



Arzu Ataseven,  
\*Perihan Öztürk,  
\*\*Nursel Dilek

# Akne Vulgaris Tedavisi İçin İsotretinoin Alan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Laboratory Parameters in Patients  
Receiving Isotretinoin  
For Treatment of Acne Vulgaris

## Özet

**Amaç:** Oral isotretinoin (13-cis retinoik asit), akne vulgaris tedavisinde en etkili ilaçtır. Biz bu çalışmada akne vulgarisli hastalarda oral isotretinoin tedavisinden sonra lipid profili, karaciğer enzimleri, üre-kreatinin gibi parametrelerin ne şekilde etkilendiğini retrospektif olarak araştırdık.

**Yöntemler:** Çalışmaya Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği' ne başvuran, klinik olarak akne tanısı konulmuş ve isotretinoin tedavisi almış toplam 110 hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrasındaki total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre ve kreatinin değerleri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastalarda tedavi öncesi ile tedavi sonrasını kıyasladığımızda total kolesterol, trigliserid ve AST değerleri anlamlı olarak yükselmişti ( $p<0.001$ ). LDL kolesterol seviyesi anlamlı yüksekti ( $p<0.05$ ). Ancak üre, kreatinin, HDL kolesterol, ALT seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Özellikle şiddetli form aknede etkili bir tedavi ajanı olan isotretinoinle tedavi sırasında hastaların serum lipidlerinin iyi takip edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Akne, isotretinoin, kolesterol

## Abstract

**Objective:** Oral isotretinoin (13-cis retinoic acid) is the most effective medication in the treatment of acne vulgaris. The present study investigates the changes in the parameters such as lipid profile, liver enzymes, urea and creatinine, following the oral retinoic acid treatment in patients with acne vulgaris.

**Methods:** The study group consisted of 110 patients who presented to the dermatology clinic of Konya Research and Training Hospital; they were clinically diagnosed with acne and received isotretinoin treatment. The levels of total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea and creatinine were evaluated retrospectively prior to and three months after the treatment.

**Results:** When the levels prior to and following the treatment were compared, total cholesterol, triglyceride and AST were significantly increased ( $p<0.001$ ). LDL cholesterol was also significantly increased ( $p<0.05$ ). However, no significant differences were noted in the levels of creatinine, HDL cholesterol and ALT ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The levels of serum lipids should be closely monitored during isotretinoin treatment, which is an effective agent particularly in the severe form of acne.

**Key words:** Acne, isotretinoin, cholesterol

Konya Eğitim Araştırma  
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
Konya, Türkiye

\*Sütçü İmam Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Dermatoloji  
Anabilim Dalı,  
Kahramanmaraş, Türkiye

\*\*Rize Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı,  
Rize, Türkiye

## Yazışma Adresi/ Correspondence:

Arzu Ataseven  
Konya Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, Konya, Türkiye  
Tel.: +90 332 322 96 43  
E-posta: arzuataseven@hotmail.com  
Geliş Tarihi/Submitted: 08.02.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 07.01.2013

## Giriş

Akne pilosebace üniti tutan, kendi kendini sınırlayan, en sık adolesanları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Komedon, folliküler duktusun sebum ve keratinle blokajından oluşan primer akne lezyonudur (2).

İsoetretinoin orta ve şiddetli form aknede kullanılan bir aktif retinoik asit derivativesidir. Bu retinoid sebace gland hacminin azaltılmasında en etkili tedavidir, bazal sebace hücrelerin proliferasyonunu azaltır, sebum üretimini süprese eder ve sebace hücrelerin farklılaşmasını inhibe eder (3). İsoetretinoin sebum üretimini baskılayan ve aknenin oluşmasında rol oynayan patojenik faktörlerin hepsi üzerine etkili olan bir ajandır (4). Muhtemelen spesifik retinoid reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonuyla sebace glandlar üzerine etki eder (5). Oral isoetretinoinle tedavi olan hastalarda trigliserid seviyelerindeki artış plazmadan bu lipidlerin uzaklaştırılma hızında bir azalma ile ilişkili olabilir (4). Bazı vakalarda bu durum geçici olabilir muhtemelen bu durum organizmanın hepatik adaptasyonuna bağlı olabilir (6). İsoetretinoinin lipid metabolizmasında yaptığı değişiklikler doz bağımlı olabilir ve bu da tedavi süresini uzatabilir (7). Ayrıca propionibacterium acne populusyonunu azaltarak indirek yoldan antiinflamatuvar etki de gösterir (3).

