

DOI: 10.4274/atfm.07108

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):141-144

Sistemik İsoetretinoin Kullanan Akne Hastalarında Karaciğer Enzimleri, Hemogram ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Liver Enzymes, Hemogram and Lipid Parameters in Acne Patients Using Systemic Isotretinoin

© Gül Aslıhan Çakır Akay¹, © Dilsun Yıldırım², © Fatma Gülru Erdoğan¹, © Ayşe Bilgihan³¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye²Şırnak Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Şırnak, Türkiye³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

*Bu çalışmanın bir kısmı XXIII. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu'nda poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: Sistemik isotretinoin (SI), dirençli akne vulgaris tedavisinde, patogenezindeki dört faktöre de etki eden en etkin ajan olarak yerini korumaktadır. Bununla birlikte yol açtığı laboratuvar bozuklukları uzun yıllardır bildirilmektedir. Güncel çalışmalar bu bozuklukların anlık, geçici değişiklikler olabileceğini ve bu yüzden rutinde SI tedavisi sırasında laboratuvar parametrelerinin aylık izleminin gerekmediğine dikkati çekmektedir. Bu çalışmada SI tedavisi alan akne hastalarında hemogram, lipid parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza şiddetli, skar bırakan nodüloistik akne ve 4 aylık sistemik antibiyotik tedavisine dirençli akne tanısı ile 0,5-1 mg/kg dozunda, 120-150 mg total kümülatif dozda SI tedavisi alan, 18-35 yaş arası 52 hasta dahil edildi. Tedavi başlangıcındaki, 3 aylık tedavi sonundaki ve 6 aylık tedavi sonundaki hemogram, karaciğer enzim ve lipid parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında; gama glutamil transferaz, total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, beyaz küre değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı.

Sonuç: Çalışma bulgularımıza göre SI tedavisi beyaz küre, gama glutamil transferaz, total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein parametreleri üzerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte tüm değişiklikler normal referans değeri aralığındadır. Bu nedenle tedavi süresince rutin aylık izlem yerine uygun bir diyet eşliğinde daha aralıklı takip önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akne, İsoetretinoin, Hemogram Parametreleri

Abstract

Objectives: Systemic isotretinoin (SI) is the most effective agent in the treatment of resistant acne vulgaris, affecting all four pathogenetic factors. However, laboratory abnormalities caused by SI have been reported for many years. Current studies indicate that these disorders may be temporary transient changes, so that monthly monitoring of laboratory parameters is not required during routine SI therapy. In this study, it was aimed to evaluate changes in hemogram, lipid parameters and liver function tests in acne patients who received SI treatment.

Materials and Methods: This study consisted of 52 patients (18-35 years old) diagnosed with severe, nodular acne that leaves scars and resistant to 4 months systematic antibiotics treatment. Patients received SI treatment with 0.5-1 mg/kg dose, in total 120-150 mg cumulative dose. Hemogram, liver enzyme and lipid parameters are recorded before treatment and 3- and 6-month visits.

Results: When the results of before treatment, 3- and 6-month visits are statistically compared, a significant increase is observed in the values of gamma glutamyl transferase, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein values and a significant decrease is observed in white sphere values.

Conclusion: According to our study findings, the treatment of SI causes changes the white sphere, gamma glutamyl transferase, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein levels. At the same time all these changes are within the normal reference value limits. Therefore, during treatment, instead of routine monthly observation, we propose a proper diet and a more intermittent follow-up.

Key Words: Acne, Isotretinoin, Hemogram Parameters

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gül Aslıhan Çakır Akay,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 204 41 79 E-posta: aslihancakir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2310-1763

