Nemlendirici kremler ve şiddetli olgularda hafif etkili kortikosteroid kremler önerildi.

İzotretinoin tedavisinin diğer bulgusu dermatittir. Boyun ve yüzde fasiyal dermatit yapabileceği gibi ön kolda ve ellerde sıklıkla kış mevsimlerinde daha sık görülen dermatite yol açabilir. Bu dermatit primer irritant dermatit, diskoid egzema, kserotik egzema, numuler dermatit, foliküler egzema veya akut pitriyazis rozea şeklinde görülebilir. Hastaların %50' sinden azında belirgin kserozise yol açar ve pruritus oluşabilir. Bu durum atopisi olan kişilerde daha fazla görülür^{1,13}. Önceki çalışmalarda deri kuruluğu oranı %74,4-85 arasında bildirilmiştir¹⁰⁻¹². Çalışmamızda deri kuruluğu %56,3 oranında görüldü. Avuç içi ve ayak tabanında peeling görülebilir^{1,13}. Hastalarımızda özellikle el ve kolda dermatit tablosu görüldü, iki hastamızda da palmar peeling gelişti.

Hastalarda tedavi esnasında deri frajilitesi oluşur, doku iyileşmesinde gecikme ve keloid formasyonu oluşabilir. Bu yüzden tedavi esnasında dermabrazyondan ve travmadan kaçınılmalıdır. Hastalar epilasyon konusunda uyarılmalıdır. İzotretinoin minör travma bölgelerinde ve akne lezyonlarında granülasyon dokusunu stimüle ederek piyojenik granülom benzeri erupsiyona yol açabilir^{1,3,13}. Hastalarımızda keloid ve piyojenik granülom oluşumuna rastlanmadı.

Bazı hastalarda tırnak değişiklikleri görülebilir. Tırnaklarda incelme, yumuşaklık, kırılabilirlik, paronishi benzeri değişiklikler ve unguis inkarnatus gelişebilir. Bazen çok sayıda tırnak etkilenir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir. Tırnaklardaki iyileşme ise yavaş görülür^{1,3,13}. Yapılan çalışmalarda tırnak bozuklukları düşük orandadır (%4,25)¹². Tırnak bulgusuna 5 hastamızda rastladık. Bir hastamızın tüm ayak tırnaklarında tedavinin 3. ayında unguis inkarnatus başladı, verdiğimiz tedaviye rağmen izotretinoin tedavisi süresince devam etti.

Okuler konjonktivada kuruluk hastaların yaklaşık 3'te birinde görülür. Kseroftalmi, belirgin konjonktivit, keratit, kuru göz sendromuna yol açabilir. Korneal opasite, görme değişiklikleri ve gece körlüğüne neden olabilir^{1,3,9}. Yapılan çalışmalarda göz problemlerine sık rastlandığı görülmektedir (%36-43)^{10,11,14}. Biz de en sık gözde kuruma şeklinde olsa da hastalarımızın yaklaşık yarısında gözle ilgili yakınmalara rastladık. Suni gözyaşı damlaları ile çoğu hastanın semptomlarında gerileme kaydettik. İzotretinoinin en sık nöromuskuler yan etkileri baş ağrısı, halsizlik ve letarjidir. Baş ağrısı persistan olursa psödötümör serebri açısından hasta muayene edilmelidir. Tedavi esnasında nadiren benin intrakranial hipertansiyon veya psödötümör serebri gelişebilir^{1,3}. Baş ağrısı %16 hastada görülür ve genellikle herhangi bir tedavi gerektirmez^{2,13}. Baş ağrısı yapılan çalışmalarda %10,4-12^{10,11,15} oranında görülmüş olup çalışmamızda benzer oranlar bulunmuştur. Hastalarda halsizlik yaygın olup sıklıkla tedavinin başlangıcında görülür ve geçicidir^{3,13}. Halsizlik hastalarımızın %40'ında görülen çok sık bir bulguydu, ilk aylarda daha sık iken ilerleyen aylarda hastalar daha az şikayetçi oldular. Diğer nörolojik semptomlar letarji, baş dönmesi, uykusuzluk, güçsüzlük, bayılma, parestezi, senkop, optik disk ödemi ve psödötümör serebri dir^{1,3,13}.

