

# HAFİF VE ORTA DERECELİ AKNEDE İNTERMITANT İZOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

## EFFECTIVENESS OF INTERMITTENT ISOTRETINOIN TREATMENT IN MILD AND MODERATE ACNE

Yeşim KAYMAK, M.D., Nilsel İLTER\*, M.D.

Gazi Üniversitesi Mediko Sosyal Sağlık Merkezi, Ankara, Türkiye  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı\*, Ankara, Türkiye  
Gazi Medical Journal 2004; 15: 127-131

### ABSTRACT

**Purpose:** Isotretinoin is the only drug that affects all factors in the pathogenesis of acne. Recently, its use has become popular in the treatment of mild and moderate acne that is unresponsive to long-term antibiotic therapy and chronic, leading to scarring and negative psychologic effects. The aim of our study was to investigate the effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild and moderate acne. **Methods:** Forty-two patients with mild or moderate acne localized on the face enrolled in the study. Over six months, 0.5-0.75 mg/kg/day isotretinoin was applied for only one week per month to all patients according to the degree of acne and number of inflammatory lesions. **Results:** Twenty-six (61.9%) of the 42 patients completed the six-month therapy. At the end of the treatment, complete improvement was observed in 21 (80.7%) of the 26 patients. All adverse effects seen in patients were mild and discontinuation of the treatment was not necessary. **Conclusion:** Intermittent isotretinoin treatment is a safe and effective choice in patients with mild and moderate acne.

**Key Words:** Isotretinoin, Intermittant Therapy, Low Dose Therapy.

### GİRİŞ

Akne vulgaris, pilosebace birimi tutan, multifaktöriyel etiyojolojiye sahip, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak, sıklıkla yüze, daha az olarak omuzlar, sırt ve göğüse yerleşen, açık-kapalı komedon, papül, püstül, nodül ve kistler şeklinde görülmektedir (1).

Akne vulgaris, %70-87 oranında adölesan

### ÖZET

**Amaç:** İzotretinoin, akne patogenezindeki tüm faktörleri birden etkileyen tek ilaçtır. Son yıllarda, uzun süreli antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, kronik seyir izleyen, skarlaşmaya meyilli ve bu nedenle olumsuz psikolojik etkileri olan orta ve hafif dereceli akne tedavisinde de kullanımı gündeme gelmiştir. Çalışmamızın amacı, orta ve hafif dereceli aknesi olan hastalarda intermitant uygulanan izotretinoinin etkinliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza yüz bölgesi yerleşimli, orta ve hafif dereceli aknesi olan 42 hasta katıldı. Her hastaya belirlenen akne derecesine ve inflamatuvar lezyon sayısına göre 0,5-0,75 mg/kg/gün dozda izotretinoin, ayda bir hafta kullanılıp, üç hafta kullanılmamak üzere toplam altı ay süreyle uygulandı. **Bulgular:** Çalışmamıza alınan 42 hastadan 26'sı (%61,9), altı aylık tedaviyi tamamladı. Tedavinin sonunda 26 hastadan 21'inde (%80,7) tam düzelme saptandı. Hastalarımızda gözlenen yan etkilerin tümü hafif düzeyde olup, ilacın kesilmesini gerektirmedi. **Sonuç:** Orta ve hafif dereceli aknesi olan hastalarda, intermitant izotretinoin tedavisinin etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** İzotretinoin, İntermitant Tedavi, Düşük Doz Tedavi.

çağda izlenmekte ve 15-18 yaşlarında pik yapmaktadır (2). Püberte sonrası spontan regresyon görülmekle birlikte, hastaların %10'unda 25 yaş üzerinde de devam etmektedir. Patogenezinde, sebum sekresyonunda artış, anormal folliküler keratinizasyon, mikrobiyal kolonizasyon ve inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (3).