Geliş Tarihi/Received: 21.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Akne vulgaris pilosebase üniteyi etkileyen multifaktöriyel, enflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Sistemik isotretinoin (Sİ) tedaviye dirençli ve şiddetli skar bırakan nodüloistik akne tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi ajanıdır (2). Bununla birlikte çeşitli sistemlere ait yan etkilere ve pek çok laboratuvar anormalliklerine yol açabilmektedir (3,4). Pratikte uzun yıllardır kullanımı, klinisyenlere Sİ tedavisine bağlı yan etkilerle nasıl başa çıkabilecekleri konusunda deneyim kazandırmıştır. Bu kapsamda hastalar sıklıkla ayda bir kez kontrole çağrılarak rutin laboratuvar tetkikleri ile takip edilmektedir. Hangi parametrelerin takipte kullanıldığı pratikte çoğunlukla standardize olmayıp klinisyene göre farklılıklar gösterebilmektedir. Her ne kadar Sİ'nin karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hiperlipidemi, lökopeni, trombositopeni gibi laboratuvar bozukluklarına yol açtığı uzun yıllardır bildirilmekte ise de; güncel çalışmalar Sİ tedavisi sırasında aylık laboratuvar takibinin rutinde gerekli olmadığını ileri sürmektedir (5). Bu çalışmada Sİ tedavisi alan akne hastalarında hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid parametrelerindeki değişikliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (20171101-3). Çalışmamıza son 2 yıldır polikliniğimizde şiddetli skar bırakan nodüloistik akne ve 4 aylık sistemik antibiyotik tedavisine dirençli akne tanısı ile 0,5-1 mg/kg dozunda, 120-150 mg total kümülatif dozda Sİ tedavisi alan, 18-35 yaş arası 52 hasta dahil edildi. Sigara, alkol kullanan, anemisi olan, aktif enfeksiyon, malignensi, karaciğer, böbrek ve hematolojik hastalığı olan ve hemogram parametrelerini etkileyen ilaç kullanımı olan, 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların venöz kanları etilen diamin tetra asetik asitli tüplere alındı. Tam kan ölçümleri Cell- Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, USA) cihazı ile gerçekleştirildi. Aynı hastalardan alınan açlık kan örneklerinde total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit düzeyleri ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama-glutamil transferaz (GGT) enzim aktiviteleri C-systems, C-8000 (Abbott Diagnostics, USA) otoanalizatöründe çalışıldı. Hastaların tedavi öncesi, 3 aylık tedavi sonunda ve 6 aylık tedavi sonundaki AST, ALT, GGT, total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, beyaz küre (WBC), kırmızı kan hücreleri, ortalama eritrosit hacmi, hemoglobin (Hb), platelet (Plt), ortalama Plt hacmi parametreleri retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Packages for Social Analysis) 25.0 versiyon programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Sürekli değişkenler tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi veya Friedman testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için LSD veya Conover testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 52 kişinin 39'u (%75) kadın 13'ü (%25) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $22,81 \pm 5,10$ idi. Tedavi başlangıcında tüm hastaların bazal laboratuvar değerleri normaldi. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında; GGT, total kolesterol, trigliserit, LDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken, WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (Tablo 1). Bu parametrelerin ikili karşılaştırmalarında, yüksekliklerin tedavi öncesi ile 3. ay arasında ve tedavi öncesi ile 6. ay arasında anlamlı fark gösterdiği saptandı (Tablo 1). Hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmayı gerektiren laboratuvar bozukluğu saptanmadı.

Tartışma

Sİ tedavisinin karaciğer enzimleri ve serum lipid seviyelerinde değişikliklere neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir (3,6), Sİ tedavisi alan bazı hastalarda pankreatit, hepatotoksisite, lökopeni ve trombositopeni gibi pek çok sistemik komplikasyonlar bildirildiğinden Sİ tedavisi başlanan hastalar laboratuvar testleri ile takip edilmektedir. Tedavi başlangıcında açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserit, AST, ALT, tam kan tetkiki ve gebelik testi önerilirken, takip süresince ayda bir kez trigliserit, AST ve ALT tetkiklerinin tekrarlanması gerektiği savunulmaktadır (7,8). Literatüre bakıldığında Sİ tedavisinin laboratuvar parametrelerine etkisi ile ilişkili çalışmalar değişken sonuçlar bildirmektedir. Beş yıllık 3525 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada; %3,11 hastada serum total kolesterol ve trigliserit artışı, %2,09 hastada karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir (9). Karadağ ve ark. (10) çalışmasında ise tüm lipid profilinde tedavi öncesine göre anlamlı istatistiksel artış bildirilirken, AST, ALT değerlerinde değişiklik bildirilmemektedir. Yine Kızılyel ve ark. (11) çalışmasında da karaciğer enzimlerinde anlamlı değişim saptanmazken, lipid parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu iki çalışma ile uyumlu olmak üzere AST ve ALT değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmezken GGT değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Ahmadvand ve ark. (12) çalışmasında da bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olmak

