

## Evaluating the Role of Omega 3 on the Side Effects of Isotretinoin in Patients with the Acnea Vulgaris

Mina Mirnezami<sup>1\*</sup>

1. Assistant Professor, Department of Dermatology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 29 Jun 2016, Accepted: 23 Aug 2016

### Abstract

**Background:** Acne vulgaris is chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. Patients experience psychological burdens like depression, anxiety, and low self-esteem. Isotretinoin is used in the treatment of severe and recalcitrant acne; however, this treatment is associated with a number of partially common adverse effects that it sometimes may stop the process of treatment. The aim of this study is to evaluate the effect of oral omega 3 on side-effects of isotretinoin.

**Materials and Methods:** One hundred eighteen patients with severe acne vulgaris were randomly divided into two groups. Control group received isotretinoin (0.5 mg/kg) alone and case group received isotretinoin (0.5 mg/kg) combined with omega 3 (2 capsules) daily. The duration of treatment was 16 weeks. Mucocutaneous side-effects were assessed in patients (4, 8, 12, 16th wk).

**Results:** Lip dryness (4, 8, 12th wk) and dryness of nose, skin, eye in the 4th week in the patients with acne vulgaris treated with isotretinoin and omega 3 was lesser than in the patients treated with isotretinoin alone, that this difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Based on the results of this study, Omega 3 decreased the mucocutaneous side effects in the patients with acne vulgaris who received isotretinoin.

**Keywords:** Acne vulgaris, Isotretinoin, Omega 3

\*Corresponding Author:

Address: Department of Dermatology, Vliasr Hospital, Arak, Iran  
Email: mirnezamim@yahoo.com

## بررسی اثر امگا ۳ خوراکی بر عوارض جلدی مخاطی ایزوترتینوئین در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس

مینا میرنظامی<sup>۱\*</sup>

۱. استادیار، متخصص پوست، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۴/۰۹ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۶/۰۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** آکنه ولگاریس بیماری التهابی مزمن واحد پیلوسباسه می‌باشد. بیماران، اختلالاتی روانی از جمله افسردگی، اضطراب و کاهش اعتماد به نفس را تجربه می‌کنند. ایزوترتینوئین در درمان آکنه‌های مقاوم و شدید استفاده می‌شود، ولی این درمان همراه با عوارض جانبی نسبتاً شایعی همراه است که گاهی موجب قطع درمان می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی اثر امگا ۳ خوراکی بر عوارض جانبی ایزوترتینوئین است.

**مواد و روش‌ها:** ۱۱۸ بیمار بالغ مبتلا به آکنه شدید به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه شاهد ایزوترتینوئین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به تنهایی و گروه مورد ایزوترتینوئین را با همین دوز به همراه دو عدد کپسول امگا ۳ به صورت روزانه دریافت کردند. درمان تا ۱۶ هفته ادامه پیدا کرد و بیماران از نظر شیوع عوارض جلدی و مخاطی در هفته ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ پس از درمان مورد معاینه بالینی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** خشکی لب (در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲) و خشکی بینی، پوست و چشم در هفته ۴ در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس تحت درمان با ایزوترتینوئین و امگا ۳ خوراکی نسبت به گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین به تنهایی، کمتر دیده شد که این اختلاف از نظر آماری معنادار بود ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج حاصل از مطالعه، تجویز امگا ۳ در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس تحت درمان با ایزوترتینوئین سبب کاهش عوارض جلدی مخاطی ناشی از ایزوترتینوئین می‌شود.

**واژگان کلیدی:** آکنه ولگاریس، امگا ۳، ایزوترتینوئین

## مقدمه

آکنه و لگاریس یک بیماری شایع واحد پیلوسباسه است که دو جنس را در سن بلوغ مبتلا کرده در اغلب موارد با اتمام دوران بلوغ فعالیت آن کاهش می‌یابد. با وجود این شدت و مدت این فعالیت در افراد مختلف متفاوت بوده اشکال شدیدتر بیماری در مردان و انواع طولانی مدت آن در زنان شایع‌تر می‌باشد. در بعضی از مطالعات شیوع آن در افراد ۱۲ تا ۲۵ را ۸۵ درصد ذکر شده است (۱-۲).

