

Sistemik isotretinoin tedavisi alan orta ve şiddetli form akne vulgarisli hastalarda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Assessment of haematological parameters in moderate to severe form acne vulgaris patients treated with systemic isotretinoin

Yavuz Yeşilova¹, Enver Turan¹, Emin Şavik², Hatice Sezen²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Enver Turan, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 63200, Şanlıurfa, Tel: (505) 3323929, E-mail: enverturan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.01.2014

Kabul tarihi / Accepted: 28.01.2014

Özet

Amaç: İso tretinoin (ISO) orta ve şiddetli form akne vulgaris tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir oral aktif retinoik asit derivativesidir. Bu çalışmada oral ISO tedavisi başlanan orta ve şiddetli form akne vulgarisli hastalarda hematolojik parametrelerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik olarak akne vulgaris tanısı konularak oral isotretinoin tedavisi başlanan 50 hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlangıcından üç ay sonrasındaki hematolojik parametreleri [hemoglobün (Hgb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt), ortalama platelet hacmi (MPV) ve lökosit (WBC)] retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası trombosit değerlerinin tedavi öncesine oranla yükseldiği, buna karşılık ortalama platelet hacminin düştüğü görüldü ($p < 0.001$). Hastaların WBC, Hct, Hgb, MCV değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: ISO tedavisi alan hastalarda ortalama platelet hacmi düşerken, platelet sayısı artmaktadır. Bu değişiklik fizyolojik sınırlar içinde olmakla birlikte ISO tedavisi alan hastalar bu açıdan periyodik olarak takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akne vulgaris, isotretinoin, trombosit sayısı, ortalama platelet hacmi

Abstract

Background: Isotretinoin (ISO) is a new orally active retinoic acid derivative commonly used for the treatment of moderate and severe forms of acne vulgaris. In this study, treatment was started orally ISO in patients with moderate and severe forms of acne vulgaris aimed to evaluate hematological parameters retrospectively.

Methods: 50 patients were enrolled who admitted to the dermatology clinic and clinically diagnosed with acne vulgaris and oral isotretinoin treatment was started. Hematological parameters before treatment and three months after onset of treatment of the patients [hemoglobün (Hgb), hematocrit (Hct), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV) and leukocyte (WBC)] were analyzed retrospectively.

Results: Compared to values of patients before and after treatment, after treatment platelet values has risen compared to pre-treatment, in turn, showed a decrease of mean platelet volume ($p < 0.001$). In patients WBC, Hct, Hgb, MCV values no significant change was observed ($p > 0.05$).

Conclusion: ISO-treated patients mean platelet volume decreases, while the platelet count is increasing. Although these changes within the physiological limits that ISO-treated patients should be monitored periodically by these terms.

Keywords: Acne vulgaris, isotretinoin, platelet count, mean platelet volume

Giriş

Akne vulgaris sıklıkla adolesan dönemde görülen, pilosebace üniteyi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak komedon, eritemli papül ve püstüller, daha nadir olarak da nodül ve psödokistler ile karakterizedir (1). Konvansiyonel tedavi ajanları hafif ve orta şiddette akne vulgariste etkili olmakla birlikte şiddetli vakalarda etkisiz kalabilmektedir (2).

Günümüzde klasik tedavilere yanıtızsız akne vulgaris tedavisinde oral isotretinoin (ISO) giderek artan bir sıklıkla kullanılmaktadır (3). Yakın zamanda yapılan çalışmalar sadece şiddetli ve sikatris gelişime potansiyeli olan akne hastalarında değil hafif şiddetteki akne vulgaris formlarında da farklı pozolojiler ile oral isotretinoin kullanılmasının etkili olduğunu göstermiştir (4,5). ISO ile tedaviye sıklıkla 0.5 mg/kg/gün doz ile başlamakta, elde edilen yanıtı yada yan etkilere göre doz ayarlamasına gidilmektedir (6).

ISO'nun kullanıldığı günden bu yana pek çok organ sistemini etkilediği gösterilmiştir. Mukokutanöz etkilerinin yanı sıra laboratuvar parametreleri üzerinde de çeşitli bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir (7). ISO'nun trombositopeni, agranülositoz ve lökopeniye yol açtığını bildiren çeşitli olgu raporları mevcuttur (8). Ancak ISO'nun hematolojik parametreler üzerine etkisi ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada ISO'nun hematolojik parametreler üzerine yaptığı değişiklikler retrospektif olarak değerlendirildi.

Materyal ve Metot

Ocak 2013-Kasım 2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, Doshi ve arkadaşlarına ait Global Acne Grading System'e göre (12), orta ve şiddetli akne vulgarisi olan ve oral ISO başlanan 50 akne vulgarisli hasta çalışmaya dahil edildi (34

erkek, 16 bayan, yaş: $21.69 \pm 5,124$ yıl). Hastalara 0.5–1 mg/kg dozunda ISO tedavisi başlandı. Hastalar tedaviyi günlük olarak aldı ve en az dört ay süre ile kullandılar.