Miyalji hastaların %15'inde görülür^{10,16}. Sıklıkla egzersiz sonrası artar. Bu etki sık olmayıp genellikle geri dönüşümlüdür. Hastalar aşırı egzersizden kaçınmalıdır ve steroid olmayan antiinflamatuvar kullanımıyla ağrı kontrol edilebilir³. Artralji çok yaygındır, en sık sırt ağrısı bildirilmiştir. Akut artrit geri dönüşlüdür, fakat bazı vakalarda tedaviyi kestikten yıllar sonra da devam ettiği bildirilmiştir¹³. Hastalarımızın yarısında bel ağrısı görüldü, bu ağrı ağrı kesiciye cevap verir nitelikteydi. Beş hastamızda ağrı çok şiddetli olduğu için fizik tedavi konsültasyonu istendi, bu hastalarda herhangi bir radyolojik bozukluk saptanmadı. Analjezik tedavi ve egzersizden kaçınma önerildi. Bir hastamızda çok şiddetli jeneralize miyalji gelişti ve hasta tedaviyi tolere edemediği için tedaviye son verildi. Osteoporoz, osteofit oluşumu gibi iskelet anomalileri nadiren bildirilmiştir ve uzun dönem, yüksek doz izotretinoin kullanımı sonrası olduğu düşünülmektedir. Standart dozda tedavi kullanan akne hastalarında oluşumu beklenmemektedir^{2,17}.

Tedavi esnasında spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar görülebilir. Bunlar bulantı, diyare ve abdominal ağrıdır. İnflamatuvar barsak hastalığında semptomları arttırdığına dair çelişkili sonuçlar vardır^{13,18}. Ayrıca hipertrigliserideminin yol açtığı pankreatit, klinik hepatit, apendisit, özafajit, kolit ve ileite yol açtığı bildirilmiştir. Bu yan etkiler genellikle ilaç kesildiğinde düzelmektedir¹³. Daha önceki çalışmalarda nadiren rektal kanama geliştiği bildirilmiştir¹³. Hastalarımızın çok az bir kısmında gastrointestinal yakınmalar gelişti, bunlar rektal kanama, konstipasyon ve anal fissür gelişimi idi. Bu bulgular semptomatik tedaviyle geriledi.

Renal sistem üzerine etkisi çok nadirdir. Glomerulonefrit, üretrit, proteinüriye yol açtığı bildirilmiştir¹³.

İzotretinoin menstrual siklusu etkileyebilmektedir. Ancak ilacın menstrual siklus üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır¹³. Hastalarımızın %20'sinde adet düzensizliği görüldü. Kadın hastalıkları polikliniğine konsulte ettiğimiz hastalarımızda yapılan tetkiklerde ek bir probleme rastlanmadı ve tedavilerine devam edildi.

Respiratuvar sistem üzerine olan etkileri oldukça nadirdir. Bronkospazm, astmada alevlenme, plevral efüzyon ve respiratuvar enfeksiyona yol açtığı bildirilmiştir. Bu semptomlar tedaviyi kestikten sonra genellikle geri dönmektedir^{1,13}.

İzotretinoin tüm diğer sistemik retinoidler gibi potent teratojendir. Bu defektler karakteristik olup retinoik asid embriyopatisi olarak adlandırılır. Fertilite üzerine uzun dönem etkisi yoktur, tedaviden 1 ay sonra dolaşımda tespit edilemez ve fetal malformasyon riski normale döner. Doğurganlık potansiyeli olan hastalarda kontrasepsiyon tedaviden 1 ay önce önerilir, ilk doz gebelik testi yapıldıktan sonra başlanmalıdır. İki güvenilir yöntemle koruma önerilir².

İzotretinoinin psikiyatrik yan etkileri konusunda bildirilen çok sayıda vaka sunumu ve vaka serisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar görülmektedir. Depresyon, psikoz, suisit riski artmış gibi görünmektedir. Ancak bazı çalışmalarda izotretinoinin hastalarda yaptığı belirgin iyileşme nedeniyle anksiyete ve depresyonu azalttığı da görülmüştür^{3,19}. Hastalarımızda en sık görülen psikolojik değişiklik sinirlilikti. Ayrıca iki hastamıza tedavi esnasında psikiyatri konsültasyonu sonucu depresyon tanısı konarak tedavileri kesildi.