Tablo 1: Sistemik isotretinoin tedavisi öncesi, tedavinin 3. ayı ve 6. ayındaki laboratuvar parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	3 ay tedavi sonrası	6 ay tedavi sonrası	p	İkili karşılaştırma
WBC	6,43±1,61	5,88±1,38	5,71±1,16	0,003	p1=0,020 p2=0,003 p3=0,334
RBC	4,68 (4,09-6,10)	4,68 (4,06-6,05)	4,80 (4,00-8,84)	0,056	-
Hb	13,80±1,36	13,66±1,44	14,03±1,32	0,120	-
MPV	7,64±1,99	8,08±1,79	8,10±1,58	0,126	-
MCV	85,88±5,46	85,60±11,99	88,48±4,36	0,111	-
Plt	256,557,69±55,808,64	256269,23±52133,98	257,884,62±61,575,60	0,963	-
AST	17,65 (11,00-35,00)	19,30 (3,00-52,00)	19,80 (8,30-40,66)	0,084	-
ALT	14,60 (5,50-67,00)	15,00 (5,50-68,00)	15,00 (4,90-48,00)	0,860	-
GGT	12,00 (7,00-47,40)	15,75 (6,00-62,40)	15,50 (6,70-49,00)	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=1,000
Kolesterol	162,30±24,35	178,21±37,16	182,34 ± 31,89	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=0,257
Trigliserid	75,50 (43,00-266,00)	97,50 (44,00-270,50)	99,00 (11,80-239,50)	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=1,000
LDL	89,48±21,29 ^a	103,98±31,64	112,43±30,28	<0,001	p1≤0,001 p2≤0,001 p3=0,051
HDL	53,50 (30,00-86,00)	52,45 (33,00-80,10)	53,20 (29,65-82,00)	0,06	-

Ölçümler karşılaştırılırken normal dağılan verilerde tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi kullanılırken normal dağılmayan verilerde Friedman testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda LSD yöntemi kullanılmıştır. p1: Tedavi öncesi vs 3. ay, p2: Tedavi öncesi vs 6. ay, p3: 3. ay vs 6. ay. anlamlı farklılık çikanlar koyu renk ile belirtilmiştir. AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, WBC: Beyaz küre, RBC: Kırmızı kan hücreleri, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, Plt: Platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi

üzere AST ve ALT değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, sadece GGT, trigliserit ve total kolesterol değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Sİ'nin lipit profiline etki mekanizması halen bilinmemekle birlikte hidrosimetil glutaril redüktaz gibi lipit metabolizmasında anahtar role sahip enzimlerle etkileşime girerek etki ettiği savunulmaktadır (13). Sİ tedavisi ile GGT artışı arasındaki ilişki de net olmamakla birlikte reaktif oksijen türlerinin oluşumu suçlanmaktadır (14). Sİ tedavisi sırasında antioksidan kullanımının lipit ve GGT yüksekliğine karşı koruyuculuğu ileri tartışma konusudur. Güncel bir çalışmada ALT ve AST'nin Sİ tedavisi süresince uygun takip parametreleri olmadığı, GGT ve kreatin kinazın daha değerli olduğu vurgulanmıştır (15).