آکنه در موارد خفیف بدون اسکار خوب شده ولی انواع شدید آن باعث عوارض دائمی پوست می‌گردد (۱-۳). ضایعات در مناطقی از پوست که غدد سباسه زیادی داشته باشند شیوع و شدت بیشتری دارد. در سن بلوغ هم‌زمان با تولید سبوم پروپیونی باکتریو آکنه در پوست تکثیر یافته و به دنبال آن غشاء اپیتلیال فولیکولی دچار تغییر شده توبی‌هایی به نام کومدون ایجاد می‌کند که منشا ایجاد ضایعات بعدی می‌باشد. درمان‌های دارویی موثر در آکنه شامل بنزوئیل پراکسید آنتی بیوتیک‌های موضعی و خوراکی می‌باشد (۱). ایزوترتینوئین یک رتینوئید خوراکی وابسته به ویتامین A می‌باشد که در سال‌های اخیر باعث ایجاد انقلابی عظیم در درمان آکنه‌های شدید و مقاوم شده است ولی با عوارض قابل توجه جلدی مخاطی و سیستمیک مشابه آن چه در هیپرویتامینوز A دیده می‌شود همراه است (۱، ۴). از میان آنها خشکی لب، مخاط بینی، ملتحمه و خشکی پوست بسیار شایع هستند (۵-۷). در مواردی این عوارض به حدی شدید و برای بیمار آزاردهنده می‌شوند که سبب عدم تمایل بیمار به ادامه درمان شده و پزشک مجبور به کاهش دوز یا قطع دارو می‌شود.

امگا ۳ دارای اثرات ضد التهابی می‌باشد (۸-۹). در یک‌سری از مطالعات اثر آن در بهبودی آگزما (۱۰-۱۱) و جلوگیری از بیماری‌های آلرژیک (۱۲) دیده شده است. در مطالعه کانگاری و همکاران اثر امگا ۳ بر بهبودی علائم سندرم چشم خشک دیده شد (۱۳). در مطالعه بهارگاوا و

همکاران بر روی بیماران با خشکی چشم ناشی از لنز تماسی امگا ۳ به طور معناداری خشکی چشم را کاهش داد (۱۴). مطالعه کریزات و همکاران نیز موید بهبودی علائم خشکی چشم به دنبال تجویز امگا ۳ بود (۵). در مطالعه بارسلوس تجویز امگا ۳ در رت سبب کاهش از دست رفتن آب اپیدرم و در نتیجه افزایش هیدراتاسیون پوست شده و سبب کاهش خشکی پوست می‌شود (۱۵).

تاکنون مطالعه‌ای جهت ارزیابی اثرات امگا ۳ خوراکی بر عوارض جلدی مخاطی ناشی از ایزوترتینوئین در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس انجام نشده است. از آنجا که امگا ۳ داروی ارزان قیمت و در دسترس است و عوارض جانبی چندانی ندارد اگر این دارو در بهبودی عوارض جلدی مخاطی ایزوترتینوئین موثر باشد از آن می‌توان جهت کاهش صدمات و آزردهی‌های بیماران ناشی از خشکی پوست و سطوح مخاطی و در نتیجه افزایش رضایت و همکاری بیماران استفاده کرد.

## مواد و روش‌ها

این طرح با کد اخلاق ۵-۱۴۶-۹۲ و با کد IRCT201306238241N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد.

در این مطالعه مورد/شاهد با روش نمونه‌گیری آسان ۱۱۸ بیمار مبتلا به آکنه و لگاریس مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست بیمارستان ولیعصر و کلینیک امام رضا وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به آکنه شدید یا متوسط که به درمان‌های معمول پاسخ ندادند، پس از کسب رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی هپاتیت خانم‌های باردار شیرده عدم تمایل به داشتن کنتراسپشن به مدت طولانی مصرف امگا ۳ و ویتامین A، حساسیت به غذاهای دریایی اختلالات خون‌ریزی دهنده مصرف آسپرین یا وارفارین از مطالعه حذف شدند. بیماران مورد مطالعه به طور تصادفی ساده به دو گروه (بر اساس روزهای مراجعه فرد یا زوج) تقسیم شدند. به یک گروه ایزوترتینوئین با دوز ۰/۵kg/mg به تنهایی و به گروه

