



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2018; 32 (1): 37 - 40
http://www.fusabil.org

Neşe GÖÇER GÜROK ^{1,a}
Savaş ÖZTÜRK ^{1,b}
Zekiye ÇATAK ^{2,c}

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
Elazığ, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Biyokimya Bölümü,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-7069-0447

^b ORCID: 0000-0001-7973-6712

^c ORCID: 0000-0003-1973-3645

İsotretinoin Tedavisi Alan Akne Vulgaris Hastalarında Trombosit Parametrelerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Akne vulgaris, pilosebace üniteyi etkileyen, multifaktöriyel etyolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Isotretinoin (13-cis retinoik asit) aknenin patogenezinde yer alan tüm faktörlere etkili olan ve tedavide yaygın kullanılan bir retinoiddir. Isotretinoinin trombosit parametreleri üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışmalar oldukça azdır ve literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışma ile isotretinoinin trombosit parametreleri üzerine yaptığı değişikliklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya orta ve şiddetli akne vulgarisi olup oral isotretinoin başlanmış olan 100 hasta dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi, tedaviden 3 ay sonra ve 6 ay sonraki trombosit parametreleri [trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit büyük hücre oranı (PLCR), trombosit dağılım genişliği (PDW), plateletkrit (PCT)] hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki trombosit parametreleri incelendiğinde; PLCR değerinde zamanla bir azalma olmakla beraber üç ölçüm arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (P= 0.336). PLT, MPV, PDW ve PCT düzeyleri değerlendirildiğinde üç ölçüm arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca diğer ölçümlerde zamanla herhangi bir değişim tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi süresi boyunca PLCR düzeyindeki lineer gerçekleşen azalmanın isotretinoinin kemik iliği supresyonu etkisi ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Isotretinoin ile tedavi süresi uzadıkça hematolojik komplikasyonlar konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akne, isotretinoin, trombosit

Retrospective Evaluation of Platelet Parameters in Patients with Acne Vulgaris under Isotretinoin Treatment

Objective: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease which has a multifactorial etiology affecting pilosebaceous unit. Isotretinoin (13-cis retinoic acid) is a retinoid, widely used in treatment, which is efficient to all factors in acne pathogenesis. The clinical trials on effects of Isotretinoin on platelet parameters are quite a few, and there are conflicting results in the relevant literature. It was aimed to retrospectively evaluate the changes which isotretinoin makes on platelet parameters.

Materials and Methods: 100 patients with mild and severe acne vulgaris who were administered oral isotretinoin were included in the study. The platelet parameters of the patients before treatment and during 3rd and 6th months of treatment [platelet (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet-large cell ratio (P-LCR), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT)] were retrospectively evaluated by scanning the patients' files.

Results: On examining the patients' pre-treatment, 3rd and 6th month platelet parameters; it was identified that a reduction occurred in the PLCR value in the course of time, however the change among three measurements was not statistically significant (P= 0.336). When PLT, MPV, PDW and PCT levels were evaluated, there was no significant difference among three measurements

Conclusion: We think that although it was not statistically significant, the linear reduction in the PLCR level during the treatment may be related to the bone marrow suppression of isotretinoin. Caution should be exercised in terms of haematological complications as the duration of treatment with isotretinoin is prolonged.

Key Words: Acne, isotretinoin, platelet

Geliş Tarihi : 13.04.2018
Kabul Tarihi : 22.05.2018

Yazışma Adresi Correspondence

Neşe GÖÇER GÜROK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Elazığ Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
Elazığ - TÜRKİYE

dr.n_g@hotmail.com

Giriş

Akne vulgaris, pilosebace üniteyi etkileyen, multifaktöriyel etyolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla adolesan dönemde ve sebace bezlerin yoğun olduğu yüz, göğüs, sırt ve omuz bölgelerinde görülmektedir. Klinik olarak açık ve kapalı komedonlar, papüller, püstüller ve sıklığı daha az olmak üzere nodüller, kist ve skar oluşumu ile karakterizedir. Duktal hiperkeratinizasyon, sebum üretiminde artış, mikroorganizmalar ve inflamasyon etyopatogeneizde rol oynayan en önemli faktörlerdir (1).

