

İzotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgaris Hastalarında Sakroiliit Prevelansının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Prevalence of Sacroileitis in Acne Vulgaris Patients Treated with Isotretinoin

© Barış Gündoğdu¹, © İncilay Kalay Yıldızhan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İzotretinoin, akne vulgaris tedavisinde oldukça etkili sentetik bir A vitamini türevidir. Son yıllarda literatürde izotretinoin tedavisine bağlı birkaç sakroiliit olgusu ve az sayıda klinik kohort çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı akne vulgaris hastalarında izotretinoine bağlı sakroiliit prevalansını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dermatoloji polikliniğinde izotretinoin tedavisi başlanan 468 akne vulgaris hastasından tedavi ile ilişkilendirilen bel-sırt ağrıları ve/veya sabah tutukluğu tarifleyen ve romatoloji polikliniğine yönlendirilen 99 hasta çalışmaya dahil edildi ve kayıtları retrospektif olarak incelendi. Enflamatuvar bel ağrısı (İBA), tek romatolog tarafından Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) kriterleri kullanılarak tespit edildi. ASAS kriterlerini karşılayan hastalar direkt pelvis radyografisi ile ve sakroiliit şüphesi olan hastalar sakroiliak eklem (SİE) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 79'u kadındı ve tüm hastaların yaş ortalaması 19,8±3,6 yıldır. Günlük ortalama izotretinoin dozu 39,1±2,7 mg ve ortalama tedavi süresi 6,2±0,6 aydır. İzotretinoin tedavisi sırasında hastaların %24,2'sinde mekanik bel ağrısı ve %9,1'inde ise İBA saptandı. Cinsiyete göre mekanik bel ağrısı ve İBA sıklığı bakımından istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0,05). SİE MRG'de sakroiliit sıklığı %4,04 (n=4) olarak belirlendi. Üç hastada tek taraflı, 1 hastada ise bilateral sakroiliit tespit edildi. Sakroiliit saptanan hastaların hepsi kadın hastalardı.

Sonuç: Bu çalışmada anormal fizik muayene bulgularına dayalı olarak izotretinoin ilişkili sakroiliit prevalansı vurgulanmıştır. Her ne kadar fizik muayene ve İBA tespiti sakroiliitin saptanmasında çok duyarlı olmasa da erken tespitinde yol göstericidir. İzotretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastaları özellikle bel ağrısı tariflediklerinde sakroiliit gelişimi yönünden değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akne, İzotretinoin, Sakroiliit, Yan Etki, Tedavi

Abstract

Objectives: Isotretinoin is a synthetic vitamin A derivative that is highly effective in acne vulgaris. A few cases and cohort studies about sacroileitis due to isotretinoin have been reported recently. The aim in this study is to evaluate the prevalence of isotretinoin-induced sacroileitis in patients with acne vulgaris.

Materials and Methods: Of the 468 acne vulgaris patients who were started on isotretinoin in the dermatology outpatient clinic, 99 patients who described back pain and/or morning stiffness associated with treatment and were referred to the rheumatology outpatient clinic were included in the study and reviewed retrospectively. Inflammatory low back pain (IBP) was evaluated using the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) criteria by the same rheumatologist. Patients meeting ASAS criteria were evaluated with direct pelvis radiography and when necessary with sacroiliac joint magnetic resonance imaging (SIJ MRI).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İncilay Kalay Yıldızhan,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 28 36 E-posta: incilaykalay@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5289-4857
Geliş Tarihi/Received: 09.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 06.08.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

Results: Of the patients, 79 were female and the mean age of all patients was 19.8 ± 3.6 years. The mean daily isotretinoin dose was 39.1 ± 2.7 mg and the mean duration of treatment was 6.2 ± 0.6 months. During isotretinoin treatment, mechanical low back pain was detected in 24.2% of the patients and IBP in 9.1%. There was no statistical difference in terms of mechanical low back pain and IBP frequency according to gender ($p > 0.05$). The frequency of sacroileitis in SIJ MRI was determined as 4.04% ($n=4$). Unilateral sacroileitis was detected in 3 patients and bilateral sacroileitis in one patient. All patients with sacroileitis were female.