دیگر ایزوترتینوئین با همین دوز به علاوه دو عدد کپسول امگا ۳ به صورت روزانه تجویز گردید. پس از شروع درمان در هفته‌های ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ بیماران از نظر عوارض جلدی مخاطی توسط متخصص پوست ویزیت شده و در پرسش‌نامه‌ای که به همین منظور تهیه شده بود ثبت گردید. این عوارض عبارت بودند از اریتم صورت خشکی پوست صورت پوسته ریزی لب خشکی پوست بدن و وجود یا عدم وجود التهاب لب تشکیل کراست در بینی خون‌ریزی از بینی تحریک چشمی که در چک لیست وارد شد. در نهایت داده‌ها جمع آوری شده از دو گروه، به محیط نرم افزار اماری SPSS۱۶ وارد شد و با رسم جداول و استفاده از آزمون‌های آماری تی تست و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

۱۰۴ بیمار مطالعه را کامل کردند. گروه آزمون ۵۰ نفر و گروه کنترل ۵۴ نفر بودند. در کل نمونه‌های مورد بررسی ۶۷ نفر (۶۴.۴ درصد) زن و ۳۷ نفر (۳۵.۶ درصد) مرد بودند. محل بروز آکنه ۷۷ مورد (۷۴ درصد) صورت و ۲۷ نفر (۳۶ درصد) صورت و تنه بود. میانگین سن بیماران نیز  $4/9 \pm 22/8$  سال بود و میانگین مدت بیماری  $3/6 \pm 4/9$  سال بود. دو گروه از نظر سن و میانگین مدت بیماری بر اساس آزمون تی گروه‌های مستقل، مشابه جدول ۱، تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند.

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سن و مدت ابتلاء به تفکیک گروه

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p
سن	ایزوترتینوئین	۵۴	۲۳/۱۶	۴/۶	۰/۵۲۵
	ایزوترتینوئین+امگا ۳	۵۰	۲۲/۵۴	۵/۳	
مدت ابتلا	ایزوترتینوئین	۵۴	۴/۸۷	۳/۴	۰/۷۷۷
	ایزوترتینوئین+امگا ۳	۵۰	۵/۰۸	۳/۸	

همچنین دو گروه در شروع مطالعه از نظر توزیع فراوانی جنس و محل بروز آکنه با تست کای دو مشابه جدول ۲ بودند.

جدول ۲: مقایسه توزیع فراوانی جنس و محل بروز آکنه در دو گروه

متغیر	شاخص	گروه		p
		ایزوترتینوئین	ایزوترتینوئین+امگا ۳	
جنس	مرد	۱۹	۱۸	۰/۹۳۱
	زن	۳۵	۳۲	
محل ضایعه	صورت	۳۷	۴۰	۰/۱۸۲
	صورت و تنه	۱۷	۱۰	

تحت درمان با ایزوترتینوئین و امگا ۳ و گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین به تنهایی تفاوت آماری معنادار دیده شد اما در هفته ۱۶ این تفاوت معناداری بین دو گروه دیده نشد.

از نظر نسبت بروز عوارض نیز، دو گروه مطابق جداول ۳ بر اساس آزمون آماری کای دو مقایسه شدند. بر اساس این جدول بین بروز خشکی لب در هفته ۴، ۸ و ۱۲ در گروه

