

İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE DİĞER HEMOGRAM PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the efficacy of isotretinoin treatment on neutrophil/lymphocyte ratio and the other hemogram parameters

Pınar Özüğüz, Seval Doğruk Kaçar*, Serap Polat*, Sena Ulu*, Şemsettin Karaca***

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Afyon*

***İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İzmir*

Özet

Amaç: Akne vulgariste sıklıkla kullanılan isotretinoin tedavisi sırasında pek çok farklı yan etki gelişebildiği bildirilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda isotretinoin kullanan hastaların kontrollerinde biyokimya ve hemogram gibi laboratuvar tetkiklerinin gerekliliği konusunda tartışmalı görüşler bulunmaktadır. Bu çalışmada isotretinoin tedavisi alan hastalarda sistemik inflamatuvar durumu göstermede kullanılan nötrofil/lenfosit oranı ve diğer hemogram parametrelerindeki değişimi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: İsoetretinoin tedavisi kullanan, 18-25 yaş aralığında, orta ve şiddetli akne vulgarisi olan 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki hemogram parametreleri SPSS 20.0 programına kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 21.12 ± 3.54 olan hastaların 37'si bayan, 30'u erkek idi. Hemogram parametrelerinden beyaz küre, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranında 2 değer arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Diğer parametrelerden monosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, bazofil, eozinofil, platelet ve hematokrit düzeylerinde fark görülmedi. Kırmızı hücreler, hemoglobin, kırmızı hücrelerin ortalama volumü ve plateletokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

Sonuç: İsoetretinoin tedavisi hemogram parametrelerinde değişikliklere yol açabilir. İlaç kullanım süresince özellikle hemoglobin düşüklüğüne, monosit artışına neden olabilir. Anemisi olan hastaları isotretinoin tedavisi altındayken yakın takip etmek gerekebilir. Buparametrelerin değerlendirildiği, çok sayıda hastanın yer aldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Eozinofil, isotretinoin, hemogram parametreleri, hemoglobin, monosit, nötrofil/lenfosit oranı

Abstract

Aim: There are reports of various side effects of isotretinoin. Recent studies have controversial results about the necessity of laboratory investigation including hemogram and blood chemistry of patients during the follow up period on isotretinoin. We aimed to investigate the effects of isotretinoin on Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) a systemic inflammation marker and the other hemogram parameters.

Material and methods: Sixty seven patients with moderate to severe acne vulgaris aged between 18 to 25, who were prescribed 0.5mg/kg isotretinoin, were included to the study. Patients' hemogram parameters before treatment and at the third month of treatment were recorded on SPSS 20.0 programme retrospectively. The difference between two values <0.05 was considered as statistically significant.

Results: There were 37 female and 30 male patients, with a mean age of 21.12 ± 3.54 years. There were no differences between the two groups by means of white blood count, neutrophil, lymphocyte counts and NLR. Among the other parameters, there was a statistically significant increase in monocyte count whereas basophil, eosinophil, platelet counts and hematocrit values revealed no differences. Red blood cells, hemoglobin, mean corpuscular volume and plateletocrit values revealed a statistically significant decrease ($p \leq 0.01$).

Conclusion: Isotretinoin, which is used as a miracle drug and favorable treatment of acne, may cause changes in hemogram parameters. It may lead to decreased hemoglobin values and increase of monocyte count during treatment. Patients with prominent iron deficiency may require close monitorization. Besides the unchanged NLR values may support no inflammatory reactions occur during isotretinoin treatment. Obviously multicentered studies, evaluating these parameters with larger sample sizes are required.

Keywords: Isotretinoin, hemogram parameters, hemoglobin, monocyte, eosinophil, neutrophil/lymphocyte ratio

Giriş

Akne vulgaris; pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İsoetretinoin akne vulgaris patogeneğinde rol oynayan anormal foliküler keratinizasyon, bakteriyel kolonizasyon, inflamasyon ve sebore üzerine etkili olan, efektif bir tedavi ajanıdır (1,2). Mukokutanöz, gastrointestinal, oküler yan etkilere, teratojenite, hepatotoksisite, dislipidemi gibi problemlere yol açabilmektedir. İsoetretinoinin hematolojik yan etkileri sık görülmemele birlikte tedavi sırasında nötropeni, trombositopeni, trombositoz gelişen olgular bildirilmiştir (3-5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda isoetretinoin kullanan hastalarda kontrollerde biyokimya ve hemogram gibi laboratuvar tetkiklerinin gerekliliği konusunda tartışmalı görüşler bulunmaktadır (2). Bu çalışmada isoetretinoin tedavisi alan hastalarda sistemik inflamatuvar durumu göstermede kullanılan nötrofil lenfosit oranı (NLO) (6) ve diğer hemogram parametrelerindeki değişimi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler

Afyon Kocatepe Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, orta ve şiddetli akne vulgarisi olan, 0.5 mg/kg isoetretinoin tedavisi alan, 18-25 yaş aralığında 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki hemogram parametreleri retrospektif olarak kaydedildi. NLO tam kan sayımında elde edilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Eşlik eden başka bir deri hastalığı, kardiyovasküler, karaciğer, böbrek hastalığı, diyabetes mellitusu, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tam kan sayımı COULTER LH 780 Hematology Analyzer (Beckman-Coulter, Inc., Miami, Florida, USA) ile yapıldı. Veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için bağımlı gruplar T testi, normal dağılıma uymayanlar için Wilcoxon testi yapıldı. İki değer arasındaki farklılık (p değeri) <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

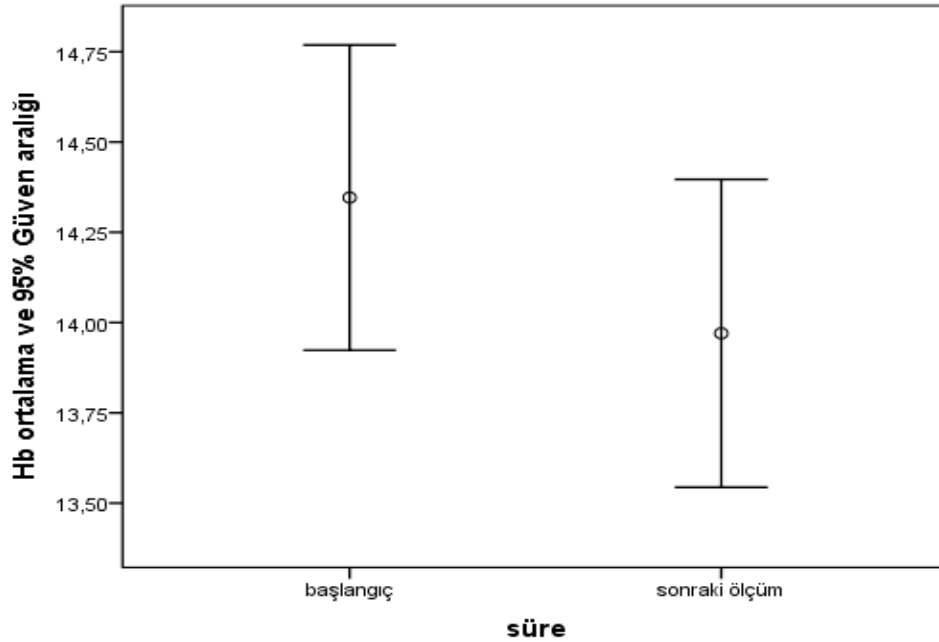
Yaş ortalaması 21.12±3.54 olan hastaların 37'si bayan, 30'u erkek idi. Hemogram parametrelerinden beyaz küre (p=0,54), nötrofil sayısı (p=0,15), lenfosit sayısı (p=0,19) ve NLO'da (p>0.05) tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki değerler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Diğer parametrelerden monosit düzeylerinde (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, bazofil (p=0,773), eozinofil (p=0,22), trombosit (p=0,30) ve hemotokrit (p=0,74) düzeylerinde fark görülmedi. Kırmızı hücreler (RBC) (p=0,03), hemoglobin (p=0,00), kırmızı hücrelerin ortalama volumü (MCV) (p=0,014)

ve plateletokrit (PCT) ($p=0,00$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Şekil 1, Tablo 1).

Tablo 1. İsoetretinoin tedavisinin hemoglobin parametrelerinin değerlendirilmesi

	İsoetretinoin Tedavisini öncesi	İsoetretinoin Tedavisinin 3. ayında	P değeri
Hemoglobin	14.34±1.73	13.97±1.74	<u>0.001</u>
MCV	86.41±7.38	85.60±7.14	<u>0.001</u>
RBC	4.98±0.57	4.97±0.57	<u>0.03</u>
Nötrofil	4.28±1.34	4.08±1.14	0.15
Lenfosit	2.28±0.56	2.36±0.48	0.19
Trombosit	251.92±55.13	255.86±58.11	0.30
NLO	1.99±0.76	2.00±0.85	0.83
Monosit	0.53±0.20	0.60±0.19	<u>0.002</u>
Bazofil	0.02±0.08	0.02±0.04	0.81
Eozinofil	0.12±0.9	0.14±0.15	0.39
Plateletokrit	0.24±0.58	0.20±0.54	<u>0.000</u>

RBC: Red Blood Cell MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Hücre Hacmi) NLO: Nötrofil Lökosit Oranı



Şekil 1: İsoetretinoin tedavisinde hemoglobin düzeylerindeki değişim

Tartışma

İsotretinoin 1980'li yıllardan beri akne vulgaris tedavisinde kullanılan, sentetik bir A vitamini analogudur (7,8). Oldukça etkin bir tedavi ajanı olmakla birlikte çeşitli yan etkilerle neden olabilmektedir. Mukokutanöz, oküler yan etkiler, karaciğer enzim yüksekliği, hiperlipidemi, artralji, miyalji gibi sık görülen yan etkilerinin dışında daha az sıklıkla çeşitli hematolojik yan etkiler de görülmektedir (2-4).