İsotretinoin (13-cis retinoik asit) aknenin patogenezinde yer alan tüm faktörlere etkili ve tedavide yaygın kullanılan bir retinoiddir (2, 3). Yapılan çalışmalarda (4, 5) isotretinoin kullanımı sırasında keilit, kserozis, ekzematize lezyonlar ve kaşıntı gibi mukokutanöz yan etkiler sık görülmektedir. Nadir olarak kas, eklem ağrıları, biyokimyasal anomaliler, başağrısı, bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda (6, 7) hematolojik parametreler (trombositopeni, agranülozitoz, lökopeni vs), gastrointestinal sistem, psikolojik ve santral sinir sistemi üzerine bir çok yan etkisi bulunduğu belirtilmektedir. İsotretinoin tedavisi alan hastalarda burun kanamaları, menometroraji gibi aşırı kanama bozuklukları görülebilmekte tedaviye uyumu olumsuz etkilemektedir. Sıklıkla görülen bu yan etkiler isotretinoinin mukokutanöz ve hormonal etkilerine bağlanmaktadır ancak son yapılan çalışmalarda trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkileri olabileceğinden de bahsedilmiştir (8, 9).

İsotretinoinin trombosit parametreleri üzerine etkisi ile ilgili klinik çalışmalar oldukça azdır ve literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada, isotretinoinin trombosit parametreleri üzerine yaptığı değişiklikler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.02.2018 tarih ve 04(02) sayılı kararı ile etik onay alındıktan sonra başlandı. Aralık 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, Global Akne Derecelendirme Sistemi'ne (10) göre orta ve şiddetli akne vulgarisi olup oral isotretinoin başlanan 18-35 yaş arası 100 hasta dahil edildi. Hastalara isotretinoin tedavisi günlük 0.5-1 mg/kg dozunda ve kümülatif dozu 120-150 mg/kg olacak şekilde uygulandı. Hastaların tedavi öncesi, tedaviden 3 ay sonra ve 6 ay sonraki trombosit parametreleri [trombosit (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit büyük hücre oranı (PLCR), trombosit dağılım genişliği (PDW), plateletkrit (PCT)] hasta dosyaları taranarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya yaşları 18-35 arasında değişen, başka bir dermatolojik hastalığı olmayan, önemli bir sistemik hastalığı bulunmayan, tedaviyi veya trombosit fonksiyonlarını etkileyebilecek kronik bir hastalığı bulunmayan, hastaların tıbbi kayıtlarından elde edilen bilgilerle hematolojik hastalıkları (anemi, malignite) olmayan, hemogram parametrelerine etki edebilecek sistemik ilaç kullanmayan (nonsteroid antiinflamatuvar, oral kontraseptif, antikoagülan, immünsupresif vb.), gebe olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, aktif

enfeksiyonu olmayan, hepatik hastalığı olmayan bireyler dahil edildi.

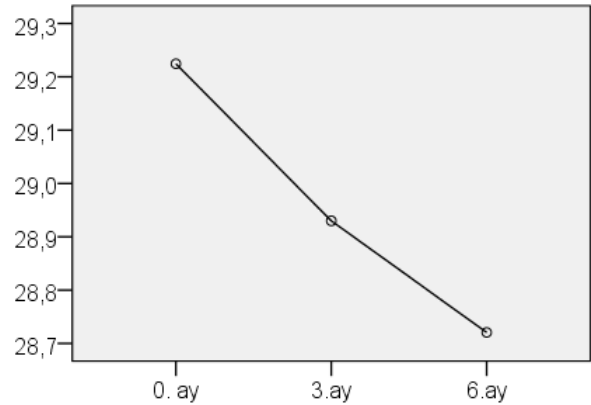
İstatistiksel analizlerde SPSS 21 programı kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testi) incelendi. Normal dağılım gösteren parametreler için ölçümler arası karşılaştırmalar tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite varsayımının sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametreler için zaman içinde ölçümler arası karşılaştırmalar Freidman testi ile yapıldı. P değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 100 hastanın %33'ü erkek, %67'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması 22.03 ± 3.38 idi. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayındaki trombosit parametreleri incelendiğinde; PLCR değerinde zamanla bir azalma olmakla beraber üç ölçüm arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (Şekil 1) (P= 0.336).

PLT, MPV, PDW ve PCT düzeyleri değerlendirildiğinde üç ölçüm arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla P değerleri 0.388, 0.449, 0.326 ve 0.631) (Tablo 1). Ayrıca diğer ölçümlerde zamanla herhangi bir değişim tespit edilmedi.