İzotretinoinin en sık ve en önemli laboratuvar yan etkisi lipid metabolizmasına olan etkisidir. Hastaların %25'inde tedavinin ilk ayında geri dönüşümlü hipertrigliseridemi görülür. Buna total kolesterol ve LDL yüksekliği ve HDL konsantrasyonlarında azalma eşlik etmektedir¹. Kolesterol yüksekliğinin özellikle daha önceden hiperlipidemi varlığı ve android obesitede daha sık olduğu görülmüştür. Serum lipid seviyesindeki artışın genç ve sağlıklı hastalarda kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz riskini arttırmadığı düşünülmektedir. Şiddetli hipertrigliseridemi olan vakalarda akut pankreatit görülebilmektedir⁹. Doz azaltılması ve /veya ek antihiperlipidemik ajanlar trigliserit seviyesi 500 mg/dl olduğu zaman önerilmektedir^{3,13}. Eğer buna rağmen düzelmeye olmazsa tedavinin kesilmesi gerekmektedir^{3,13}. Yapılan çalışmalarda kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyi eğer başlangıçta üst limitlerde çıkarsa aylık, diğer durumlarda 2-3 aylık aralıklarla kontrol edilmesinin maliyeti azaltmak açısından uygun olacağı öne sürülmüştür²⁰. Hastalarımızın 28'inde (%18,6) serum trigliserit yüksekliği gözlemlendi. Bu hastalarımız ortalama 18-27 yaş arasında genç hastalardı. Sadece iki hasta 43 ve 45 yaşlarında erişkin aknesi olan bayan hastaydı. İlacın dozu azaltılarak tedaviye devam edildi ve ilerleyen aylarda trigliserit düzeyinde düşme görüldü. İki hastada da aşırı trigliserit yüksekliği nedeniyle tedavi kesilerek antihiperlipidemik tedavi başlandı.

Hastaların %15'inde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif veya orta derecede artış görülebilir¹³. İzotretinoin tedavisi bittikten sonra serum karaciğer fonksiyon testleri ve lipid seviyeleri birkaç ayda normale dönmektedir. Kan testlerinin tedavi öncesi ve her 1-2 ayda tekrarlanması önerilmektedir. Doz azaltılması karaciğer fonksiyon testleri normalden 2-3 kat daha fazla yükseldiği zaman önerilmektedir. Eğer buna rağmen düzelmeye tedavi kesilmesi gerekmektedir^{3,13}. İzotretinoin tedavisi alan, 13 772 akne hastası üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda transaminaz yüksekliğinin genellikle hafif olduğu, orta şiddetli ve şiddetli lipid ve transaminaz yüksekliklerinin genellikle geçici ve geri dönüşümlü olduğu görülmüştür²⁴. Hepatotoksisite ve toksik hepatit nadiren bildirilse de retinoid tedavisi esnasında gelişen bazı olgu bildirileri bulunmaktadır^{13,21,22}. İzotretinoin ile ilgili hepatit gelişebilmektedir ancak bu durum diğer retinoidlerle daha siktir. Bununla birlikte uzun dönem retinoid kullanımıyla kronik karaciğer toksisitesi arasındaki ilişkiyi gösterecek prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır²¹⁻²³. Hastalarımızın 3'ünde toksik hepatit gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Diğer geri dönüşlü ve doz bağımlı değişiklikler lökosit ve nötrofil sayısında azalma, trombositopeni, agranulositoz, sedimantasyon, ürik asit ve homosistein seviyesinde artıştır¹³. Yapılan çalışmalarda hematolojik parametrelerde genellikle bozulma görülmemektedir. Tedavi esnasında rutin olarak hemoglobin, lökosit ve platelet seviyesini takip etmenin klinik şüphe olmadıkça gerekmediği sonucuna varılmıştır²⁴. Hastalarımızda hematolojik parametrelerde bozulma görülmedi. Hastaların %7,5'inde tedavinin ilk haftalarında alevlenme görülebilir. İzotretinoin tedavisi bırakıldıktan sonra sebum ve P. acnes seviyeleri artmasına rağmen uzun dönem remisyon oranı %70-83 oranındadır. Püstüller, papül ve nodüllerden daha çabuk iyileşme eğilimindedir. Yüz, kollar ve bacaklardaki

