

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Akneli hastalarda sistemik isotretinoin tedavisinin laboratuvar değişkenleri üzerine etkisi ve literatürün gözden geçirilmesi

Effect of systemic isotretinoin treatment on laboratory variables in patients with acne and a review of the literature

Haydar Uçak, Zeynep Meltem Akkurt, Derya Uçmak, Bilal Sula, Mustafa Arıca

ÖZET

Amaç: İso tretinoin (İSO), bir sentetik retinoid olup konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen şiddetli kistik aknenin tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. Bu çalışmada oral İSO tedavisi başlanan akne hastalarında laboratuvar değerlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak akne tanısı konularak İSO tedavisi başlanan 40 hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), kan üre ve kreatinin değerleri ile total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) değerleri hasta dosyaları taranarak elde edildi.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL, HDL, TG ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.01$, $p = 0.001$ sırasıyla).

Sonuç: İSO tedavisi başlanmadan önce hastalara uygulanacak iyi bir diyetin TG bozukluğunu önlemek adına fayda vereceğini düşünüyoruz. Buna ek olarak ailesel hipertrigliseridemi olgularda tedavi sırasında yapılacak sıkı laboratuvar takibin faydalı olacağı kanaatindeyiz. KC ve böbrek fonksiyon testlerinden daha ziyade kan lipid değerlerinin takibinin daha gerekli olduğu ancak takiplerin 2-3 ayda bir olacak şekilde daha az sıklıkla yapılmasının yeterli olabileceği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akne, isotretinoin, laboratuvar değişkenleri

ABSTRACT

Objective: Isotretinoin (ISO) is a synthetic retinoid that is a preferred drug for unresponsive to conventional therapy in the treatment of severe cystic acne. In this study, to evaluate retrospectively laboratory values in patients with acne using oral ISO treatment was aimed.

Methods: 40 patients were enrolled to the study that admitted to the dermatology clinic and clinically diagnosed as acne vulgaris and oral isotretinoin treatment was started. Patient's pre-treatment and 3rd month of the treatment values of liver function tests (AST, ALT), blood urea nitrogen and creatinine levels, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and triglyceride (TG) levels were obtained by screening of files.

Results: Compared to values of patients before and 3rd month of treatment, statistically significant differences was detected for total cholesterol, LDL, HDL, TG and AST values ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.01$, $p = 0.001$ respectively).

Conclusion: We think that starting a good diet before treatment would be useful to prevent TG disorder. In addition, we believe it would be useful to do strict laboratory follow in patients with familial hypertriglyceridemia during treatment. We believe that it is more necessary to follow up the blood lipid values rather than liver and kidney function tests. However, we also think that it would be sufficient to follow up once every 2 or 3 months.

Key words: Acne, isotretinoin, laboratory variables

GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebace üniteyi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Aknenin patogenezinde; artmış sebum salgısı, propionibakterium aknes kolonizasyonu, anormal foliküler keratinizasyon ve enflamasyon gibi faktörlerin olduğu düşünülmektedir [2].

İsotretinoin (İSO), bir sentetik retinoid olup konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen şiddetli kistik aknenin tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. İSO ayrıca rozase, gram negatif follikülit ve hidradanitis suppurativa tedavisinde de kullanılan bir preparattır. İSO tedavisi, etkinliğinin yanı sıra geniş bir yan etki çeşitliliğine de sahiptir. Bu yan etkiler; mukokutanöz alanlar, karaciğer, kas-kemik, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem ve nörolojik sistem gibi çok çeşitli vücut alanlarını kapsamaktadır. Buna karşın çok sayıda yan etki, ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra kaybolmaktadır [3].