İzotretinoin, akne patogenezindeki tüm

faktörleri birden etkileyen tek ilaçtır (4). Ülkemizde son birkaç yıldır, özellikle tedaviye dirençli nodüler ve nodülokistik akne de kullanımı yaygınlaşmıştır (5-7). Tedavi protokollerinde doz 0,1-1,6 mg/kg/gün'e, tedavi başarısı ise %49,1'den %98'e kadar değişmektedir (7,8).

Son yıllarda, uzun süreli antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, kronik seyir izleyen, skarlaşmaya meyilli ve bu nedenle olumsuz psikolojik etkileri olan orta ve hafif dereceli akne tedavisinde de kullanımı gündeme gelmiştir (9).

Çalışmamızın amacı, orta ve hafif dereceli aknesi olan hastalarda intermitant uygulanan izotretinoinin etkinliğini araştırmaktır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza yüz bölgesi yerleşimli, orta ve hafif dereceli aknesi olan 42 hasta katıldı. Kronik seyir gösteren, konvansiyonel tedavilere dirençli ya da tedavi sonrasında hemen relaps gözlenen akne hastalarının çalışmaya alınmasına dikkat edildi. Hastalarımızın 28'i kadın, 14'ü erkek olup, yaşları 18-29 arasında değişmekteydi.

Tedavi başlangıcında hastaların yaşları, kiloları, aknenin süresi ve önceden kullandıkları tedaviler sorgulandı. Dermatolojik inceleme ile Leeds tekniği kullanılarak, akne dereceleri belirlendi (10). Leeds tekniğine göre akne derecelerinin 1,5'in altında olmasına dikkat edildi. Ayrıca alın, yanaklar, çene ve boynu içine alan bölgelerdeki inflamatuvar lezyonlar sayılarak not edildi.

Her hastaya belirlenen akne derecesine ve inflamatuvar lezyon sayısına göre 0,5-0,75 mg/kg/gün dozda izotretinoin, ayda bir hafta kullanılıp, üç hafta kullanmamak üzere toplam altı ay süreyle uygulandı. Orta dereceli olgulara 0,75 mg/kg/gün, hafif dereceli olgulara 0,5-0,6 mg/kg/gün dozda izotretinoin başlandı. Tedavinin sonunda klinik iyileşme, akne derecesi ve inflamatuvar lezyon sayısı not edilirken, ilaca bağlı olarak geliştiği düşünülen yan etkiler belirlendi.

Tedaviye başlamadan önce ve aylık kontrollerde her hastanın karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, direk ve total bilirubin) ve lipid profilleri (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid) istendi. Ayrıca gebe kalma potansiyeli olan kadın hastalardan gebelik testi istenerek,

tedavi süresinde ve en az üç ay sonrasına kadar gebe kalmamaları önerildi.

Veriler ortalama  $\pm$  Standart sapma (Ort  $\pm$  SD) olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirmede grup içi analizde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışmamıza yüz bölgesi yerleşimli, orta ve hafif dereceli aknesi olan, yaşları 19-29 arasında değişen, 28'i kadın, 14'ü erkek, toplam 42 hasta alındı. Tedaviye başlamadan önce hastaların Leeds tekniği ile belirlenen akne dereceleri 0.75-1,5 ve inflamatuvar lezyon sayıları 4-18 arasında değişiyordu. Hastaların tedavi öncesi akne derecelerine ait ortalama değerleri  $1,09 \pm 0,29$  iken, inflamatuvar lezyon sayılarına ait ortalama değerler  $10,26 \pm 4,46$  (ort  $\pm$  SD) olarak bulundu.