İsoetretinoin başta karaciğer enzim değişiklikleri ve lipid değişiklikleri olmak üzere birçok Laboratuvar bozukluğuna yol açabilmektedir (2). Bu nedenle birçok hekim tedavinin başında ve tedavi sırasında bu Laboratuvar takiplerini rutin olarak yapmaktadır (1). Biz de akne vulgaris nedeniyle isoetretinoin tedavisi almış ve rutin takiplerini yapmış olduğumuz hastalarımızın Laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerini retrospektif olarak araştırdık.

Biz bu çalışmada akne vulgarisli hastalarda lipid profili, karaciğer enzimleri, üre-kreatinin gibi parametrelerin ne şekilde etkilendiğini retrospektif olarak araştırdık, isoetretinoin tedavisi öncesi ve sonrasıyla kıyasladık.

## Yöntemler

Çalışmaya polikliniğimize başvuran, klinik olarak akne tanısı konulmuş ve isoetretinoin tedavisi almış toplam 110 hasta alındı. Akne vulgaris tanısıyla isoetretinoin tedavisi almış ve tedaviyi en az üç aya tamamlamış hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonrasındaki total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ALT, AST, üre ve kreatinin değerleri dosyalarından kaydedildi. Hastalar 0.5-1 mg/kg/gün dozunda isoetretinoin tedavisi almışlardı. Aktif enfeksiyon, immünsüpresif ilaç kullanımı, sistemik hastalığı olanlar ve 16 yaş altındaki hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı. İstatistiksel analiz SPSS Windows 17.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında student t testi ve non parametrik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Parametrik testlerin korelasyonunda Pearson Correlation analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak 0.05'ten düşük olan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 64 kadın (%58.2), 46 erkek (%41.8) toplam 110 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $20.88 \pm 5.28$  (minimum 16, maksimum 39 yaş) idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kaydedilen Laboratuvar değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hastalarda tedavi öncesi ile tedavi sonrasını kıyasladığımızda total kolesterol, trigliserid ve AST değerleri anlamlı olarak yükselmişti ( $p < 0.001$ ). LDL kolesterol seviyesi anlamlı yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ancak üre, kreatinin, HDL kolesterol ve ALT seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadı ( $p > 0.05$ ). Hastalarda erkek ve bayan olarak cinsiyet açısından farklılık araştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık ( $p > 0.05$ ).

## Tartışma

Akne vulgaris toplumda görülme sıklığının yüksek oluşu ve özellikle şiddetli seyrettiğinde yol açabildiği ciddi kozmetik ve sosyopsikolojik sorunlar nedeniyle dermatolojik hastalıklar arasında ayrı bir öneme sahiptir. İsoetretinoin (13-cis retinoik asit), akne patogenezinin sorumlu tüm faktörlere etkili tek ilaçtır. İsoetretinoinle özellikle inflamatuvar lezyonların %90'ından fazlasında iyileşme sağlanır (8).

Oldukça etkili bir ilaç olmasına karşın isoetretinoin birçok mukokutanöz ve sistemik yan etkilere (laboratuvar parametrelerinde bozulma) sahiptir. Literatürde isoetretinoin tedavisi sonrasında en sık gözlenen Laboratuvar değişiklikleri lipid profili üzerinedir (9,10). Bizim çalışmamızda da lipid profilinden özellikle total kolesterol ve trigliserid seviyeleri en çok etkilenen değerlerdi. LDL kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede artış gözlemlerken, HDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal değişiklikler tespit ettik. Çalışmamızda karaciğer enzimlerinden AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal değişiklikler gösterdi. Üre ve kreatinin değerlerinde değişiklik yoktu.