lezyonlar gövde lezyonlarından daha önce iyileşme gösterirler². Relaps oranı %10-25 oranındadır, sıklıkla hafif şiddette olup topikal tedavi ve/veya oral antibiyotiklere cevap verir. Hastaların yaklaşık %20'sinde tedavinin tekrar verilmesi gerekmektedir. Relaps sıklığını etkileyen faktörlerin; genç yaşta (25 yaşından önce) tedaviye başlamış olma, kadın cinsiyet, düşük doz tedavi almış olma (0,1-0,5 mg/kg), trunkal akne, daha az nodüler lezyonlu akne varlığının olduğu öne sürülmektedir^{2,25}. Tedavimiz sonrasında relaps oranı %8 bulunmuştur ve bu hastaların yaş ortalamalarının 20 civarında olduğu ve genellikle bayan hasta olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak izotretinoin tedavisi günümüzde kullanılan en etkili akne tedavisi olup pek çok hasta için kesin çözüm sağlamaktadır. Ancak birçok sistemi etkileyebilmesi nedeniyle dikkatle kullanılması gerekmektedir. Hastalarımızda ortaya çıkan tüm yan etkilerin özellikle ilk aylarda ortaya çıktığı ve zamanla azaldığı görülmektedir. Hastalarda uzun süredir var olan hastalığın ilacın kullanımı sonucu ortadan kalkması nedeniyle yüksek oranda hasta memnuniyeti sağlanmaktadır. Bu durum hekimler için de memnuniyet verici olmaktadır. Ancak hekimler yan etkiler konusunda bilgi sahibi olmalı, olası tüm yan etkiler konusunda hastalarına yeterince bilgi vermeli ve uygun koruyucu önlemleri almalıdır. Bu durumda hastaların hekime olan güveni artacak ve gelişebilecek yan etkiler nedeniyle ilacı hemen bırakmayarak durumu hekimleriyle paylaşabileceklerdir. Ayrıca hastalar tedavi esnasında daha dikkatli olacaklar ve tedaviye toleransları da artacaktır.

Kaynaklar

- Brelsford M, Beute TC: Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
- Thielitz A, Krauthem A, Gollnick H: Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy* 2006;19:272-9.
- Ellis CN, Krach KJ: Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:150-7.
- Jansen T, Plewig G: Advances and perspectives in acne therapy. *Eur J Med Res* 1997;2:321-34.
- Leyden JJ: Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology* 1997;195:29-33.
- White GM, Chen W, Yao J, Wolde-Tsadiq G: Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998;134:376-8.
- Cooper AJ: Isotretinoin: which dosage?. *Australas J Dermatol* 1997;38:183-4.
- Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş, Alpakut Ş, Ergus B, Aydoğan K: Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin klinik etkisi (18 ay süreli izlem sonuçları). *T Klin Dermatoloji* 1998;8:24-8.
- Scheinfeld N, Bangalore S: Facial edema induced by isotretinoin use: a case and a review of the side effects of isotretinoin. *J Drugs Dermatol* 2006;5:467-8.
- Polat M, Oztaş P, İlhan MN, Allı N: Nodülokistik akneli hastalarda sistemik isotretinoin tedavisine bağlı klinik yan etkiler ve tedavi sonuçları. *T Klin Dermatoloji* 2008;18:72-6.
- Kaymak Y, İlter N: The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs* 2006;18:576-80.
- Çıkım AÇ, Seyhan M: Akne vulgaris tedavisinde izotretinoin etkinliği ve yan etkileri. *Turkderm* 2008;42:51-5.
- Charakida A, Mouser PE, Chu AC: Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:119-29.
- Bozkurt B, Irkeç MT, Atakan N, Orhan M, Geyik PO: Lacrimal function and ocular complications in patients treated with systemic isotretinoin. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:173-6.
- T Erdem, A Karakuzu, Ş Özdemir, N Akdeniz, F Şahan, M Atasoy : Nodüler ve nodülokistik aknede isotretinoin. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:75-8.
- Meigel WN: How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997;195:22-8.
- DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, et al.: Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:709-17.
- Passier JL, Srivastava N, van Puijenbroek EP: Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease. *Neth J Med* 2006;64:52-4.
- Kellett SC, Gawkrödger DJ: A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 2005;15:484-8.
- Ertam İ, Alper S, Unal I: Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214-6.
- Sanchez MR, Ross B, Rotterdam H, Salik J, Brodie R, Freedberg IM: Retinoid hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:853-8.
- van Ditzhuijsen TJ, van Haelst UJ, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PC, Yap SH: Severe hepatotoxic reaction with progression to cirrhosis after use of a novel retinoid (acitretin). *J Hepatol* 1990;11:185-8.
- Fallon MB, Boyer JL: Hepatic toxicity of vitamin A and synthetic retinoids. *J Gastroenterol Hepatol.* 1990;5:334-42.
- Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM: A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-22.
- Layton A: The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1:162-9.