İsotretinoin tedavisi, karaciğer enzimleri ve kan lipidleri gibi laboratuvar değerleri üzerine etki edebilmektedir [4]. Ancak, literatürde tedavi takibi sırasında rutin laboratuvar tahlili takibinin gerekliliği konusunda çelişkili yayınlar bulunmaktadır [5,6]. Biz bu çalışmada İSO tedavisinin bazı biyokimyasal parametreler üzerine yaptığı değişiklikleri retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

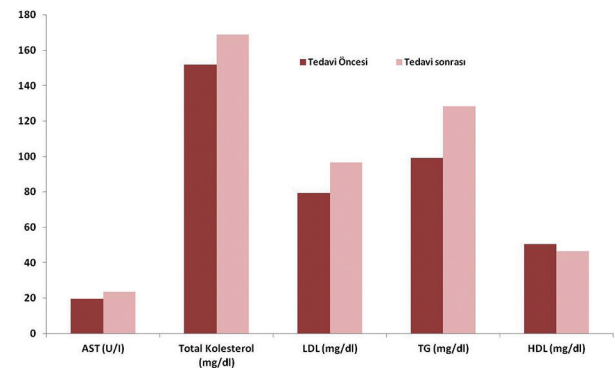
YÖNTEMLER

Kasım 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvuran en az 3 ay süre ile İSO tedavisi kullanan 18 yaş ve üstü 40 akne hastası (23 kadın, 17 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların akne şiddeti, global akne skorlama (GAS) sistemine göre değerlendirildi [7]. Hastalara 0,5-1 mg/kg dozunda İSO tedavisi başlanmıştır. Kümülatif doz ise 120-150 mg/kg olacak şekilde uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), kan üre ve kreatinin değerleri ile total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) değerleri hasta dosyaları taranarak elde edildi. Aktif enfeksiyon, sistemik ilaç kullanımı, sistemik hastalık varlığı (diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık) ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin analizi SPSS 15.0 kullanılarak yapıldı. Normal dağılan veriler eşleştirilmiş t-testi ile, normal dağılmayan veriler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Hastalar doza göre iki farklı grupta ele alındığında, iki grup arasındaki parametrelerin değişim farkı Mann-Whitney U testi ile incelendi. Pearson yöntemiyle korelasyon analizleri yapıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta (23 kadın, 17 erkek) alındı. Hastaların yaş ortalaması 21.53 ± 3.13 idi (18-29 yaş). Hastaların ortalama GAS skoru 30.18 ± 5.29 idi. Hastaların akne şiddeti; 1 hasta hafif, 19 hasta orta, 17 hasta şiddetli, 3 hasta çok şiddetli akne olarak değerlendirildi. Hastalara ortalama 0.55 mg/kg/gün (0.35 - 0.69) dozunda sistemik izotretinoin tedavisi verilmişti. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde total kolesterol, LDL, HDL, TG ve AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.01$, $p=0.001$ sırasıyla). Laboratuvar değerlerindeki değişimler Tablo 1 ve Şekil 1'de izlenmektedir.



Şekil 1. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki AST, kolesterol, TG, LDL ve HDL değerleri

Hastaların kullandığı tedavi dozu ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde AST'de gözlenen artışın doz ile korele olduğu saptandı ($r=0.367$ $p<0.05$ düzeyinde). Diğer parametrelerdeki değişim ise doz ile korele değildi ($p>0.05$). Hastaların kullandıkları doz $<0,50$ mg/kg/gün (12 hasta) ve >0.51 mg/kg/gün (28 hasta) şeklinde kategorize edildiğinde AST ve ALT değerlerinin tedavi

öncesi ve sonrası değişimi iki farklı doz kullanan grupta farklıydı ($p=0.035$ ve $p=0.011$ sırasıyla).