Conclusion: In this study, the prevalence of isotretinoin-associated sacroileitis was emphasized based on abnormal physical examination findings. Although physical examination and detection of IBP are not very sensitive, they help the early detection of isotretinoin-induced sacroileitis. Acne vulgaris patients treated with isotretinoin should be evaluated for the development of sacroileitis, especially when they describe low back pain.

Key Words: Acne, Isotretinoin, Sacroileitis, Side Effect, Treatment

Giriş

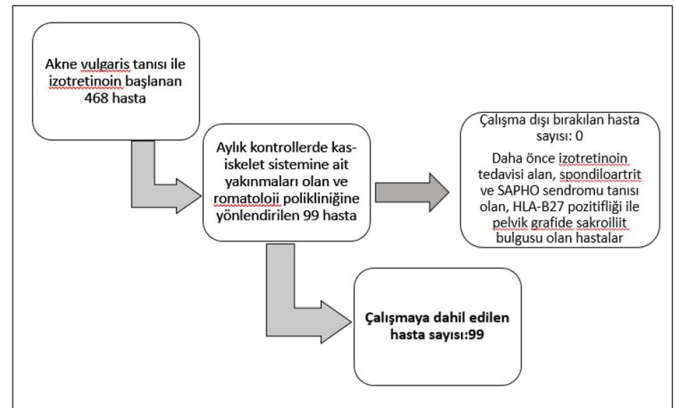
Akne vulgaris, pilosebase ünitenin multifaktöriyel kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Genç nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır. Klinik tablo, hafif komedonal aknedan sistemik fulminan akne kliniğine kadar oldukça geniş bir spektruma sahiptir (1). Oral izotretinoin (13-cis retinoik asit), bir retinoid türevi olup nodülözik akne başta olmak üzere şiddetli papülopüstüler akne, diğer tedavilere dirençli akne veya skar bırakarak iyileşen akne kliniğinde ilk tedavi seçeneğidir ve oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Oral izotretinoin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler mukokutanöz ve oküler kuruluğa bağlı yan etkilerdir (3). Bununla birlikte erişkinlerin yaklaşık %16'sında oral izotretinoin tedavisi sonrası sırt ağrısı, artralji ve/veya miyalji gibi kas-iskelet sistemi semptomları ortaya çıkabilir (4). Bu belirtiler genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesiyle tamamen iyileşir (5). Birkaç yıl boyunca yüksek doz izotretinoin kullanımına bağlı artrit, ligament ve tendonların kalsifikasyonu, prematüre epifizeal kapanma, ekzostoz, hiperostoz ve tendinit gibi kas iskelet sistemine ait bulgular gelişebilir (6).

Sakroiliit sakroiliak eklem (SİE) enflamasyonu olup ankilozan spondilitin karakteristik bir bulgusudur ve psöriatik artrit, ailevi Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı ve hiperparatiroidizm gibi diğer romatoid veya romatoid olmayan hastalıklarda görülebilir (7). Son yıllarda literatürde izotretinoin tedavisine bağlı tek taraflı veya bilateral sakroiliit nadir bir yan etki olarak bildirilmiştir (8,9). Bu çalışmanın amacı izotretinoin tedavisi alan ve tedavi sonrası başlayan kas-iskelet sistemine ait yakınmaları olan hastalarda ilaç ilişkili sakroiliit prevalansını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra (İstanbul Okan Üniversitesi 24.06.2019 tarihli 111 no'lu etik kurul kararı) Haziran 2015-Haziran 2016 yılları arasında Mardin Devlet Hastanesi dermatoloji polikliniğinde akne vulgaris tanısı ile izotretinoin tedavisi başlanan 468 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi ve aylık kontrollerinin herhangi birinde izotretinoin

