

## SİSTEMİK RETİNOİD KULLANAN HASTALARDA İDRAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### Evaluation Of Urinary Findings In Patients Using Systemic Retinoid

*Emine Nur Rifaioğlu\*, Bilge Bülbül Şen\*, Özlem Ekiz\*, Mehmet Murat Rifaioğlu\*\*, Asena*

*Çiğdem Doğramacı\**

\*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Hatay

\*\*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

#### Özet:

**Giriş:** Sistemik retinoid kullanımının yan etkileri arasında oral, nazal ve konjonktival mukoza kuruluğu iyi bilinmektedir. Nazal mukoza kuruluğuna bağlı burun kanaması sık görülen bir yan etki olmakla birlikte üretral mukoza kuruluğuna bağlı hematüri sadece bir olguda bildirilmiştir. Çalışmamızda sistemik retinoid kullanan hastaların idrar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza son bir yıl içinde kliniğimizde orta ve şiddetli akne tanısı ile oral isotretinoin kullanan ve çeşitli nedenlerle asitretin tedavisi verilen hastaların verileri retrospektif olarak tarandı ve tedavi sırasında tam idrar tetkiki yapılan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, kullandığı retinoik asit tipi, retinoik asit dozları, tam idrar tetkikinin yapıldığı tedavi ayı, diğer mukozal yan etkiler, laboratuvar tetkikleri ve tam idrar tetkiki bulguları kaydedildi.

**Bulgular:** Sistemik retinoid kullanan 19 erkek 34 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $23.2 \pm 10.4$  yıl (10-64) idi. Kontrol grubuna 19 erkek 21 kadın alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $24.6 \pm 5.7$  yıl (15-40) ( $p > 0.05$ ) idi. Toplam 49 hasta isotretinoin, 6 hasta ise asitretin kullanıyordu. Hastaların idrar analizi sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında idrar PH, idrar dansite değerleri, idrarda lökosit ve eritrosit varlığı açısından fark belirlenmedi ( $p > 0.05$ ). İdrarda epitel varlığı retinoik asit kullanan grupta kontrol grubuna oranla yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** İdrarda epitel varlığının sistemik retinoid kullanan grupta yüksek oranda saptanması ürogenital mukoza kuruluğu ile ilişkili olabilir. Bizim hasta grubumuzda altta yatan ürolojik patoloji olmaksızın izole hematüri saptanmadı. Ancak bu konuda daha daha çok hasta ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Hematüri; sistemik retinoid; yan etki; idrar tetkiki bulguları

#### Abstract:

**Introduction:** It is well known that side effects of systemic retinoids especially mucosal dryness of mouth, nose and conjunctiva. The nasal bleeding related nasal dryness is a common side effect of

systemic retinoid. However mucosal dryness of urethra related hematuria reported with only one case. In this study, we aimed to evaluate the urine analyse findings of the patients who use systemic retinoid.

#### Material and Method:

The last year's data of the patients who were using oral isotretinoin for moderate to severe acne and oral acitretin for several dermatological disease were screened retrospectively. Fifty-five patients who were examined for urine-analyse during retinoic acid treatment included to the study. Ages of patients, types of retinoic acid, dosage of retinoic acid, month of the retinoid treatment when urine analyse examined; mucosal side effects, nail ingrown were questioned. The laboratory tests and urine analyse findings, were recorded. Forty age and sex matched asymptomatic patients who were examined for urinalysis were randomly selected for control randomly from hospital information system.