Hastalar tedavi başlangıcında ve tedaviden üç ay sonraki kontrolde hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt), ortalama platelet hacmi (MPV) ve lökosit (WBC) değerleri açısından değerlendirildi. Hemogram parametreleri automated COULTER LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter, Inc., Miami, FL, USA) cihazı ile çalışıldı.

Hematolojik parametreleri etkileyen bir hastalığa sahip bulunan ya da bu parametreleri etkileyen ilaç kullanım öyküsü olan olgular (nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç, antikoagülan, immün supressif, oral kontraseptif vb.) anemi, malignensi, sigara ve alkol kullananlar ile 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Başlangıç değerleri ile üç ay sonraki değerlerin karşılaştırmasında parametrik olarak tek örneklem testi (sample t-test) kullanıldı. İstatistiksel olarak 0.05'ten düşük olan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya 34 erkek (%68), 16 kadın (%32) olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 23.24 ± 6.18 (minimum 18, maksimum 37) idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kaydedilen Laboratuvar değerleri Tablo 1' de belirtilmiştir.

Tedavi öncesi trombosit sayısı $269,45 \pm 69,542/\mu\text{l}$ iken, tedavi sonrası trombosit sayısı $281,22 \pm 63,361/\mu\text{l}$ idi. MPV ise tedavi öncesi $9,433 \pm 0,7614$ (fl) iken tedavi sonrası $8,251 \pm 0,7856$ (fl) idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası trombosit değerlerinin tedavi öncesine oranla yükseldiği, buna karşılık ortalama platelet hacminin düştüğü görüldü ($p < 0.005$). Hastaların WBC, Hct, Hgb, MCV değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı

($p>0.05$).

Tartışma

Akne vulgaris toplumda oldukça sık görülmekte ve şiddetli seyrettiğinde sikatris bırakma potansiyeli nedeniyle ciddi kozmetik ve psikososyal sorunlara yol açmaktadır (9). ISO çeyrek asırdan beri orta ve şiddetli akne vulgaris başta olmak üzere pek çok dermatolojik hastalığın tedavisinde (psoriasis, keratinization disorders, keratotic genodermatosis, and severe acne) başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (10). Akne vulgariste tüm basamlara etkilidir ve sikatris bırakma riski yüksek olan olgularda ilk seçenektir (11). Ancak yüksek etkinliği ile birlikte klasik tedavilere göre fazla olan yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (12).

Nodulokistik akne vulgaris ile konvansiyonel tedavilere dirençli akne vulgaris oral ISO kullanımının konvansiyonel endikasyonudur. Bununla birlikte sikatris bırakma riski olan daha hafif olgularda da kullanımı önerilmektedir. Kullanım dozunun belirlenmesinde hastanın kilosu baz alınmakta ve 0.5 ile 1.0 mg/kg dozunda önerilmektedir. Kümülatif doz 100-150 mg/kg arasındadır. Kaynak eklenmelidir.

ISO'nun mukokutanöz ve sistemik olmak üzere iki türlü yan etkisi mevcuttur. Oral yoldan alınan ISO'nun laboratuvar parametrelerini etkilediği literatürde azımsanmayacak oranda çalışma ve olgu sunumuyla gösterilmiştir. Hematolojik parametreleri etkileyerek özellikle trombositopeni, trombositoz, agranülositoz ve lökopeniye yol açtığını bildirilmiştir (8,13).

Bizim çalışmamızda oral yoldan alınan ISO'nun akne vulgarisli hastalarda trombosit sayısında artışa neden olduğu, ortalama platelet hacminde (MPV) ise düşmeye neden olduğu görüldü. Literatür verileri gözden geçirildiğinde ISO'nun trombosit sayı ve hacmi üzerinde oldukça farklı ve çelişkili etilere neden olduğu

görülmektedir. Karadag ve ark. 70 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada hematolojik parametrelerden sadece trombosit sayısının orta derecede (modest) arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ISO kullanımına bağlı diğer hematolojik parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (hemoglobin, hematocrit, MPV, white blood count) (14).

Schmutz ve ark ise daha düşük dozlarda isotretinoin ile trombosit sayısında artma bildirmişlerdir (15). Jansen ve ark. düşük doz ISOT kullanımına bağlı gelişen trombositozda rol alan patomekanizmanın net olmamakla birlikte IL-6 aracılığı ile kemik iliğinden trombosit üretiminin stimüle edilmiş olabileceğini bildirmiştir (16). Diğer yandan Bruno NP ve ark. 94 hasta ile yaptıkları çalışmada ISO kullanan hastalarda herhangi bir laboratuvar değişikliği tespit etmediklerini bildirmişlerdir (17).