Literatürde, isotretinoin tedavisi sırasında gelişen trombositopeni olguları bildirilmiştir (9,10). Moeller ve ark.'nın bildirdiği olguda trombositopeni ilaç kesildikten 2 ay sonra düzeldiğinden muhtemel nedenin kemik iliği supresyonu olabileceği düşünülmüştür (4). Karadağ ve ark.'nın yaptığı 70 hastalık bir çalışmada ise; 3 aylık isotretinoin tedavisi sonrasında trombosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (5). Coto-Bizim çalışmamızda ise isotretinoin tedavisi ile trombosit değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ancak plateletokrit değerinde belirgin olarak azalma gözlenmiştir.

Michaëlsson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada beyaz küre ve nötrofil sayısının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (11). Friedman da lökopeni ve nötropeni gelişen bir olgu bildirmiştir (12). Bir başka olgu sunumunda ise isotretinoin kullanımı ile indüklenen agranülositoz bildirilmiştir (13). Toplum tabanlı, 13772 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada beyaz küre ve hemoglobin düzeyleri, tedavi öncesinde ve tedavi süresince ölçülmüş, tedavi süresince yapılan ölçümlerde düşük beyaz küre ve hemoglobin insidansının daha fazla olduğu, trombosit düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (14). Ertam ve ark.'nın yaptığı 91 hastalık bir çalışmada, hastaların tedavi öncesindeki ve tedavinin 5. ayındaki hemogramları karşılaştırılmış ve anlamlı değişiklik görülmemiştir (2). Çalışmamızda beyaz küre ve nötrofil sayısında farklılık olmazken, hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gözlemledik.

Bilgilerimize göre, inflamasyon göstergesi olarak kullanılan nötrofil/lenfosit oranı, hemogram parametrelerinden eozinofil, bazofil, monosit düzeyleri ve MCV, HCT, PCT düzeyleri isotretinoin kullananlarda daha önce değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda NLO, bazofil, eozinofil ve HCT düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadık. Monosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, RBC, MCV ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. İlacın hemogram parametrelerinde oluşturduğu bu değişikliklerin mekanizması net değildir. Hücre sayılarında azalma görülen hastalarda; immun aracılı mekanizmalar, non-immunolojik mekanizmalar ve kemik iliği supresyonu suçlanmıştır (4).

Akne vulgaris etyopatogenezinde inflamasyon bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda inflamasyonun göstergesi olarak, monosit artışının olduğunu gösteren veriler mevcuttur (15). Bizim çalışmamızda da isotretinoin tedavisinde monosit artışı gözlemlense de, yine bir sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan NLO da bir değişiklik saptanmamıştır.

Akne tedavisinde kullanılan isotretinoinin yan etkilerinin ve etkilediği kan parametrelerinin daha iyi bilinmesi hasta takibinde kolaylık sağlayacaktır. Belirgin olarak hemoglobin veya MCV düşüklüğü ve monosit yüksekliği olan hastalarda yakın takip etmek gerekebilir. Bu anlamda risk oluşturabilecek durumu olan hastalarda bu ilaç daha dikkatli kullanılabilir. Bu konuda yapılacak geniş hasta serilerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:316-23.
2. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests inpatients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214–6.
3. Michaelsson G, Vahlquist A, Mobacken H, Hersle K, Landegren J, Ronnerfalt L, et al. Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66:144–8.
4. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1622–4.
5. Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(2):139-40.
6. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013 Oct 22. [Epub ahead of print]
7. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet* 1980; 2: 1048–9.
8. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 3: 602–11.
9. Hesdorffer CS, Weltman MD, Raftopoulos H, Mendelow B, Bezwoda WR. Thrombocytopenia caused by isotretinoin. *S Afr Med J.* 1986;70(11):705-6.

10. Coto-Segura P, Galache C, Santos-Juanes J, Mallo-García S, Curto-Iglesias JR. Transient thrombocytopenia probably induced by isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(9):743-4.
11. Michaëlsson G, Vahlquist A, Mobacken H, Hersle K, Landegren J, Rönnerfält L, Nordin K, Franzén K, Pettersson U. Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(2):144-8.
12. Friedman SJ. Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol.* 1987;123(3):293-5.
13. Ozdemir MA, Kose M, Karakukcu M, Ferahbas A, Patiroglu T, Koklu E. Isotretinoin-induced agranulocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2007 Jul-Aug;24(4):425-6.
14. 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(8):1016-22.
15. Castrichini M, Lazzarini PE, Gamberucci A, Capecchi PL, Franceschini R, Natale M, Hammoud M, Moramarco A, Zimbone S, Gianhecchi E, Montilli C, Ricci G, Selvi E, Cantarini L, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. The purinergic P2×7 receptor is expressed on monocytes in Behçet's disease and is modulated by TNF-α. *Eur J Immunol.* 2013 Sep19.