**Results:** The 19 men and 34 women who were using retinoic acids were included to the study. Mean age of patients was  $23.2 \pm 10.4$  years (10-64). The 19 men and 21 women were taken as control group. Mean age of controls was  $24.6 \pm 5.7$  years (15-40) ( $p > 0.05$ ). The 49 patients were using isotretinoin and 6 patients were using acitretin. The results of urinalysis of patients were compared with the control group and the difference was not determined for the urine pH, urine density values and presence of leukocytes and erythrocytes in urine ( $p > 0.05$ ). The presence of red blood cells in the urine associated with urinary tract infection in 4 patients. The presence of epithelial cells in the urine was higher in retinoic acid group compared to the control ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Higher ratios of epithelial cells presence in the urine of retinoic acid using group may be associated with dryness of urogenital mucosa. Isolated hematuria without underlying urological pathology was not detected in our patient group. However, prospective studies of larger series are needed in this regard.

**Key words:** Hematuria; systemic retinoid; side effect; urinary analysis findings

## GİRİŞ

İsotretinoin ve aitrein vitamin A derivativesi dermatolojide sıklıkla kullanılan sistemik retinoidlerdir. Akne başta olmak üzere rozasea, periorifisyal dermatit, seboreik dermatit gibi birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Asitrein ise başta psoriasis olmak üzere mikozis fungoides ve birçok dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır (1). İsotretinoin ve asitrein kullanımının en büyük kısıtlayıcısı başta teratojenite ve mukozal yan etkiler olmak üzere çoğu doza bağımlı ve ilaç kesilince geri dönmektedir. Bu yan etkilerden en iyi bilinenleri oral, nazal ve konjonktival mukoza kuruluşudur (2). Nazal mukoza kuruluşuna bağlı burun kanaması sık görülen bir yan etki olmakla birlikte üretral mukoza kuruluşuna bağlı hematüri ve rektal mukoza kuruluşuna bağlı rektal kanama literatür de sadece birer olgu olarak bildirilmiştir (3,4). Çalışmamızda sistemik retinoid kullanan hastaların idrar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda son 1 yıl içinde kliniğimizde orta ve şiddetli akne tanısı ile oral isotretinoin tedavisi verilen hastalar çeşitli nedenlerle asitrein tedavisi verilen hastaların verileri retrospektif olarak tarandı ve tedavi sırasında tam idrar tetkiki yapılan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, kullandığı retinoik asit tipi, retinoik asit dozları, tam idrar tetkikinin yapıldığı tedavi ayı, mukozal yan etkiler (dudak kuruluşu, göz kuruluşu, burun kanaması) ve tırnak batması şikayeti sorgulandı. Laboratuvar tetkikleri (kolestrol ve trigliserid ve transaminaz enzim düzeyi) ve tam idrar tetkiki bulguları (idrara dansitesi, idrar PH'sı, idrarda eritrosit, lökosit ve epitel varlığı) kaydedildi. Kolestrol düzeyi >200 mg/dl, Trigliserid >150 mg/dl, AST, ALT düzeyleri > 40 U/L olanlar yüksek olarak kabul edildi. Eritrosit varlığı kadın hastalarda mikroskopta 10 büyütmede bir alanda 5 ve üzeri, erkek hastalarda 3 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Lökosit varlığı mikroskopta 10 büyütmede bir alanda 2 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. İdrarda epitel varlığı mikroskopta 10 büyütmede 1 ve üzeri pozitif olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak hastanemiz bilgi sistemi taranarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu tam idrar tetkiki yapılmış 40 asemptomatik hasta randomize olarak seçildi. Bulgular istatistik programı SPSS 16 v ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler Ki Kare ve Mann-Whitney U testleri ile yapıldı.