Çalışmamıza alınan 42 hastadan 26'sı (%61,9), altı aylık tedaviyi tamamladı. Tedaviyi tamamlayan 26 hastanın 19'u (%73,0) orta, 7'si (%26,9) hafif dereceli akneye sahipti. Dördüncü ayın sonunda hiçbir düzelme saptanamayan dört hastanın tedavisine aylık tam doz protokolüyle devam edildi. Bu dört hastanın orta dereceli aknesi vardı ve Leeds skoru 1,5'di. Beş hasta tedavi başladıktan sonra kontrole hiç gelmezken, üç hasta birinci ayın, üç hasta ikinci ayın, bir hasta üçüncü ayın sonunda takipten kayboldu. Altı aylık, ayda bir hafta, intermitant izotretinoin tedavisi çalışmayı tamamlayan 26 hasta tarafından oldukça iyi tolere edildi. Altıncı ayın sonunda akne dereceleri ve inflamatuvar lezyon sayıları belirgin olarak azalmıştı.

Tedavinin sonunda 26 hastadan 21'inde (%80,7) tam düzelme saptandı. Akne derecelerinin 0,1'e gerilemesi ve hiç lezyon kalmaması tam düzelme olarak belirlendi. Tedavi sonrası akne derecelerine ait ortalama değerleri  $9,423 \pm 0,18$  iken, inflamatuvar lezyon sayılarına ait ortalama değerler  $0,76 \pm 1,58$  (ort $\pm$ SD) olarak saptandı. Ortalama değerlerin grup içi karşılaştırılmasında; tedavi sonrası akne derecelerinde. tedavi öncesine kıyasla anlamlı düşme tespit edildi ( $p=0,001$ ). Benzer olarak tedavi sonrası inflamatuvar lezyon sayıları da, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı düşme gözlemlendi ( $p=0,001$ ). Tam düzelme saptanan olguların 15'inde akne lezyonları orta dereceli altısında hafif dereceli idi ve Leeds skorları 1-1,5 arasında değişiyordu. Tam düzelme



saptanamayan olgulardan 4'ü orta dereceli, 1'i hafif dereceli idi. Kısmi düzelme saptanan beş hastadan birinde sekiz inflamatuvar lezyon, (Leeds skoru 1), ikisinde dört inflamatuvar lezyon (Leeds skoru 0,5) ve ikisinde de bir inflamatuvar lezyon mevcuttu ve yeni lezyon çıkmaya devam ediyordu.

Çalışmamız süresinde hastalarımızda gözlemlediğimiz yan etkiler Tablo 1'de belirtilmiştir. Bu yan etkilerin tümü hafif düzeyde olup, ilacın kesilmesini gerektirmedi.

Tablo - 1: Tedavi süresinde izlenen yan etkiler.

Yan etkiler	Hasta Sayısı	%
Keilit	26	100
Akne aktivasyonu	23	88,4
Kas ve eklem ağrısı	15	57,6
Burun kanaması	1	50
El üzerlerinde kuruma ve dermatit	10	38,4
Konjonktivit	9	34,6
Başağrısı	8	30,7
Halsizlik	3	11,5
Sinirlilik	2	0,76
Trigliserid yüksekliği (272 ve 285 mg/dl)	2	0,76
Kolesterol yüksekliği (206 mg/dl)	1	0,38
SGPT yüksekliği (45,60 u/dl)	2	0,76
Direk bilirubin yüksekliği (1,7 mg/dl)	1	0,38

## TARTIŞMA

İzotretinoin, alltrans retinoik asidin sentetik bir izomeri olup, klasik tedavilere yanıt vermeyen nodüler ve nodülökistik akne uzun süreli bir etkinliğe sahip olduğu kanıtlanmış bir ajandır (11).

Oral izotretinoin, en etkili sebosupresif ajandır. Sebace bez hacmini %90, sebum üretimini %70-90 oranında azaltmaktadır. Bazal sebosit proliferasyonunu ve sebum üretimini baskılamaktadır. Sebostatik aktivite doz bağımlıdır. Tedavi kesildikten sonra, sebum içeriği normale dönerken, sebum miktarı bazal değerinin %40'ı civarında kalmaktadır (3). Ayrıca keratinosit maturasyonu ve adhezyonunu değiştirerek, komedon oluşumunu azaltmaktadır (12). Propionibacterium acnes'i (P.acnes) direk olarak etkilemesine de, sebum üretimindeki baskılanma follüküler mikroyüzeyde değişikliğe neden olarak P.acnes sayısında indirek azalmaya yol açmakta ve böylece antiinflamatuvar etki oluşturmaktadır (13).