tedavisi sonrası başlayan bel-sırt ağrıları ve/veya sabah tutukluğu tarif eden ve romatoloji polikliniğine yönlendirilen 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın akış şeması Resim 1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik bulguları (yaş, cinsiyet), aldığı izotretinoin tedavisinin dozu ve süresi, tıbbi öz geçmişi ait veriler kaydedildi. Romatoloji polikliniğinde tek romatolog tarafından yapılan enflamatuvar bel ağrısı (İBA) ve mekanik bel ağrısı açısından sorgulamaya ait verileri, romatolojik fizik muayeneleri bulguları (aksiyel iskelet tutulumu dışında periferik artrit ve entezit varlığı da dahil olmak üzere) kaydedildi. Romatolojik fizik muayenede SİE kompresyon testi, fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyon (FABERE/Patrick) testi yapıldı; tüm planlarda lomber omurgada eklem hareket açıklığı değerlendirildi. İBA, Tablo 1'de verilen Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) kriterleri (10)



Resim 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması
HLA-B27: İnsan lökosit antijeni

Tablo 1: ASAS grubu uzmanlarına göre enflamatuvar bel ağrısı kriterleri (10)

1. Başlama yaşı <40 yaş
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahatle düzelme olmaması
5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)

Enflamatuvar bel ağrısı 5 kriterden 4'ü karşılandığında mevcuttur
ASAS: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği

kullanılarak tespit edildi ve bu hastaların modifiye New York radyolojik kriterlerine göre özel pozisyonda çekilen SİE grafisi bulguları değerlendirildi. Bel ağrısı tanımlayan ancak direkt grafisi normal olan olgularda şüpheli sakroiliit açısından ASAS kriterlerine göre SİE manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve değerlendirildi. Tüm hastaların romatoloji polikliniğine başvurduğu dönemde bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) tetkikleri, insan lökosit antijeni (HLA)-B27 sonuçları kaydedildi.

Daha önce izotretinoin tedavisi alan ve spondiloartrit (SAPHO sendromu dahil) tanısı alan hastalar; tetkiklerde HLA-B27 pozitifliği ile birlikte direkt grafide (pelvis Ferguson grafisi) sakroiliit saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiklerin analizlerinde IBM-SPSS 21 paket programı kullanıldı. Çalışmada, elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare (chi-square) ve Fisher's exact testleri; parametrik değerlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U ve Student's t-testi kullanıldı ve p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince izotretinoin tedavisi başlanan 468 akne vulgaris hastasından 99'unun (%21,5) aylık takiplerinde bel-sırt ağrıları ve/veya sabah tutukluğu yakınmaları nedeni ile romatoloji polikliniğine yönlendirildiği tespit edildi. Çalışmaya alınan 99 hastanın 20'si erkek, 79'u kadındı; yaşları ise 14-32 arasında değişmekteydi (ortalama $19,8 \pm 3,6$ yıl). Hastaların aldığı günlük izotretinoin dozu 0,5-1,0 mg/kg/gün arasında olup günlük ortalama doz $39,1 \pm 2,7$ mg, tedavi süresi ortalaması $6,2 \pm 0,6$ aydı (6-9 ay).

Romatolojik fizik muayenede toplamda 19 hastada anormal muayene bulguları saptandı. Bu hastaların 12'sinde (%12,1) FABERE (Patrick) testi pozitifliği, 5'inde (%5,05) SİE kompresyon testi pozitifliği ve 13'ünde (%13,13) lomber omurgada fleksiyon kısıtlılığı tespit edildi. FABERE, SİE kompresyon testleri ve lomber fleksiyon kısıtlılığı kadın hastalarda daha yüksek oranda görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Tüm olguların %24,2'sinde ($n=24$) mekanik bel ağrısı, %9,1'inde ($n=9$) ise İBA saptandı. Her iki cins arasında mekanik bel ağrısı ve İBA sıklığı bakımından istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). İzotretinoin kullanımı sonrası hastalarda ortaya çıkan bel ağrısının tipinden bağımsız olarak sakroiliit açısından şüpheli görülen 10 hastaya SİE MRG çekildi. Bu hastaların 6'sında mekanik bel ağrısı ve 4'ünde İBA öyküsü mevcuttu. SİE MRG çekilen 10 olgunun 4'ünde sakroiliit saptandı. Bu olguların hepsi kadın hastalardı. Günlük izotretinoin dozu 40 mg/gün ve izotretinoin kullanımı ile semptomların başlamasına kadar geçen süre 2-4 ay arasında