## BULGULAR

Sistemik retinoid kullanan 19 erkek 34 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $23.2 \pm 10.4$  yıl (10-64) idi. Kontrol grubu olarak 19 erkek 21 kadın alındı. Kontrol grubunu yaş ortalaması ise  $24.6 \pm 5.7$  yıl (15-40) idi ( $p > 0.05$ ). Toplam 49 hasta isotretinoin, 6 hasta ise asitretin kullanıyordu. İsoetretinoin kullanan grupta retinoid doz ortalaması 35.7 mg/gün (20-60 mg/gün) iken asitretin kullanan grupta retinoid doz ortalaması 32.5 mg/gün (20-35 mg/gün) idi. İdrar analizlerinin değerlendirildiği tedavi ayı ortalaması isotretinoin kullanan grupta minimum 1.99 ay (1-7 ay) iken asitretin kullanan grupta 2.83 ay (1-9 ay) idi. Hastaların idrar analizi sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında idrar PH ve idrar dansite değerleri ile idrarda lökosit varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Retinoid kullanan 55 hastanın 4'ünde, kontrol grubunda ise 40 hastanın 2'sinde idrarda eritrosit görüldü. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). İdrarda epitel varlığının yüksekliği retinoid asit kullanan grupta kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Diğer mukozal yan etkilerden sırasıyla dudak kuruluğu, göz kuruluğu, burun kanaması ve tırnak batması oranları sırasıyla %67.3, %23.6, %21 ve %8 olarak belirlendi (Tablo 2). Trigliserid, kolestrol ve transaminaz enzim yüksekliği oranları sırasıyla %34.5, %27.3 ve %0.8 olarak hesaplandı.

**Tablo 1: Retinoid asit kullanan grup ile kontrol grubunun idrar bulguları açısından karşılaştırılması**

	Kontrol	Retinoid asit kullanan	p
İdrarda lökosit (%)	12.5	21.8	0.249
İdrarda eritrosit (%)	5	10.9	0.306
İdrarda Epitel (%)	2.5	20	0.011

**Tablo 2: Asitretin ve İsoetretinoin kullanan hastalarda mukozal yan etki oranlarının karşılaştırılması**

	İsoetretinoin	İsoetretinoin+Asitretin
Dudak Kuruluğu (%)	73.5	67.3
Göz Kuruluğu (%)	26	23.6
Burun Kanaması (%)	24.5	21
Tırnak Batması (%)	16.3	8

## TARTIŞMA

Retinoidler sentetik A vitamini türevleridir. Son 30 yılda retinoidlerin dermatolojide kullanılıyor olması başta psoriasis ve şiddetli akne olmak üzere birçok hastalıkta kullanımı ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Teratojenite, lipid profili üzerine olan olumsuz etkileri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapması gibi yan etkilerinin yanında en sıklıkla mukokutanöz yan etkiler ile karşılaşmaktayız (5). Bu yan etkiler isotretinoin, asitretin ve diğer retinoidlerde ortaktır. Deri yan etkileri sebum üretiminin azalması, stratum korneum kalınlığının azalması sonucu oluşur. Ensık görülen yan etki dudak kuruluğudur. Bunu burun kanaması ve göz kuruluğu, izler. Çeşitli çalışmalarda mukozal yan etki oranları birbirine benzer oranlardadır. Rektal mukoza kuruluğu, konstipasyon, inflamatuvar barsak hastalıklarına yatkınlık çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (6,7). İsoertinoin kullanımına bağlı, rektal kanama ve hematürinin bildirildiği iki olgu sunumu dikkat çekicidir (3,4). Sistemik retinoid kullanan hastalarda genitoüriner sistem mukoza kuruluğu ve buna bağlı hematürinin olması beklenebilir. Ancak literatür de bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise 55 sistemik retinoid kullanan hastanın 4'ünde hematüri mevcuttu, ancak idrarda lökosit pozitifliğine eşlik ediyordu. İdrarda eritrosit varlığı olan 4 hastada da bu durum idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilendirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında retinoid kullanan grupta idrarda eritrosit ve lökosit pozitifliği göreceli olarak yüksek olsa da arada istatistiksel olarak fark yoktu. Bu durum hastaların kullandığı retinoid dozunun düşük olması ile ilişkili olabilir. İdrarda epitel pozitifliği ise retinoid kullanan grupta kontrol grubuna oranla daha yüksek saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu durumun genitoüriner sistem epitelindeki mukozal kuruluğuna bağlı olabileceği düşünüldü.