Tablo 1. Akne tedavisi için isotretinoin kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavinin 3. ayı	p
AST (U/l)*	19.48±4.94	23.48±6.85	0.001
ALT (U/l)*	20.43±13.48	19.58±12.24	0.67
Üre (mg/dl)*	23.13±5.55	23.18±6.03	0.83
Kreatinin (mg/dl)*	0.74±0.14	0.75±0.19	0.77
Total kolesterol (mg/dl)*	151.73±26.41	168.95±27.91	<0.001
LDL (mg/dl)*	79.23±23.08	96.76±26.97	<0.001
HDL (mg/dl)*	50.57±12.52	46.57±10.00	0.003
Trigliserid (mg/dl)*	99.23±43.56	128.33±79.24	0.01

*Ortalama ±Standart sapma

TARTIŞMA

İsotretinoin tedavisi daha önce sistemik antibiyotik ve topikal akne tedavilerine cevap vermeyen yoğun enflamasyonun olduğu nodüloistik veya konglobat tip akne tedavisinde önerilmektedir [8]. İSO komedolitik, sebace bezlerin boyutlarında %90'lara varan ölçüde küçülme, sebum üretiminde azalma ve propionobakterium aknes inhibisyonuna sekonder enflamasyonda azalma gibi akne patogenezinde etkili olan 4 faktörün tamamına etki eden tek ilaçtır [3].

Dermatologların pek çoğu İSO tedavisi sırasında tedavi öncesi ve tedavinin devam ettiği süre boyunca serum hepatik enzim ve lipid seviyelerinin ölçümünü rutin bir prosedür olarak kabul etmektedir [9]. Ancak, son 20 yıl içerisinde laboratuvar takibindeki sıklık giderek azalmaktadır. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar İSO tedavisi sırasında laboratuvar takibine gerek olmadığını savunmaktadır [5,10].

İsotretinoin tedavisinin diğer retinoidler gibi serum lipid seviyelerini etkilediği bilinmektedir. Literatürde hipertrigliseridemi insidansı %25-44 arasında değişmektedir [11]. Bizim çalışmamızda da hastalarda tedavi öncesi ve sonrası arasında TG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ar-

tış saptandı. İSO kullanan hastalardaki TG artışının plazmada bulunan lipidlerin uzaklaştırılmasındaki azalmadan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz [12]. Bu durumun Apo E gen ekspresyonundaki artışa bağlı da olabileceği bildirilmiştir [13]. Yapılan çalışmalarda kullanılan İSO dozu ile TG artışı arasında bir korelasyon saptanmamıştır [14]. Buna ek olarak uzun süreli kronik kullanım ve total kümülatif doz ile TG yüksekliği arasında da bir korelasyon bulunamamıştır [15]. Bizim çalışmamızda da TG yüksekliği ile ilaç dozu arasında bir korelasyon saptanmadı. Obez hastalar ve tedaviye başlamadan önce zaten TG seviyesi yüksek olan hastalar tedavi sırasında TG yüksekliği riski ile daha fazla karşılaşmaktadır. Ancak, bu durum tedavi öncesinde TG değerleri normal olan hastaların tedavi süresince TG yükselmesi riski taşımadığı anlamına gelmemektedir [12]. Tedaviye sekonder ortaya çıkan TG yüksekliği genelde tedavinin ilk 2 ayında görülmektedir ve TG seviyeleri nadiren tedavinin daha sonraki aylarında artış gösterir [10]. TG seviyeleri genelde tedavi kesildikten sonra 1 ay içinde normal düzeylerine gelmektedir [14]. Ayrıca, diyet ve düzenli fiziksel aktivitenin TG seviyelerindeki düşüşe olumlu katkısı da unutulmamalıdır [11].

İsotretinoin tedavisi total kolesterol ve LDL seviyelerini de etkileyebilmektedir. Bu durum hastaların yaklaşık %30'ununda görülmektedir [11]. Artan total kolesterol ve TG'nin yanında hastaların %20-25'inde HDL düşüklüğü de görülebilmektedir [16]. Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak tedaviye sekonder olarak anlamlı bir şekilde kolesterol ve LDL seviyelerinde artış, HDL seviyelerinde ise azalma saptandı. Buna karşın, genç ve sağlıklı kişilerde akne tedavisinde kullanılan İSO'nun kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir [15]. Ancak, kan lipid seviyeleri yükselen hastalarda ileride metabolik sendrom riski artabilmektedir [13].