Tablo 2: Cinsiyete göre fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları

	Erkek	Kadın	p-değeri
Hasta sayısı	20	79	-
Yaş (yıl)	$18,2 \pm 0,6$	$20,2 \pm 0,4$	0,011
İzotretinoin dozu (mg/gün)	$39 \pm 0,6$	$39,2 \pm 0,2$	0,726
Tedavi süresi	$6,6 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,06$	0,002
CRP (mg/L)	$3,5 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5$	0,625
ESH (mm/st)	$8,3 \pm 1,4$	$17,2 \pm 1,2$	$<0,001$
FABERE (Patrick) testi pozitifliği	-	12	0,118
SİE kompresyon testi pozitifliği	-	5	0,580
Lomber fleksiyon kısıtlılığı	-	13	0,065
Entezit	-	3	-
Mekanik bel ağrısı	3	21	0,386
İBA	3	6	0,380
Sakroiliit*	0	4	-

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, FABERE: Fleksiyon abdüksiyon eksternal rotasyon ekstansiyon, İBA: Enflamatuvar bel ağrısı, SİE: Sakroiliak eklem, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

*Çalışmadaki total 99 hastadan MRG ile değerlendirilen hasta sayısı: 10

değişmekteydi. SİE MRG'de tespit edilen aktif sakroiliit 3 olguda tek taraflı, sadece bir olguda bilateral olarak raporlandı. Üç olguda klinik ve radyografik olarak entezit saptanırken periferik artrit hiçbir olguda gözlenmedi. Hastaların hepsinde HLA-B27 negatif saptandı. Romatoloji polikliniğine başvuru dönemindeki CRP ortalamaları $4,3 \pm 4,7$ mg/L ve ESH ortalamaları $15,4 \pm 10,7$ mm/s idi. Erkek hastalarda ESH ortalaması kadın hastalara göre daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Sakroiliit saptanan hastalar ile diğer hastalar arasında ESH ve CRP açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre izotretinoin tedavisine ait verileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

İzotretinoin ilişkili sakroiliit ise yeni olmayan ancak nadir görülen bir yan etkidir. İzotretinoin ilişkili sakroiliit genellikle tedavinin başlangıcından günler veya haftalar sonra ortaya çıkmaktadır. Sakroiliak ağrı, hafif veya orta derecede akut faz yanıtı artışı ve SİE MRG'de kemik iliği ödeminde artış en sık izlenen bulgulardır.

Literatürde 18 farklı olgu bildirim ve çalışmada toplam 99 izotretinoin ilişkili sakroiliit olgusu bildirilmiştir (5,8,9,11-25). Bu hastaların özellikleri Tablo 3'te verilmiştir. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda izotretinoin ilişkili sakroiliit görülme oranı %2,3, %4,24, %8,2 ve %10,1 olarak saptanmıştır (19,20,24,25). Bizim çalışmamızda bu oran %4,04 olarak tespit

Tablo 3: Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit gelişimi bildirilen olguların klinik özellikleri

