




İzotretinoin Kullanımına Bağlı Sakroiliit Gelişimi

Sacroiliitis Associated with Using Isotretinoin: Case Report

 Münevver ÖZHAN EROL^a,
 Nuran SABİR^b,
 Füsün ŞAHİN^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
^bRadyoloji AD,
 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Denizli, TÜRKİYE

Received: 11.01.2018
 Received in revised form: 01.04.2018
 Accepted: 02.05.2018
 Available online: 23.11.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:
 Münevver ÖZHAN EROL
 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
 Denizli,
 TÜRKİYE/TURKEY
 mnvvr-ozhan@hotmail.com

Bu çalışmada, Ulusal Fiziksel Tıp ve
 Rehabilitasyon Kongresi (25-29 Nisan 2017,
 Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Sakroiliit, özellikle ankilozan spondilitin karakteristik bir bulgusu olmakla birlikte; psöriyatik artropati, ailesel Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı, hiperparatiroidizm gibi hastalıkların seyri sırasında görülebilmektedir. Ayrıca, literatürde Brusella enfeksiyonuna, kristallerin (gut-psödögot) indüklemesine, malign hastalıklara, izotretinoine bağlı sakroiliit olguları da mevcuttur. Akne tedavisinde kullanılan vitamin A türevi bir ilaç olan izotretinoinin, kas-iskelet sistemine ait en sık yan etkileri; artralji, miyalji olmakla birlikte daha nadir olarak sakroiliit, artrit ve polinöropati tabloları da bildirilmiştir. Bu çalışmada, akne tedavisi için izotretinoin tedavisi alan vve sakroiliit gelişen 23 yaşındaki bir kadın olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris; izotretinoin; sakroiliit; rehabilitasyon

ABSTRACT Although sacroiliitis is a characteristic finding of ankylosing spondylitis, it can be seen during the course of diseases such as psoriatic arthropathy, familial Mediterranean fever, Behçet's disease, hyperparathyroidism. In addition, there are cases of sacroiliitis associated with Brucella infection, induction of crystals (gut-pseudogout), malign diseases, isotretinoin in the literatur. The most frequent adverse effects of isotretinoin, a vitamin A derivative used in the treatment of acne, are arthralgia, myalgia and rarely sacroiliitis, arthritis and polyneuropathy. We aimed to present sacroiliitis in a 23-year-old female patient who received isotretinoin treatment for acne vulgaris in this case report.

Keywords: Acne vulgaris; isotretinoin; sacroiliitis; rehabilitation

Sakroiliak eklemde iltihabı olan sakroiliit, ankilozan spondilitin karakteristik bir bulgusu olmakla birlikte, ayrıca; psöriyatik artropati, ailesel Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı, hiperparatiroidizm gibi romatizmal ve nonromatizmal hastalıkların seyri sırasında da görülebilmektedir. Literatürde; Brusella enfeksiyonuna, kristallerin (gut-psödögot) indüklemesine, malign hastalıklara, izotretinoine bağlı sakroiliit hastaları da bildirilmiştir.¹

Akne tedavisinde kullanılan vitamin A türevi bir ilaç olan izotretinoin, trans retinoik asidin cis-izomeridir. Vücutta trans retinoik aside dönüşmekte ve daha sonra retinoik asit reseptörlerine ve retinoid asit reseptörlerine bağlanmaktadır. Etkisini ise akne patogeneğinde rol alan sebum hipersekresyonu, intraduktal epitelyal hiperkeratinizasyon, *Propionibacterium acnes* proliferasyonu ve inflamasyonu azaltarak göstermektedir.^{2,3} En sık yan etkileri, mukokutanöz, kas-iskelet, nörolojik ve oküler sistem üzerinedir. Kas-iskelet sistemine ait en sık yan etkileri ise artralji, miyalji ve

yumuşak doku kalsifikasyonudur. Daha nadir olmakla birlikte literatürde sakroiliit, artrit ve polinöropati tabloları da bildirilmiştir.^{1,4,5}