Sık görülen diğer mukozal yan etkiler açısından olgularımız değerlendirildiğinde dudak kuruluğu %67.3 göz kuruluğu %23.8, burun kanaması ise % 21 oranında belirlendi. Mc Lean ve arkadaşlarının 1mg/kg isotretinoin kullanan 69 ve 300 hastalık 2 grubu değerlendirdikleri çalışmada dudak kuruluğu %95.8, göz kuruluğu %35.3, burun kanaması %18.9 oranında saptanmıştır (1). Readmaker'ın yaptığı 1743 isotretinoin kullanan hastayı retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada ise yan etkiler doza bağlı olarak değerlendirilmiştir. Dozlar 0-0.25 mg/kg/gün çok düşük, 0.26-0.50 mg/kg/gün düşük, 0.51-0.75 mg/kg/gün orta, 0.76-1 mg/kg/gün yüksek doz olarak kaydedilmiş ve mukozal yan etkiler incelendiğinde düşük doz kullanan gruptan yükseğe doğru keilit oranları sırasıyla %47.1, % 47.5, %94.1 ve %96. 4 olarak hesaplanmıştır (8). Olgularımızda dudak kuruluğu oranlarının düşük çıkmasının nedenleri, olgularımızın kullandığı retinoid dozlarının düşük olması, yan etki oranlarının hem isotretinoin hem de asitretin alan hasta grubunda birlikte hesaplanması, değerlendirmeye

alınan tedavi ayının çoğu hastada ilk iki ay olması olabilir. Sadece İsoetretinoin kullanan hastalarda dudak kuruluğu sıklığı %73.5 olarak hesaplandı. Vieira ve arkadaşlarının isotretinoin kullanan 60 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada trigliserid yüksekliği %11, AST yüksekliği % 8.6, ALT yüksekliği %7.3 oranında saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda ise tüm retinoid kullanan hastalarda trigliserid yüksekliği %34.5, AST, ALT yüksekliği ise %1.8 oranında bulundu. Sadece isotretinoin kullanan grupta trigliserid yüksekliği %30.6 AST, ALT yüksekliği %2 olarak hesaplandı. Trigliserid yüksekliğinin fazla çıkmasının bölgemizdeki yeme alışkanlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak idrarda epitel varlığının retinoid kullanan grupta yüksek oranda saptanması ürogenital mukoza kuruluğu ile ilişkili olabilir. Bizim hasta grubumuzda altta yatan ürolojik patoloji olmaksızın izole hematüri saptanmadı. Ancak bu konuda daha çok sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. J Am Acad Dermatol.2001 Nov;45(5):S188-94.
2. Allı N,Öge N. Dermatolojide retinoidler. Türkiye Klinikleri J Med Sci.1989;9(5):363-7
3. Erpolat S, Gorpelioglu C, Sarifakioglu E. Isotretinoin associated anal fissureand rectal bleeding: a rare complication. Int J Dermatol. 2012 Mar;51(3):358-9.
4. Sarifakioglu E, Yilmaz AE, Erpolat S. Terminal hematuria associated with oral isotretinoin treatment in a patient with acne vulgaris. Pediatr Dermatol. 2012Sep;29(5):668-9
5. Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB. Evaluation ofclinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. An Bras Dermatol. 2010 May-Jun;85(3):331-7.
6. Oehlers SH, Flores MV, Hall CJ, Crosier KE, Crosier PS. Retinoic acid suppresses intestinal mucus production and exacerbates experimentalenterocolitis. Dis Model Mech. 2012 Jul;5(4):457-67.
7. Mostow EN. Include discussions and review of systems regarding inflammatory bowel disease in patients starting isotretinoin therapy: comment on "Isotretinointherapy and inflammatory bowel disease". Arch Dermatol. 2011 Jun;147(6):729-30
8. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743patients started on isotretinoin. Australas J Dermatol. 2010 Nov;51(4):248-53.

9. Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol.* 2012 May-Jun;87(3):382-7.