	Hasta sayısı	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Tedavi dozu/gün	HLA-B27	Radyoloji	Tedavi
Rodriguez-Lomba ve ark. (11)	1	14	E	Ateş, sırt ve bel ağrısı	20 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral multifokal sakroiliit	Prednizolon, metotreksat
Dawoud ve ark. (12)	1	16	E	Sırt ağrısı ve yürüyememe	30-80 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral sakroiliit	Prednizolon, NSAİİ, adalimumab
Eksioglu ve ark. (13)	1	20	E	Kalça ağrısı ve polinöropati	30-40 mg/gün	Pozitif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Bachmeyer ve ark. (14)	1	18	E	Kalça ağrısı ve yürümede güçlük	25-50 mg/gün	Negatif	BT, sakroiliak eklemlerde erozyon	Prednizolon
Barbareschi ve ark. (8)	1	17	E	Solda sakroiliak ağrı, ateş ve atralji	30 mg/gün	Negatif	BT, sol sakroiliak eklemdede erozyon	NSAİİ, prednizolon, sulfasalazin
Rozin ve ark. (15)	1	28	E	Kalça, pelvik, bel ağrısı	30 mg/gün	Negatif	Kemik görüntüleme, sakroiliit	ACTH, NSAİİ
Elias ve ark. (16)	1	17	E	Ateş ve artralji	0,5 mg/kg/gün	Negatif	Radyografi, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Levinson ve ark. (17)	1	17	E	Göğüs duvarı, kalça ve bacak ağrısı	20-40 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Yilmazer ve ark. (9)	1	20	K	Miyalji, iki taraflı kalça, pelvik ve bel ağrısı	30-40 mg/gün	Pozitif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ, prednizolon
Geller ve ark. (18)	1	18	E	Lomber ağrı, yürümede güçlük	40 mg/gün	Negatif	Kemik sintigrafisi, bilateral sakroiliit	NSAİİ
Yılmaz Tasdelen ve ark. (5)	1	23	E	Kalça ağrısı	20-40 mg/gün	Negatif	MRG, solda sakroiliit	NSAİİ prednizolon, sülfasalazin
Alkan ve ark. (19)	1	*	K	Bel ağrısı	30 mg/gün	Negatif	MRG, solda sakroiliit	NSAİİ
Baykal Selcuk ve ark. (20)	6	*	5K/1E		0,5-0,8 mg/kg	Negatif	MRG, 5 kadın hastada unilateral sakroiliit, erkek hastada bilateral sakroiliit	NSAİİ
Kocak ve ark. (21)	11	22 (16-37)	8 K/3E	Kalça ağrısı	30-40 mg/gün	Negatif	MRG, bilateral sakroiliit	NSAİİ, NSAİİ ve kolşisin bir hastada
Aydog ve ark. (22)	9	28 (16-44)	7K/2E	Sırt ve kalça ağrısı	25-50 mg/gün	4 hasta pozitif/5 hasta negatif	MRG, bilateral sakroiliit	Hepsinde NSAİİ, bir hastada prednizolon ve sulfasalazin
Karadag ve ark. (23)	4	15-17	4E	Kalça ağrısı ve yürümede güçlük	0,5 mg/kg/gün	Negatif	MRG, bir hastada sol sakroiliit, hastada bilateral sakroiliit	NSAİ ve sülfasalazin, bir hasta prednizolon
Taheri ve ark. (24)	5	*	*	Bel ağrısı		Negatif	MRG sakroiliit	*
Elnady ve ark. (25)	52	Ortalama 26,6±7,5	10 E/42 K	*	Ort. 46,7±9,2	Negatif	MRG 37 bilateral, 15 unilateral sakroiliit	İlaç kesilmesi ile ortalama 9 ayda tam düzelmeye

K: Kadın, E: Erkek, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç, İBA: Enflamatuvar bel ağrısı, ort: Ortalama, BT: Bilgisayarlı tomografi, HLA-B27: İnsan lökosit antijeni
*Belirtilmemiş

edilmiştir. Verilere göre izotretinoin ilişkili sakroiliit hastalarının yaşları 16 ile 44 arasında değişmekte olup 64'ünü kadın hastalar oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da sakroiliit tespit edilen hastaların hepsinin kadın hastalar olması dikkat çekicidir. Baykal Selcuk ve ark. (20) ve Taheri ve ark. (24) cinsiyet ile izotretinoin

ilişkili sakroiliit arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığını bildirirken Elnady ve ark. (25) kadın hastalarda sakroiliit prevalansını erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit etmiştir. Literatürde bildirilen olgularda izotretinoin tedavisi ile semptomların başlamasına kadar geçen süre birkaç

gün ile 6 ay arasında, günlük izotretinoin dozu ise 20-80 mg arasında değişmektedir. Bizim hastalarımızda ise bu süre 2-4 ay arasında değişmekteydi ve tüm hastaların aldığı izotretinoin dozu 40 mg/gündü. Elnady ve ark. (25) 52 izotretinoin ilişkili sakroiliit olgusunda izotretinoin dozu ile sakroiliit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamadığını bildirmişti (12).

Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit hastalarında en sık bildirilen semptomlar ateş, sırt ağrısı, kalça ağrısı, bel ağrısı, yürümede güçlük, miyalji ve artraljidir. Tüm hastalara radyolojik görüntüleme yapılmış ve olguların 70'inde bilateral sakroiliit saptanmıştır. Bizim çalışmamızda MRG ile sakroiliit tespit edilen 4 hastamızın sadece birinde bilateral sakroiliit diğer 3 hastada ise tek taraflı sakroiliit tespit edilmiştir. Kocak ve ark. (21) izotretinoin tedavisi sırasında MRG ile doğrulanmış bilateral sakroiliiti olan 11 olguda MR bulgularına dayalı skorlama sistemine göre 5 hastada hafif (%45,45), 3 hastada orta (%27,27), 2 hastada ise şiddetli (%18,18) düzeyde bilateral sakroiliit görüldüğünü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda MR bulguları özel bir skorlama sistemi ile değerlendirilmemiştir. Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit gelişen 5 hastada HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır. Eksioğlu ve ark. (13), HLA-B27 pozitifliğinin izotretinoin kullanan akne vulgaris hastalarında sakroiliit gelişiminde predispozan faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda HLA-B27 pozitif hasta bulunmamaktaydı.

Literatürde izotretinoin ilişkili sakroiliit hastalarının birçoğu başta non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) olmak üzere prednizolon, kolşisin, sulfasalazin, metotreksat ve adalimumab ile tedavi edilmiştir. Elnady ve ark.'nın (25) çalışmasında ise ilaç kesildikten ortalama 9 ay sonra hastalarda hem klinik hem de radyolojik tam iyileşme saptanmıştır. Bizim çalışmamızda izotretinoin tedavinin kesilmesinden sonra ve ek olarak NSAİİ verilmesiyle hastalarımızın hemen hemen tümünde bel ağrısı, sabah tutukluğu semptomlarının 2-4 hafta içinde düzeldiği tespit edilmiştir. Literatürden elde edilen son veriler tetikleyici ilacın kesilmesi ve NSAİİ reçete edilmesinin semptomları gidermede oldukça etkili olduğuna işaret etmektedir.

Yakın zamanda yapılmış prospektif bir çalışmada ise; akne vulgaris nedeni ile izotretinoin kullanan 42 hasta ile tetrasiklin kullanan 32 hasta spondiloartrit (SpA) ilişkili semptomlar açısından karşılaştırılmış ve izotretinoin alan grupta 6 hastada (%14,2) İBA, 3 hastada (%7,1) tek taraflı aşil tendonunda entezit, 1 hastada (%2,3) ise aşil entezopatisi ve tek taraflı sakroiliit geliştiği tespit edilmiştir. Tetrasiklin alan grupta ise hiçbir hastada İBA saptanmamıştır. Bu çalışmada SpA bulguları izotretinoin alan hastaların %23,1'inde tespit edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda 4 hastada sakroiliit, 9 hastada İBA ve 3 hastada entezit saptanmıştır. Bizim çalışmamızda SpA bulguları hastaların %14,1'inde görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına kıyasla daha düşük oranda tespit edilmiştir.