Hafif akneli olgularda topikal antibiyotikler ilk tedavi seçeneği iken, orta ciddiyetteki

formlarda antibiyotikler ve antiandrojen ajanlar etkilidir. Ancak antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, akneli hastaların derilerinde dirençli bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır (14). Antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, Propionibacterium zincirlerinin, bir ya da daha fazla antibiyotiğe dirençli olduğu gösterilmiştir. P.acnes'in, özellikle eritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere direnç geliştirdiği bildirilmiştir (15). Oral izotretinoin tedavisi sonucunda dirençli bakteri oranında azalma saptanmıştır. Antibiyotik direnci yokken, uzun dönem antibiyotiklere yanıt alınamamasının sebebi; sebum sekresyon hızının yüksekliğine bağlı olarak etken maddenin dilüsyonu olabileceği düşünülmektedir. İzotretinoin ile bir aylık tedavi sonrası sebum sekresyon hızı %90 azalmaktadır (16,17).

Konvansiyonel tedaviler, etkilerinin geç başlaması nedeniyle inflamasyonu hızlı bir şekilde azaltmamakta ve kalıcı skarlaşmaya neden olabilmektedir (18). Tedavinin geç başlaması, lezyonların sık tekrarlaması ve skar oluşması, akneye bağlı psikolojik morbiditeyi arttırmaktadır. Akneli hastalarda ikili ilişkilerde zorlanma, sosyal fobi, depresyon, anksiyete, intihar düşünceleri ve intihar girişimi bildirilmiştir (19-21). İzotretinoin, etkisinin hızlı başlaması nedeniyle skarlaşma ciddiyetini de azaltmaktadır. Bu nedenle, orta ve hafif dereceli olgularda da, etkisinin hızlı başlaması ve inflamatuvar lezyonlarda %90'ın üzerinde düzelme sağlaması nedeniyle izotretinoin tercih edilebilmektedir. Ciddi depresyon ya da dismorfofobi gibi akne ile indüklenen psikolojik stresi olan hastaların izotretinoin ile tedavisi önerilmektedir (18). Akne gibi yaşam kalitesinin bozulduğu hastalıklarda, izotretinoin gibi etkili tedavilerin, hastalık öncesi yaşam kalitesine döndürebileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada dört farklı yaşam kalitesi ölçeği kullanılmış ve izotretinoin tedavisinin sosyal fonksiyonları, mental sağlığı ve kendine güveni belirgin iyileştirdiği gösterilmiştir (22).

İzotretinoinin tedavi dozunun seçiminde farklı fikirler bulunmaktadır. Standart olarak 0,5-1 mg/kg/gün doz izotretinoin 20-24 hafta süreyle önerilmektedir. Düşük dozla tedavi sonrası rekürrens daha sık gözlenmektedir (23, 24). 10 yıllık izlemde, 1 mg/kg/gün doz ile tedavi edilenlerde, tedavi sonrası rekürrens %22-30



oranında, 0,5 mg/kg/gün ile tedavi edilenlerde ise %39-82 olarak bildirilmiştir (24). Cunliffe ve arkadaşlarının çalışmasında, ciddi nodüler kistik akneli ve konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, orta ve hafif dereceli akneli toplam 1000 hastaya izotretinoin ile tedavi edilmiş, izotretinoinin skarlaşmaya meyilli ve psikolojik strese neden olan orta ve hafif dereceli olgularda da kullanılabilceği ve toplam maliyet açısından da uygun olabileceği bildirilmiştir (4).