Karaciğer enzim yükseklikleri genellikle klinikle ilişkisizdir (11). İsoetretinoin transaminaz seviyelerini karaciğerde inflamatuvar değişiklikler yaparak değiştirir. Bu etki ilaç kesildikten 2-4 hafta

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

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Total Kolesterol (mg/dl)	153.36 $\pm$ 28.71	166.24 $\pm$ 35.34	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	84.97 $\pm$ 35.78	103.0 $\pm$ 57.7	<0.001
LDL Kolesterol (mg/dl)	98.58 $\pm$ 29.81	104.34 $\pm$ 39.9	<0.05
HDL Kolesterol (mg/dl)	50.0 $\pm$ 9.2	49.26 $\pm$ 22.05	>0.05
AST (U/l)	19.67 $\pm$ 5.68	21.82 $\pm$ 5.62	<0.001
ALT (U/l)	16.10 $\pm$ 8.41	16.64 $\pm$ 9.68	>0.05
Üre (mg/dl)	23.06 $\pm$ 9.15	22.85 $\pm$ 6.90	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.74 $\pm$ 0.11	0.71 $\pm$ 0.89	>0.05

sonra ortadan kalkar ve hepatotoksisite genellikle gelişmez (3). Karaciğer enzim yüksekliği ve lipid değişiklikleri iyi takip edilmeli ve hastalarda gelişebilecek olası kardiyovasküler, (1), metabolik ve karaciğer hastalıkları açısından uyanık olunmalı. Hastalara yağdan fakir bir diyet, alkol tüketiminin sınırlandırılması gibi önerilerde bulunulmalıdır (12).

Yaptığımız literatür taramalarında çelişkili sonuçlar mevcuttu. Vieira AS ve ark. çalışmalarında hastaların %11' inde trigliserid, %8.6'sında AST, %7.3' ünde ALT yüksekliği saptamışlardır (2). Schmitt JV ve ark. özellikle kolesterol ve trigliserid seviyelerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (13). Alcalay ve ark. çalışmalarında karaciğer enzimlerinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde bir yükseklik gözlemediklerini belirtmişlerdir (14). Altman RS ve ark. yaptıkları çalışmada sadece bir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek 400mg%üzerinde trigliserid yüksekliği olmuş, diğer hastalarda çok düşük düzeyde karaciğer enzim yüksekliği ve lipid profili değişiklikleri olmuştur (11). Tallab ve ark. AST seviyelerinde %6, ALT'de %2.5, kolesterolde %14, trigliseridde %5 yükseklik bulmuşlardır (15). Barth JH ve ark. hem kolesterol hem trigliserid seviyelerinde istatistiksel anlamlı yükselmeler tespit ederken; karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik tespit etmemişlerdir (15). Brito Mde F ve ark. kolesterol, trigliserid ve transaminaz seviyelerinde anlamlı değişiklikler gözlemediklerini ve isotretinoinin akne tedavisi için güvenli etkin bir ilaç olduğunu belirtmişlerdir (1).

Zane LT ve ark. 'nın çalışmalarında akne tedavisi için isotretinoin alan hastalarda normal bazal değerler üzerinde yükseklik en çok trigliserid seviyelerinde olmuş. TG de %44, kolesterolde %31, transaminazlarda %11 oranlarında yükselmeler tespit etmişlerdir. Ancak bu yüksekliklerin genellikle geçici ve geriye dönüşümlü olduğunu belirtmişlerdir (9).

## Sonuç

Özellikle şiddetli form aknede etkili bir tedavi ajanı olan isotretinoinle tedavi sırasında hastaların serum lipidlerinin iyi takip edilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC et al. Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2010;85:331-7.
2. Vieira AS, Bejjamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol* 2012;87:382-7.
3. De Marchi MA, Maranhao RC, Brandizzi LI et al. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res* 2006;297:403-8.
4. İzol B, Başkan EB, Başar Z, Tunali Ş, Sarıcaoğlu H. Orta şiddette akne vulgaris tedavisinde aralıklı düşük doz isotretinoin tedavisi. *Turk J Dermatol* 2012;6:7-12.
5. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z et al. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006;126:2178-89.
6. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:119-29.
7. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:490-6.
8. Polat M, Öztaş P, İlhan MN ve ark. Nodüloistik akneli hastalarda sistemik isotretinoin tedavisine bağlı klinik yan etkiler ve tedavi sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18:72-6.
9. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-22.
10. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214-6.
11. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002;204:232-5.
12. Brelford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.
13. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2011;86:807-10.
14. 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 Dermatolog Treat* 2001;12:9-12.
15. Tallab T, Joharji H, Jazei M et al. Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment? *West Afr J Med* 2004;23:273-5.
16. Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J et al. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 1993;129:704-7.