Aksiyal SpA'da (axSpA) bel ağrısı spondilit ve gluteal bölgede yer değiştiren ağrı sakroiliit ile bağlantılıdır. Aksiyal SpA kavramını, radyografik kanıtı olmayan non-radyografik axSpA (nr-axSpA) ve ankilozan spondilit (AS) şeklinde iki aşamalı bir hastalık olarak destekleyen ortak epidemiyolojik, genetik ve klinik özellikler günümüzde bilinmektedir (26). Bel ağrısı ile başvuranların %1'inden azında SpA tespit edilmektedir. Bu oran kronik bel ağrısı ile başvuranlarda %5'e kadar çıkmaktadır ve kronik bel ağrısı enflamatuvar karakterdeyse SpA olasılığı %14'e çıkmaktadır. MR bulgularına göre axSpA tanısı, bulgular spesifik olmadığından bazen aşırı tanıya yol açabilir. Son zamanlarda yapılan iki çalışmada, aktif atletlerin %41'inin ve asemptomatik sağlıklı bireylerin dörtte birine kadar ASAS'ın sakroiliit tanısını karşılayan kemik iliği ödemi sinyalleri gösterdiği bildirilmiştir (27,28). Bu çalışmalar, axSpA hastalarında gözlemlenen MR görüntülerinin bel ağrısı olmayan sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabileceği kavramını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmalarda hastaların İBA öyküsü olmadığı ve önemli bir biyomekanik strese neden olan faaliyetlerde bulduklarını vurgulamak önemlidir. Bu yüzden, tanı aşamasında ilk yapılması gereken bel ağrısının enflamatuvar karakterde olup olmadığına belirlenmesidir. Öte yandan İBA SpA hastalarının %70-80'inde ortaya çıkmaktadır ve spesifitesi ise yaklaşık %70'dir (29). Bu nedenle, bel ağrısı enflamatuvar karakterde olmayanlarda da klinik şüphe devam ediyorsa hastalarda ileri tetkikler yapılmalıdır. Bununla birlikte, hastalarda fizik muayenede sakroiliitin varlığını göstermek için FABERE ve SİE kompresyon testlerinin öncelikle yapılması uygundur. Ek olarak, fizik muayene yapılırken lomber ve servikal anterior, posterior, lateral fleksiyon hareketleri ile rotasyon hareketleri içerecek şekilde spinal mobilite değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda mekanik bel ağrısı olan 6 hastaya ve İBA öyküsü olan 4 hastaya sakroiliit şüphesi ile SİE MRG çekilmiştir. İBA'sı olan 4 hastanın 2'sinde ve mekanik bel ağrısı olan 2 hastada sakroiliit tespit edilmiştir. Bununla birlikte bizim hastalarımız sedanter yaşayan hastalar olup aktif ve profesyonel spor ile ilgilenen olgumuz olmadığını vurgulamak isteriz.