İsotretinoin tedavisinin hastaların yaklaşık %15-20'sinde karaciğer (KC) enzimlerinde yükselmeye neden olabileceği bilinmektedir. Ancak bu durum tedavi kesildikten sonra birkaç hafta içinde düzelmektedir ve genellikle önemsizdir [6, 11, 14]. Ataseven ve ark. [17] 110 hasta ile yaptıkları bir çalışmada AST değerlerinde anlamlı bir artış saptarken ALT değerlerinde anlamlı olmayan minimal yükselmeler saptamıştır. Biz de çalışmamızda Ata-

seven ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi yalnız AST değerlerinde anlamlı bir artış saptadık. Ayrıca, bu artışın tedavi dozu ile korele olduğunu bulduk. Buna karşın Ertam ve ark. [18] 91 hasta ile yaptıkları bir çalışmada İSO tedavisi sonrası KC fonksiyon testlerinde herhangi bir patolojiye rastlamamıştır. İlk 2 ay içerisinde KC enzimlerinde değişiklik olmaz ise daha sonra KC fonksiyon değişikliği çok nadirdir [9]. Tedavi öncesi KC fonksiyon testleri normal ise KC hastalığı oluşma riski düşüktür [11]. İSO tedavisi hepatit ile ilişkili olabilir ancak çalışmalarda İSO ile kronik KC toksisitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır [14]. İSO tedavisi sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde üre ve kreatinin değerlerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır [17,18]. Biz de çalışmamızda böbrek fonksiyonları açısından bir patolojiye rastlamadık. Buna karşın literatürde İSO tedavisi sırasında gelişen bir akut böbrek hasarı olgusu bildirilmiştir [19].

Alcalay ve ark. [5] İSO tedavisi sırasında rutin laboratuvar tetkiklerinin gerekli olmadığını ve literatürdeki İSO tedavisine sekonder olarak ortaya çıkan bazı bozulmuş laboratuvar değerlerinin tedaviyi kesme endikasyonu oluşturmadığını belirtmiştir.

Sonuç olarak,, İSO tedavisi başlanmadan önce hastalara uygulanacak iyi bir diyetin TG bozukluğunu önlemek adına fayda vereceğini düşünmekteyiz. Buna ek olarak ailesel hipertrigliseridemili olgularda tedavi sırasında yapılacak sıkı laboratuvar takibin faydalı olacağı kanaatindeyiz. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinden daha ziyade kan lipid değerlerinin takibinin daha gerekli olduğunu ancak takiplerin 2-3 ayda bir olacak şekilde daha az sıklıkla yapılmasının yeterli olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003;206:7-10.
- Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. *J Clin Pract* 2006;60:64-72.
- Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
- Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol* 2012;87:382-387.
- Alcalay J, Landau M, Zucker A. Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests? *J Dermatol Treat* 2001;12:9-12.
- Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 1993;129:704-707.
- Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416-418.
- Cooper AJ. Treatment of acne with isotretinoin: recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol* 2003;44:97-105.
- Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204:232-235.
- Tallab T, Joharji H, Jazei M, Bahamdan K, Ibrahim K, Karakashan. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West Afr J Med* 2004;23:273-275.
- Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-1022.
- De Marchi MA, Maranhao RC, Brandizzi LI, Souza DR. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res* 2006;297:403-408.
- Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis-retinoic acid therapy for acne: A pharmacogenetic study. *Ann Intern Med* 2002;136:582-589.
- Mc Lane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S188-194.
- Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadari IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol* 1997;36:859-862.
- Bickers DR, Saurat J. Isotretinoin: A state of the art conference. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:125-128.
- Ataseven A, Öztürk P, Dilek N. Akne vulgaris tedavisi için isotretinoin alan hastalarda laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2013;7:130-132.
- Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatol Treat* 2006;17:214-216.
- Armaly Z, Haj S, Bowirrat A, et al. Acute kidney injury following isotretinoin treatment. *Am J Case Rep* 2013;14:554-556.