Sİ'nin biyokimya parametrelerine etkisi dışında güncel çalışmalar ilacın trombositopeni ve lökopeni gibi hemogram değişikliklerine de dikkati çekmektedir (16). Bununla birlikte literatürde, WBC'de değişikliğe yol açmadan Plt seviyesinde anlamlı artışın saptandığı birbirini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (17-20). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda

Plt seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken WBC seviyelerinde anlamlı düşme saptanmıştır. WBC ve Plt değerlerinde herhangi bir değişikliğin saptanmadığı ve tedavi sırasında bu parametrelerin takip edilmesine gerek olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (21,22). Gencoglan ve ark.'nın (23) 2017 yılına ait yayınlarında, çalışma bulgularımızı destekler nitelikte WBC değerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüklük saptanmamış ve değerlerin normal referans aralığında olduğu bildirilmiştir. Toplum tabanlı 13.772 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tedavi süresince düşük WBC ve Hb insidansının fazla olduğunu saptanmış. Buna rağmen yazarlar tarafından, tedavi esnasında rutin olarak hemogram takibinin klinik şüphede olmadıkça gerekmediği sonucuna varılmıştır (24).

Sonuç

Çalışma bulgularımız, her ne kadar Sİ tedavisi ile WBC, GGT ve lipit parametrelerinde değişikliklere işaret etmekteyse de bu değişiklikler referans aralığı içerisinde. Bu nedenle klinik

şüphe olmadıkça, rutin aylık laboratuvar takibinin ek katkısı olmayacağı görüşündeyiz. Çalışma bulgularımıza dayanarak, karaciğer enzimi takibinde GGT'nin daha değerli olacağı görüşündeyiz. Ayrıca tam kan parametrelerinin de takipte karaciğer enzimleri ve lipid profili kadar akılda tutulması faydalı olacaktır. Uzun takip süreli geniş popülasyonlu ileri çalışmalar, güncel takip algoritması oluşturulması açısından daha faydalı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (20171101-3).

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.A.Ç.A., D.Y., Konsept: G.A.Ç.A., F.G.E., A.B., Dizayn: G.A.Ç.A., F.G.E., Veri Toplama veya İşleme: G.A.Ç.A., D.Y., Analiz veya Yorumlama: G.A.Ç.A., F.G.E., A.B., Literatür Arama: G.A.Ç.A., D.Y., Yazan: G.A.Ç.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012;379:361-372.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-973.
- Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:119-129.
- McLane J, Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:188-194.
- Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2016;72:323-328.
- Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:197-206.

- Bugdayci G, Polat M, Oguzman H, et al. Interpretation of biochemical tests using the refence change value in monitoring adverse effects of oral isotretinoin in 102 ethnic Turkish patients. *Lab Med* 2016;47:213-219.
- Zane LT, Leyden WA, Marquelling AL, et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-1022.
- Brezinski P, Borowska K, Chiriack A, et al. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther* 2017:30.
- Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2011;45:37-42.
- Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, et al. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* 2014;94:234-238.
- Ahmadvand H, Majdaldin A, Javanbakht A, et al. Effects of oral isotretinoin on serum lipids and gama glutamyl transpeptidase activity in acne vulgaris patients. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011;5:1338-1341.
- Pushpavalli G, Veeramani C, Pugalendi KV. Influence of chrysin on hepatic marker enzymes and lipid profile against D-galactosamine-induced hepatotoxicity rats. *Food Chem Toxicol* 2010;48:1654-1659.
- Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol* 2010;196:3-27.
- Webster GF, Webster TG, Grimes LR. Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality. *Dermatol Online J* 2017:23.
- Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother* 2003;37:1622-1624.
- Karadağ AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *J Dermatol Treat* 2013;24:139-140.
- Yeşilova Y, Turan E, Şavik E, ve ark. Sistemik isotretinoin tedavisi alan orta ve şiddetli akne vulgarisli hastalarda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;11:98-101.
- Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *Scientific World Journal* 2014;2014:156464.
- Seçkin HY, Baş Y, Takci Z, et al. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:89-91.
- Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214-216.
- Özüğuz P, Doğruk Kaçar S, Polat S, ve ark. İzotretinoin tedavisinin nötrofil/lenfosit oranı ve diğer hemogram parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2013;4:9-14.
- Gencoglan G, İnandır I, Miskioglu M, et al. Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the hematological parameters in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2018;37:139-142.
- Zane LT, Leyden WA, Marquelin AL, et al. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-1022.