Retinoidlerle ilişkili romatizmal hastalıkların etiyolojisi hala belirsiz olmakla birlikte çeşitli mekanizmalarla indüklenen anormal immünomodülasyonun artrit ve vaskülitte yol açtığını gösterilmiştir (30,31). Öte yandan izotretinoinin deterjan benzeri özelliklerinin lipozomal membran yapısını değiştirdiği ve hafif travma ile eklemi dejenerasyona duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir. Literatürde izotretinoin kullanımı ile ilişkili artrit gelişiminde hafif-orta düzey travmaların potansiyel rolünü gösteren olgu bildirimleri bulunmaktadır (32,33). Ayrıca *in vitro* araştırmalar retinol ve retinoik asidin matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) aktivitesini indüklediğini göstermiştir (17). Bu nedenle izotretinoinin, MMP-2 aktivitesini artırarak sinovyal membran hasarını artırabildiği de düşünülmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak bu retrospektif çalışma, orta ve şiddetli akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan izotretinoin ile ilişkili İBA ve sakroiliit prevalansının göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada izotretinoin alan akne vulgaris hastalarında anormal fizik muayene bulgularının ışığında bel ağrısı tiplerinin sıklığına ek olarak sakroiliit prevalansı vurgulanmıştır. Bu nedenle dermatologlar akne tedavisinde kullanılan sistemik retinoidlere bağlı romatolojik semptomların ve bulguların farkında olmalıdır. Bununla birlikte çalışmamızda kontrol grubunun olmaması, çalışma dizaynının retrospektif olması ve hasta sayısının az olması ise öne çıkan kısıtlayıcı faktörlerdir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Okan Üniversitesi 24.06.2019 tarihli 111 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.G., İ.K.Y., **Dizayn:** B.G., İ.K.Y., **Veri Toplama veya İşleme:** B.G., İ.K.Y., **Analiz veya Yorumlama:** B.G., İ.K.Y., **Literatür Arama:** B.G., İ.K.Y., **Yazan:** B.G., İ.K.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2015;29:1-7.
- Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1-29.
- Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:76-85.
- Kaplan G, Haettich B. Rheumatological symptoms due to retinoids. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1991;5:77-97.
- Yılmaz Tasdelen O, Yurdakul FG, Duran S, et al. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:466-469.
- Nesher G, Zuckner J. Rheumatologic complications of vitamin A and retinoids. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1995;24:291-296.
- Solmaz D, Akar S, Soysal O, et al. Performance of different criteria sets for inflammatory back pain in patients with axial spondyloarthritis with and without radiographic sacroiliitis. *Clin. Rheumatol*. 2014;33:1475-1479.
- Barbareschi M, Paresce E, Chiaratti A, et al. Unilateral sacroiliitis associated with systemic isotretinoin treatment. *Int J Dermatol*. 2010;49:331-333.
- Yilmazer B, Cosan F, Cefle A. Bilateral acute sacroiliitis due to isotretinoin therapy: a case report. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:604-605.
- Sieler J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-788.
- Rodriguez-Lomba E, Molina-Lopez I, Monteagudo-Saez I, et al. A case of acne fulminans with sacroiliitis successfully treated with methotrexate and isotretinoin. *Dermatol Ther*. 2016;29:476-478.
- Dawoud NM, Elnady BM, Elkhoully T, et al. Adalimumab as a successful treatment for acne fulminans and bilateral acute sacroiliitis with hip synovitis complicating isotretinoin therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84:104-107.
- Eksioglu E, Oztekin F, Unlu E, et al. Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:122-124.
- Bachmeyer C, Charoud A, Turc Y, et al. Isotretinoin-induced bilateral sacroiliitis. *Dermatology*. 2003;206:285-286.
- Rozin AP, Kagna O, Shiller Y. Sacroiliitis and severe disability due to isotretinoin therapy. *Rheumatol Int*. 2010;30:985-986.
- Elias LM, Gomez MI, Torrelo A, et al. Acne fulminans and bilateral seronegative sacroiliitis triggered by isotretinoin. *J Dermatol*. 1991;18:366-367.
- Levinson M, Gibson A, Stephenson G. Sacroiliitis secondary to isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2012;53:298-300.
- Geller AS, Alagia RF. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin--association with acne fulminans or adverse effect? *An Bras Dermatol*. 2013;88:193-196.
- Alkan S, Kayiran N, Zengin O, et al. Isotretinoin-induced Spondyloarthropathy-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol*. 2015;42:2106-2109.
- Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Baykal Sahin H, et al. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36:176-179.
- Kocak O, Kocak AY, Sanal B, et al. Bilateral Sacroiliitis Confirmed with Magnetic Resonance Imaging during Isotretinoin Treatment: Assessment of 11 Patients and a Review of the Literature. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25:228-233.
- Aydog E, Ozturk G, Comert A, et al. Sacroiliitis during isotretinoin treatment: Causal association or coincidence? *North Clin Istanbul*. 2019;6:75-80.
- Karadag SG, Sonmez HE, Tanatar A, et al. Isotretinoin-induced sacroiliitis: Case series of four patients and a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2020;37:171-175.
- Taheri A, Sabouhi S, Farazmand F. Incidence of low back pain and sacroiliitis in military families with acne vulgaris under isotretinoin therapy. *Am J Clin Exp Immunol*. 2020;9:6-9.
- Elnady B, Elkhoully T, Dawoud NM, et al. New onset of axial spondyloarthritis in patients treated with isotretinoin for acne vulgaris: incidence, follow-up, and MRI findings. *Clin Rheumatol*. 2020;39:1829-1838.
- Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1299-1306.
- de Winter J, de Hooge M, van de Sande M, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1042-1048.
- Weber U, Jurik AG, Zejden A, et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring "Background Noise" Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:736-745.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-783.
- Dicken CH. Retinoids: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;11:541-552.
- Leibovitch I, Amital H, Levy Y, et al. Isotretinoin-induced adult onset Still's disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2000;18:616-618.
- Camisa C. Acute arthritis during isotretinoin therapy for acne. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15:1061-1062.
- Hughes RA. Arthritis precipitated by isotretinoin treatment for acne vulgaris. *J Rheumatol*. 1993;20:1241-1242.