Bu çalışmada, akne vulgaris için izotretinoin tedavisi alan olguda sakroiliit gelişiminin sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Ev hanımı olan bekâr 23 yaşındaki kadın olgu, 1,75 m boyunda, 62 kg ağırlığında idi. Polikliniğimize iki aydır olan bel ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Gece ağrısı yoktu, 5-10 dk süren sabah tutukluğu tariflemekteydi. Ağrı hareketle artmakta, istirahatte değişmemekteydi. Ağrı en çok ayakta durma ve oturup kalkma sırasında oluyordu. Olgu, vizüel analog skala üzerinden 7 düzeyinde ağrı tarifliyordu. Travma öyküsü yoktu; ağız-göz kuruluğu, ateş, periferik eklem tutulumu, cilt değişikliği, fotosensitivite gibi romatolojik sorgulamasında özellik bulunmuyordu. Soy geçmişinde, babasında geçirilmiş Brusella enfeksiyonu mevcuttu. Son dört aydır akne için 30 mg/gün izotretinoin kullanmakta idi, başka ilaç kullanımı yoktu. Fizik muayenesinde bel hareket açıklığı tam ve ağrısızdı. Sağda sakroiliak kompresyon testi pozitifliği dışında özellik bulunmadı. Nörolojik muayenesi normal idi. Kan tetkiklerinde tam kan sayımı normal, C-reaktif protein, sedimentasyon ve 25-(OH)-Vitamin-D düzeyleri sırasıyla 0,275 mg/dL (<0,5 mg/dL), 33 mm/saat (<20 mm/saat) ve 8,13 ng/mL (21-29 ng/mL) idi. Brusella aglütinasyon testi ve insan lökosit antijeni [human leucocyte antigen (HLA-B27)] negatif bulundu. Sakroiliak grafide sağ sakroiliak eklemde daralma ve skleroz (Resim 1); sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de sağda daha belirgin olmak üzere her iki tarafta artiküler yüzeylerde düzensizlik, skleroza ait sinyal kaybı ve periartiküler kemik dokuda yağlanma ile uyumlu sinyal değişikliği (Resim 2) saptandı.

Bu bulgularla izotretinoin kullanımına bağlı sakroiliit düşünüldü. Olguya 50 mg/gün deksketoprofen trometamol başlandı ve izotretinoini kullanım devamının kararı için dermatoloğa yönlendirildi. Olgu ilacı bırakmak istemediğinden, dermatolog tarafından izotretinoin 20 mg/gün dozuna düşüldü. Bu arada 50.000 IU/hafta olacak şe-



RESİM 1: Sakroiliak grafisi.

kilde sekiz hafta D vitamini replasmanı yapıldı. Üç ay sonraki kontrolde ağrı yoğunluğu azalmıştı, yeni MRG'sinde tüm sakroiliit bulgularında regresyon mevcuttu (Resim 3). Hasta onamı alınarak olgu sunumu şeklinde hazırlandı.

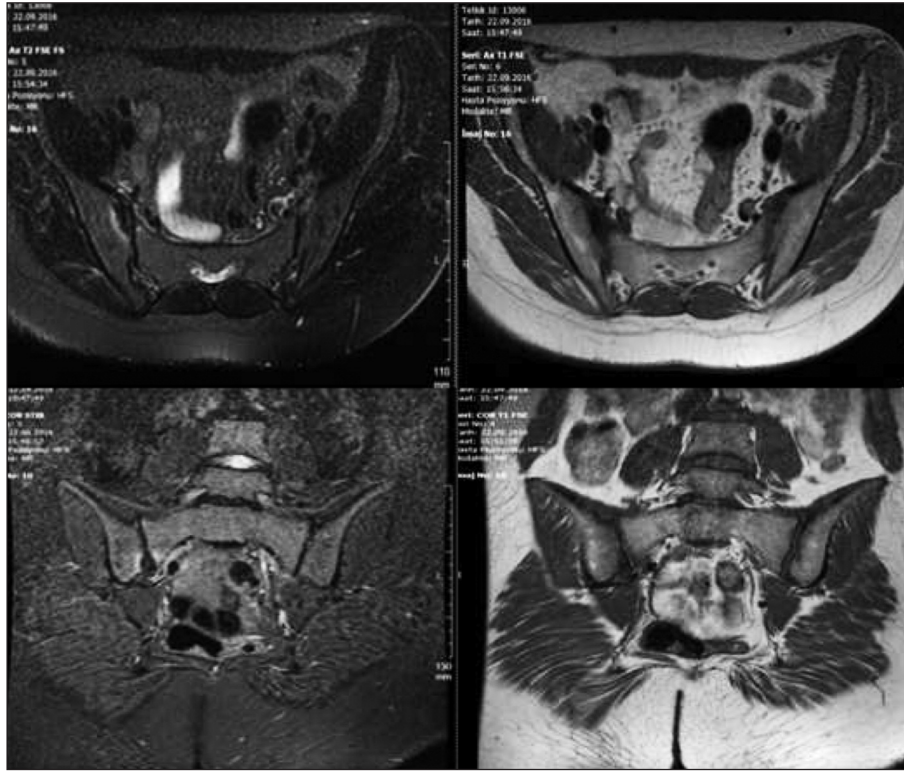
TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda, izotretinoine bağlı tek taraflı sakroiliit bulgusu tartışılmıştır. Olgu izotretinoin kullanmaya devam etmesine rağmen, nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAI) tedavisi ile şikâyetlerde ve MRG'de gerileme saptanmıştır.