Literatürde sistemik ISO kullanımına bağlı trombositopeni gelişen olgular ise daha çok olgu sunumu raporlarından oluşmaktadır (18,22). Bu olgu sunumlarında öne sürülen nedenler (a) immün aracılı yanıt, (b) immün aracılı olmayan yanıt ve (c) kemik iliği baskılanması olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır (21). Bizim çalışmamızda tromboist sayısındaki değişikliklerle birlikte ortalama platelet hacmindeki değişiklik kemik iliği ile ilgili varsayımı desteklemektedir.

Ataseven ve arkadaşları ISO kullanan 110 akne vulgarisli hasta ile yaptıkları çalışmada hem trombosit sayısında hem de ortalama platelet hacminde anlamlı düşüş saptamışlardır. Yazarlar bunun kemik iliği baskılanması ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (23).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ISO kullanan akne vulgarisli hastalarda 3. ayın sonunda başlangıç değerine göre tromboist sayısında artış, ortalama platelet hacminde ise düşüş tespit edilmiştir. Bu durum Ataseven ve ark. belirttiği gibi kemik iliği etkileşimi ile ilgili olabilir. Ancak literatür

verilerinden elde edilen çelişkili sonuçlar, dahası herhangi bir değişikliğin elde edilemediği çalışmalar ISO'nun hematolojik parametreler üzerindeki etkileşiminin daha akırmaşık olduğunu

göstermektedir. Bu etkileşimin daha net olarak ortaya konabilmesi için moleküler düzeyde çalışmalar ihtiyaç vardır.

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

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Trombosit (c/μl)	269,45±69,542	281,22±63,361	,003
MPV (fl)	9,433±,7614	8,251±,7856	,001
Hemoglobin (g/dL)	13,743±1,6857	13,731±1,8742	,893
MCV	84,502±6,2081	85,102±6,4911	,367
Hematokrit (%)	41,096±3,3453	40,57±3,682	,071
Lökosit (C/mL)	8,110±1,7363	7,906±1,4621	,081

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

1) Well D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. Nurse Pract. 2013 10;38(10):22-31.
 2) Bettoli V, Borghi A, Zauli S, Toni G, Ricci M, Giari S, et al. Maintenance therapy for acne vulgaris: efficacy of a 12-month treatment with adapalene-benzoyl peroxide after oral isotretinoin and a review of the literature. Dermatology. 2013;227(2):97-102. 3) Berk DR. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study: comment. Br J Dermatol. 2011;165(1):205. 4) Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. Br J Dermatol. 2011;164(6):1369-75. 5) Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(10):1256-60. 6) Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. Int J Dermatol. 2013;52(10):1265-7. 7) Vieira AS, Bejjamini V, Melchioris AC. The effect of

isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. An Bras Dermatol. 2012;87(3):382-7. 8) Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. Expert opinion on drug safety. 2004;3(2):119-29. 9) Hensen G, Schiller M, Luger TA, Hensen P. [Psychosocial issues in outpatient care of acne vulgaris]. Gesundheitswesen. 2009;71(7):405-13.10) Akyol M, Ozcelik S. Non-acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. Am J Clin Dermatol. 2005;6(3):175-84.11) McIntee TJ, Bruckner AL. Challenges in optimizing isotretinoin use for acne vulgaris. JAMA dermatology. 2013;149(12):1398. 12) Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. Dermatol Nurs. 2006;18(6):576-80.13) Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? J Dermatolog Treat. 2006;17(4):214-6. 14) Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. J Dermatolog Treat. 2013;24(2):139-40. 15) Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. [Thrombocytosis induced by low-dose isotretinoin (Roaccutane(R))]. Ann Dermatol Venereol. 2002;129(3):35516) Jansen T, Altmeyer P. Thrombocytosis induced by low-dose

isotretinoin. Int J Dermatol. 2000 Dec;39(12):956-7.17) Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. Cutis. 1984;33(5):484-6.18) Johnson TM, Rapini RP. Isotretinoin-induced thrombocytopenia. J Am Acad Dermatol. 1987;17(5 Pt 1):838-9.19) Coto-Segura P, Galache C, Santos-Juanes J, Mallo-Garcia S, Curto-Iglesias JR. [Transient thrombocytopenia probably induced by isotretinoin]. Actas Dermosifiliogr. 2008;99(9):743-4. 20) Hesdorffer CS, Weltman MD, Raftopoulos H, Mendelow B, Bezwoda WR. Thrombocytopenia caused by isotretinoin. S Afr Med J. 1986;70(11):705-6. 21) Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. The Annals of pharmacotherapy. 2003;37(11):1622-4.22) Arousseau MH, Levacher S, Beneton C, Blaise M, Pourriat JL. [Transient dysfibrinogenemia and thrombocytopenia associated with recurrent acute pancreatitis in the course of isotretinoin therapy]. Rev Med Interne. 1995;16(8):622-5.23) Ataseven A, Bilgin A. Effects of Isotretinoin on The Platelet Counts and The Mean Platelet Volume in Patients with Acne Vulgaris. The scientific world journal. 2013;21(1):11-4.