Son yıllarda, yeni izotretinoin formülasyonları ve düşük doz ya da intermitant tedavi protokolleri denenmektedir. Özellikle erişkin hastalarda, yağlı cildi olanlarda ve kronik seyirli orta ve hafif dereceli aknesi olan hastalarda 0,1 mg/kg/gün gibi düşük doz ya da intermitant tedavi protokolleri bildirilmiştir (25).

Goulden ve arkadaşları, erişkin hastalardaki, kronik seyirli ve konvansiyonel tedavilere dirençli hafif ve orta dereceli akne, intermitant, düşük doz izotretinoin tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla 25 yaşın üzerindeki 80 hastaya, ayda bir hafta 0,5 mg/kg/gün doz izotretinoin tedavisini, altı ay süreyle uygulamışlardır. Tedavinin sonunda 68 hastada (%88) tam düzelme tespit edilirken, yan etki olarak sadece hafif düzeyde keilit gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, total akne derecesi 1'den küçük, inflamatuvar lezyon sayısı 20'den az, sebum sekresyon hızı 1,25 mikrogram/cm<sup>2</sup>/dk olan hastalarda, intermitant, düşük doz izotretinoinin etkili ve tam doz protokolüne göre yan etki ve maliyet açısından daha uygun olduğunu söylemişlerdir (9).

Biz de çalışmamızda orta ve hafif dereceli aknesi olan 42 hastada, ayda bir hafta 0,5-0,75 mg/kg/gün dozda altı ay süreyle uygulanan izotretinoinin etkinliğini araştırdık. Bu tedaviyi tamamlayan 26 hastadan 21'inde (%80,7) tam düzelme, beşinde (%19,2) kısmi düzelme saptadık. Dördüncü ayın sonunda hiçbir düzelme saptanamayan dört (%9,5) hastada aylık, hergün, tam doz protokolüne geçildi. Hastalarımızda gözlemlediğimiz yan etkiler hafif düzeyde idi ve ilacın kesilmesini gerektirmedi. Çalışmamızda tam ve kısmi düzelme saptanan hastaların oranları Goulden ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Hastalarımızda daha fazla yan etki görülmesinin nedeni orta dereceli aknesi olan olgulara daha yüksek doz izotretinoin uygulamamız olabileceğini düşünmekteyiz.

Palmer ve arkadaşları, standart doz izotretinoin tedavisinin kesilmesinden hemen sonra relaps gözlenen erişkin hastalarda, haftada 1-2 gün, düşük doz izotretinoin tedavisinin uzun süreli kullanım sonuçlarını araştırmışlar, orta dereceli aknesi olan sekiz erişkin hastaya, tedavi kesildikten sonra birkaç hafta içinde gelişen relapslar için, haftada bir ya da iki kez, 20 mg/gün izotretinoin önermişler ve relaps gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada lezyonların tekrarlamamasının, hastaların psikolojisini olumlu yönde etkilediği ve maliyet açısından da uygun olduğu belirtilmiştir (26).

Benzer olarak, Amichai ve arkadaşlarının çalışmasında da, 23-42 yaşlarında 12 kadın hasta, tam doz izotretinoin tedavisi sonrasındaki 6 ay-2 yıl içinde gelişen relapslar için, haftada 20 mg. İzotretinoin ile üç yıla ulaşan sürelerle tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmada tedavi süresince relaps izlenmeyen hastalarda yan etkilerin yok denecek kadar az gözlendiği bildirilmiştir (27).

Son olarak Straudd ve arkadaşları izotretinoinin yeni bir formülasyonunu denemişler, tek doz, 0,4 mg/kg/gün mikronize izotretinoin ile ikiye bölünmüş olarak uygulanan 1 mg/kg/gün tedavisini karşılaştırmışlar, 20 hafta sonunda etkinlik açısından farklılık saptamamışlardır. Ayrıca bu tedavi ile mukokutanöz yan etkiler ve hipertrigliseridemini nadir gözlendiğini bildirmişlerdir (28).