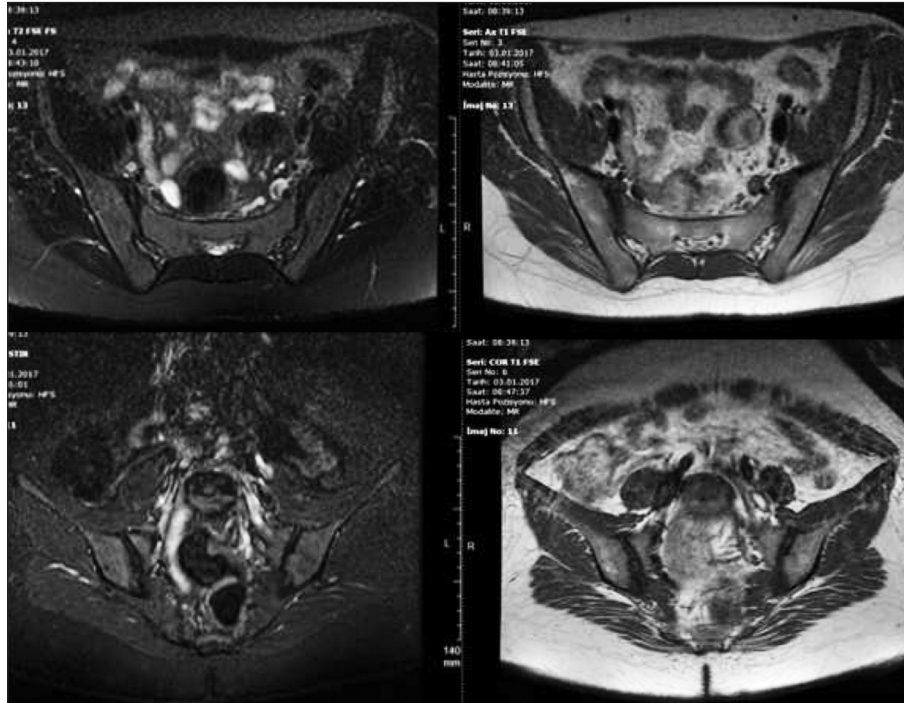
İzotretinoinin sakroiliit ile ilişkisine ait değerlendirme, 1981 yılında Naranjo tarafından Naranjo Olasılık Skalası ile yapılmıştır.⁶ Yapılan diğer çalışmalarla da bu ilişki desteklenmiştir.^{7,8} Naranjo Olasılık Skalası, bir yan etkinin ne derecede o ilaca bağlı olarak ortaya çıktığını değerlendiren 10 sorudan oluşan bir skaladır. Elde edilen puanlamaya göre ise ilaç ve yan etki arasındaki ilişki kesin, muhtemel, olası ve şüpheli yan etki olarak sınıflandırılmaktadır.⁶

İzotretinoin tarafından indüklenen sakroiliit mekanizması henüz açıklanamamıştır. İzotretinoinin deterjan benzeri özelliklerinin lipozomal membran yapısını değiştirdiği ve eklemi hafif travma ile dejenerasyona duyarlılaştırdığı düşünülmektedir.⁹

Literatürde, izotretinoin tedavisine bağlı gelişen sakroiliit hastaları sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu hastalarda ortak olarak izotretinoin kullanı-



RESİM 2: Olgunun tanı için çekirilen sakroiliak manyetik rezonans görüntülemesi.
Üste aksiyel kesit T2/T1, altta koronal kesit T2/T1 .



RESİM 3: Olgunun tedavi sonrası kontrol manyetik rezonans görüntüsü.
Üste aksiyel kesit T2/T1, altta koronal kesit T2/T1.

mından önce bel ağrısı şikâyetlerinin olmadığı, bir-üç aylık izotretinoin tedavisinden sonra şikâyetlerinin başladığı ve kesin tanının sakroiliak MRG ile konulduğu vurgulanmaktadır. Tüm hastalarda ilacın bırakılması ile birlikte semptomlar düzelmiş ve en az üç ay sonra çekilen MRG'lerinde sakroiliit bulgularında düzelme olduğu görülmüştür. MRG'deki düzelme 6-10 ay arasındaki takiplerde gösterilmiştir. Tüm hastalarda romatoid faktör, antinükleer antikor ve Brusella testlerinde patoloji saptanmamıştır.^{4,5,7-14} Literatürdeki hastalardan sadece ikisinde HLA-B27 pozitifliği tespit edilmiştir.^{4,8}

İzotretinoin tedavisine bağlı spondiloartropati ile ilişkili semptomları inceleyen tek prospektif kontrollü çalışma, Alkan ve ark.nın yaptığı çalışmadır.¹⁵ Bu çalışmaya, izotretinoin kullanan 42 akne vulgaris hastası ve tetrasiklin kullanan 32 akne vulgaris hastası dâhil edilmiştir. İzotretinoin grubunda 6 (%14,28) hastada inflamatuvar bel ağrısı, üç hastada aşıl entezopatisi ve 1 (%2,38) hastada tek taraflı sakroiliit saptanmıştır. İnflamatuvar bel ağrısı olan hiçbir hastada HLA-B27 pozitifliği tespit edilmiştir.