PLCR değerlerinin zaman içindeki değişimi



Şekil 1. Hastaların P-LCR değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar değerleri

Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavinin 3. Ayı	Tedavinin 6. Ayı	P değeri
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	305.83	312.71	310.20	0.388
P-LCR (%)	30.059	29.722	29.456	0.336
MPV (fL)	10.601	10.566	10.543	0.449
PDW (%)	12.740	12.627	13.542	0.326
PCT (%)	0.3231	0.3287	0.3257	0.631

Tartışma

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve adölesan dönemdeki gençlerin yaklaşık %85'ini etkiler. Akne vulgaris genel olarak kendini sınırlayan bir hastalıktır ancak skatris bırakabildiği ve psikolojik sorunlara yol açabildiği için tedavi edilmelidir. Akne vulgaris hastalığının şiddetine göre sadece topikal veya topikal ve sistemik tedavilerin birlikte kullanımı ile tedavi edilmektedir (1).

Sentetik bir retinoid olan isotretinoin nodülokistik akne tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Günümüzde, oral antibiyotikler dahil diğer tedavilere yanıtız orta ve şiddetli akne, şiddetli sebore, piyoderma fasiyale ve gram negatif folikülit tedavisinde kullanılmaktadır. İsoetretinoin akne vulgaris patogeneğinde rol alan tüm faktörlere etkili tek ilaçtır ve akne vulgaris tedavisinde %70-89 kadar yüksek remisyon oranıyla en etkili tedavi aracıdır. Akne vulgaris tedavisinde en sık kullanılan isotretinoin doz rejimi 0.5-1 mg/kg/gün şeklindedir. Relaps riskini açısından en çok önerilen kümülatif doz ise 120-150 mg/kg'dir (1, 2). Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da retinoik asitin değişik hücre tiplerinde apoptozisi indüklediği ve proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (11). Uzun tedavi süresi, yüksek maliyet ve özellikle tedavi esnasında görülen yan etkiler, isotretinoinin kullanılma oranını sınırlamaktadır. İsoetretinoin tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler mukokutanöz yan etkilerdir. Ayrıca birçok sistemik yan etki de gözlenebilmektedir. Sistemik yan etkiler başlıca göz, kas-iskelet sistemi, hematolojik parametreler, gastrointestinal sistem, psikolojik ve santral sinir sistemi üzerinedir. Yapılan çalışmalarda (6, 7, 12) isotretinoinin hematolojik parametreleri etkileyerek trombositopeni, agranülositoz ve lökopeniye yol açabildiği, isotretinoin kullanan hastalarda önemli bir oranda burun kanamaları gelişebildiği bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda (9,13) ise hematolojik parametrelerde genellikle bozulma görülmediği ve tedavi esnasında rutin olarak hemoglobin, lökosit ve trombosit seviyesini takip etmenin klinik şüphe olmadıkça gerekmediği sonucuna varılmıştır.

Retinoik asit, insan embriyonik kök hücrelerinden türetilen hemato-vasküler prokürsörlerden hematopoietik progenitörlerin üretimini artırır (14). Literatür gözden geçirildiğinde isotretinoin tedavisinin trombosit parametrelerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Myelodisplastik sendromda isotretinoin ile yapılan faz 1 klinik çalışmasında trombosit sayılarında artış yaptığı gösterilmiştir (15). Karadağ ve ark. (16) yaptıkları çalışmada tedavi sonrası akne hastalarında trombosit sayılarının arttığını ancak diğer