Sonuç olarak, orta ve hafif dereceli aknesi olan hastalarda, intermitant izotretinoin tedavisinin etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu hastalarda önerilen kümülatif doza ulaşamadığı için, rekürrens gelişimi açısından hastaların yakın takibi gerekmektedir.x

**Correspondence to:** Uzm. Dr. Yeşim KAYMAK  
Hoşdere Cad. Şair Baki Sok. 2/5  
Y. Ayrancı  
ANKARA - TÜRKİYE  
Tel: 312 - 442 12 16  
Cep: 0532 592 02 77  
E-mail: yesimkaymak@yahoo.com

## KAYNAKLAR

1. Baysal V, Yıldırım M, Alan H. Akne vulgarisli olgularda kullanılan çeşitli tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması. *T Klin Dermatoloji* 1998; 1-6.
2. Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003; 1042-1048.
3. Strauss JS, Thibautat DM. Diseases of the sebaceous glands. In: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick JB (eds). *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 769-784.
4. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PCM, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, Golhick H, et al. Roacutane treatment guidelines: Results of an international survey. *Dermatology* 1997; 351-357.
5. Köse O. Nodüler ve kistik aknele izotretinoin tedavisi. XVI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Program ve Özetler 129.
6. Karaoğlu S. Nodülökistik ve klasik tedavilere dirençli aknelerde izotretinoin. *T Klin Dermatoloji* 1997; 181-186.
7. Sarıcaoğlu H, Tunali Ş, Alpakut Ş, Ergus B, Aydoğan K. Akne vulgaris tedavisinde izotretinoin klinik etkisi (18 ay süreli izlem sonuçları). *T Klin Dermatoloji* 1998; 8: 24-28.
8. Peck GL, Olsen TG, Batkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Cross EG, Windhorst DB, Cheripko. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 735-745.
9. Goulden V, Clark SM, Mcgeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; 106-108.
10. Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris-the Leeds technique. *British Journal of Dermatology*, 1984; 83-92.
11. Erdem T, Karakuzu A, Özdemir Ş, Akdeniz N, Şahan F, Atasoy M. Nodüler ve nodülökistik aknele izotretinoin. *T Klin Dermatoloji*, 1999 ; 75-78.
12. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 150-157.
13. Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia AN. Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* 1986; 390-393.
14. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ, McGinley KT, Eady EA, Leyden JJ, Ravenscroft J, Vyaknam S, Vowels B. Does oral isotretinoin prevent Propionibacterium acnes resistance? *Dermatology* 1997; 4-9.
15. Eady EA, Jones CE, Tipper JL, Cove JH, Cunliffe WJ, Layton AM. Antibiotic resistant propionibacteria in acne: Need for policies to modify antibiotic usage. *Br Med J* 1993; 555-556.
16. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later: A safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993; 292-296.
17. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: S2-S7.
18. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Dermatology* 1995; 284-287.
19. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*, 1998; 846-850.
20. Kellet SC, Gawkodger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999; 273-282.
21. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol* 2000; 354-357.
22. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Ryan TJ, Finlay A. Standard patient-assessed quality of life instruments can be used to measure the benefits of acne treatment. *Br J Dermatol* 1995; 45-35.
23. Chivot M, Midoun H. Isotretinoin and acne: A study of relapses. *Dermatologica* 1990; 180: 240-243.
24. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: Which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993; 297-301.
25. Piquero-Martin J, Misticone S, Piquero-Casals V, Piquero-Casals J. Topic therapy-mini isotretinoin doses vs topic therapy-systemic antibiotics in the moderate acne patients. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: S382.
26. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. 'Microdose' isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000; 205-206.
27. Amichai B. Long-term mini-doses of isotretinoin in the treatment of relapsing acne. *J Dermatol*. 2003; 30: 572.
28. Zoubolis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003; 37-53.