Baykal Selçuk ve ark.nın yaptığı çalışma, izotretinoin tedavisine bağlı geliştiği düşünülen izole sakroiliit prevalansını değerlendiren ilk çalışmadır.⁵ Bu çalışmada, izotretinoin kullanan hastalarda inflamatuvar bel ağrısı prevalansı %21,9, sakroiliit

prevalansı %8,2 saptanmıştır. Tedavinin kesilmesinden üç ay sonra ise semptomlar tamamen düzelmiştir.

Olgumuzda da literatürdeki diğer hastalarla paralel bir şekilde, şikâyetler izotretinoin kullanımından iki ay sonra başlamıştı. Hastaların büyük bir çoğunluğunda olduğu gibi, bizim olgumuzda da HLA-B27 negatif idi. Ancak, literatürdeki diğer hastalarda izotretinoin tedavisi kesilip NSAİ ilaç başlanırken, olgumuz ilacı bırakmak istemediğinden dermatolog tarafından doz azaltılıp NSAİ ilaç desteği ile izlenmiştir. Diğer hastalarda en erken üçüncü ayda olmak üzere, daha çok 6. ay-10. aylardaki kontrollerinde MRG bulgularında anlamlı düzelme izlenmiştir. Olgumuzun da üç ay sonraki kontrol MRG'sinde regresyon gözlenmiş olmakla birlikte kontrol MRG ile tekrar değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Sonuç olarak; akne tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılan izotretinoinin çok bilinen sistemik yan etkilerinin yanı sıra, kas-iskelet sistemine ait yan etkileri açısından da dikkatli olunması gerekmektedir. İzotretinoine bağlı sakroiliit gelişiminin atlanmaması için, sakroiliit saptanan genç hastalarda bir neden olarak izotretinoin kullanımının da sorgulanması ve hastaların ilaç kesildikten sonra sakroiliit açısından takip muayenelerinin ve kontrol MRG'lerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Slobodin G, Rimar D, Boulman N, et al. Acute sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:851-6. [Crossref] [PubMed]
- Tan J, Boyal S, Desai K, et al. Oral isotretinoin: new developments relevant to clinical practice. *Dermatol Clin.* 2016;34:175-84. [Crossref] [PubMed]
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:162-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Eksioglu E, Oztekin F, Unlu E, et al. Sacroiliitis and polyneuropathy during isotretinoin treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:122-4. [Crossref] [PubMed]
- Baykal Selçuk L, Aksu Arıca D, Baykal Şahin H, et al. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36:176-9. [Crossref] [PubMed]
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45. [Crossref] [PubMed]
- Rozin AP, Kagna O, Shiller Y. Sacroiliitis and severe disability due to isotretinoin therapy. *Rheumatol Int.* 2010;30:985-6. [Crossref] [PubMed]
- Yılmaz B, Coşan F, Cefle A. Bilateral acute sacroiliitis due to isotretinoin therapy: a case report. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:604-5. [Crossref] [PubMed]
- Dincer U, Cakar E, Kıralp MZ ve ark. Can isotretinoin induce sacroiliitis: three cases. *Turk J Rheumatol.* 2008;23:157-9.
- Levinson M, Gibson A, Stephenson G. Sacroiliitis secondary to isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2012;53:298-300. [Crossref] [PubMed]
- Geller AS, Alagia RF. Sacroiliitis after use of oral isotretinoin--association with acne fulminans or adverse effect? *An Bras Dermatol.* 2013;88:193-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Çakır T, Subaşı V, Bilgili A, et al. A Case with bilateral sacroiliitis and polyneuropathy development due to isotretinoin use. *Arch Rheumatol.* 2014;29:304-8. [Crossref]
- Yılmaz Tasdelen O, Yurdakul FG, Duran S, et al. Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:466-9. [Crossref] [PubMed]
- Barbareschi M, Paresce E, Chiaratti A, et al. Unilateral sacroiliitis associated with systemic isotretinoin treatment. *Int J Dermatol.* 2010;49:331-3. [Crossref] [PubMed]
- Alkan S, Kayiran N, Zengin O, et al. Isotretinoin-induced spondyloarthropathy-related symptoms: a prospective study. *J Rheumatol.* 2015;42:2106-9. [Crossref] [PubMed]