hematolojik parametrelerde anlamlı değişiklikler olmadığını saptamış ve trombosit sayısındaki artışın klinik olarak önemli olmadığı vurgulanmıştır. Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada (17) isotretinoin kullanan hastalarda trombosit sayısında artış olduğu ancak MPV değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Ataseven ve ark. (9) ise yaptıkları çalışmada isotretinoin tedavisinin 3. ayında akneli hastalarda trombosit sayılarını ve MPV değerlerini anlamlı olarak düşük bulmuşlar. 13772 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada isotretinoin tedavisi süresince yapılan ölçümlerde trombosit düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (13). Ertam ve ark. (18)'nin yaptığı 91 hastalık bir çalışmada, hastaların tedavi öncesindeki ve tedavinin 5. ayındaki hemogramları karşılaştırılmış ve anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Literatür (19-21) incelendiğinde isotretinoinin trombosit değerleri üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildiren vaka sunumları bulunmaktadır. Trombosit sayılarına olan etkileri tam olarak açıklanamasa da trombositoz nedeni olarak il-6'nın trombosit üretimini artırması ve trombositopeni nedeni olarak ta en çok kemik iliği supresyonu gösterilmiştir. Bu retrospektif çalışmada trombosit parametreleri olarak PLT, MPV, PLCR, PDW ve PCT değerlerinin isotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli hastalardaki 3 ve 6. aydaki değişimlerini istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. P-LCR değeri tedavi süresi içerisinde zamanla azalma göstermiş ancak istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmamıştır.

Trombosit morfolojisini yansıtan belirteçler MPV, PDW, P-LCR, PCT'dir ve ateroskleroz ve trombotik olaylarda önemlerine ilişkin pek çok klinik çalışmalar yapılmıştır (8, 9, 18). P-LCR'nin klinik önemi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Yüksek P-LCR değeri yeni üretilen ve daha geniş hacimli trombositlerin göstergesidir ve klinik hastalıklardaki önemine ait çalışmalar son zamanlarda artmaktadır (22). Her ne kadar bu tarz biyokimyasal analiz çalışmalarında tüm analizlerin aynı günde ve aynı cihazda yapılması büyük önem arz ediyor olsa dahi, çalışmanın retrospektif özelliğinden dolayı (aynı marka ve model cihazlar olsa bile) mümkün olmamıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi süresi boyunca PLCR düzeyindeki azalmanın isotretinoinin kemik iliği supresyonu etkisi ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Tedavi süresi boyunca P-LCR düzeyindeki bu lineer azalma nedeniyle tedavi süresi arttıkça ortaya çıkabilecek olan hematolojik komplikasyonlar konusunda daha dikkatli olmak gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. (Editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition, New York. McGraw-Hill, 2008: 690-703.
2. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. Clin Dermatol 2004; 22: 412-418.
3. Sardana K, Sehgal VN. Retinoids: Fascinating up-and-coming scenario. J Dermatol 2003; 30: 355-380.

4. McLane J. Analysis of common sideeffects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 188-194.
5. Polat M, Öztaş P, İlhan MN, Allı N. Nodülokistik akneli hastalarda sistemik isotretinoin tedavisine bağlı klinik yan etkiler ve tedavi sonuçları. *T Klin J Dermatol* 2008; 18: 72-76.
6. Vieira AS, Beijamini V, Melchior AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 382-387.
7. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 119-329.
8. Kaptanoglu AF, Uncu M, Ozyurt S, Hincal E. Effect of isotretinoin on prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and activated partial thromboplastin time (aPTT). *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 272-274.
9. 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; 29: 156464.
10. 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.
11. Ozturk S, Ozturk T, Ucak H, et al. Evaluation of ovarian reserve and function in female patients treated with oral isotretinoin for severe acne: An exploratory study. *Cutan Ocul Toxicol Cutan Ocul Toxicol* 2015; 34: 21-24.
12. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 Akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2011; 45: 37-42.
13. 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.
14. Yu C, Liu Y, Miao Z, et al. Retinoic acid enhances the generation of hematopoietic progenitors from human embryonic stem cell-derived hemato-vascular precursors. *Blood* 2010; 116: 4786-4794.
15. Gold EJ, Mertelsmann RH, Itri LM, et al. Phase I clinical trial of 13-cis-retinoic acid in myelodysplastic syndromes. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 981-986.
16. Karadağ AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *The Journal of Dermatological Treatment* 2013; 24: 139-140.
17. Seçkin HY, Baş Y, Takçı Z, Kalkan G. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35: 89-91.
18. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests inpatients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 214-216.
19. Jansen T, Altmeyer P. Thrombocytosis induced by lowdose isotretinoin. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 956-957.
20. Hesdorffer CS, Weltman MD, Raftopoulos H, Mendelow B, Bezwoda WR. Thrombocytopenia caused by isotretinoin. *South African Medical Journal* 1986; 70: 705-706.
21. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37: 1622-1624.
22. Yilmaz T, Yilmaz A. Altered platelet morphological parameters in patients with retinal vein occlusion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1934-1939.