جدول ۳: مقایسه درصد بروز عوارض در دو گروه به تفکیک زمان معاینه

متغیر	گروه	عدد P	
		ایزوترتینوئین	ایزوترتینوئین+امگا ۳
خشکی لب هفته ۴	۷۸.۷	۵۸	۰/۰۳۰
خشکی لب هفته ۸	۶۴.۸	۵۰	۰/۰۴۱
خشکی لب هفته ۱۲	۴۴.۴	۲۶	۰/۰۴۴
خشکی لب هفته ۱۶	۲۵.۶	۱۴	۰/۱۳۰
خشکی بینی ۴	۳۳.۳	۱۲	۰/۰۱۰
خشکی بینی ۸	۲۴.۱	۱۰	۰/۰۰۳
خشکی بینی ۱۲	۱۴	۲	۰/۰۲۰
خشکی بینی ۱۶	۱۱.۱	۰	۰/۰۰۱
خشکی پوست ۴	۴۰.۷	۱۶	۰/۰۰۳
خشکی پوست ۸	۲۲.۲	۱۰	۰/۰۲۱
خشکی پوست ۱۲	۱۸.۵	۸	۰/۰۰۲
خشکی پوست ۱۶	۱۱.۱	۲	۰/۰۱۳
خشکی چشم ۴	۱۳	۴	۰/۰۴۶
خشکی چشم ۸	۹.۳	۶	۰/۵۳۳
خشکی چشم ۱۲	۳.۷	۰	۰/۱۶۹
خشکی چشم ۱۶	۰	۰	۱/۰۰

بین بروز خشکی چشم فقط در هفته ۴ در گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین و امگا ۳ و گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین به تنهایی تفاوت آماری معنادار دیده شد ولی با ادامه درمان خشکی چشم در هفته‌های ۸، ۱۲ و ۱۶ بین دو گروه تحت درمان تفاوت آماری معناداری دیده نشد. به طور کلی افراد مبتلا به آکنه در این مطالعه که علاوه بر ایزوترتینوئین

بین بروز خشکی بینی در هفته ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ در گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین و امگا ۳ و گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین به تنهایی تفاوت آماری معنادار دیده شد. بین بروز خشکی پوست در هفته ۴، ۸، ۱۲ و ۱۶ در گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین و امگا ۳ و گروه تحت درمان با ایزوترتینوئین به تنهایی تفاوت آماری معنادار دیده شد.

**تشکر و قدردانی**

از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه که این طرح (با شماره ۹۰۶) را از لحاظ مالی حمایت نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

**منابع**

- 1-Lynn D, Umari T, Dunnick C, Dellavalle R. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7:13-25.
- 2-Acne vulgaris and Quality of life among young adults in south india. *IJD FOCUS*. 2015; 60(1):33-40.
- 3- Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Acne: the role of medical nutrition therapy. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(3):416-30.
- 4-Merita Grajqevci Kotori. Low-dose Vitamin "A" Tablets—treatment of Acne Vulgaris. *Med Arch*. 2015 Feb; 69(1): 28–30.
- 5-Creuzot C, Passemard M, Viau S, Joffre C, Pouliquen P, Elena PP, et al. Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids. *J Fr Ophthalmol*. 2006 Oct; 29(8):868-73.
- 6-Goforoushan F, Azimi H, Goldust M. Efficacy of vitamin E to prevent dermal complications of isotretinoin. *Pak J Biol Sci*. 2013 Jun 1; 16(11):548-50.
- 7-Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. The new therapy schema of the various kinds of acne based on the mucosa-skin side effects of the retinoids. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012 Sep; 31(3):188-94.
- 8-Weise C, Ernst D, van Tol EA, Worm M. Dietary polyunsaturated fatty acids and non-digestible oligosaccharides reduce dermatitis in mice. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013 Jun; 24(4):361-7.
- 9-Yaghmae R, Karamali F. Effect of Omega 3 with topical steroid in patients with psoriasis. *Y UMS J*. 2012; 17(1):1-5.
- 10-Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Arakawa M. Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children:

کپسول امگا ۳ نیز دریافت کردند نسبت به بیمارانی که تنها ایزوترتینوئین گرفتند عوارض جلدی مخاطی کمتری نشان دادند.

**بحث**

همانند سایر مطالعات در مطالعه حاضر نیز آکنه ولگاریس در زنان شایع‌تر از مردان بود (۶۴.۴ درصد بیماران زن و بقیه مرد بودند). میانگین سنی در بیماران ما  $22/8 \pm 4/9$  سال بود که در مطالعه گلفروشان و همکاران نیز میانگین سنی ۲۲ بود (۶).

در مطالعه ما صورت در تمامی موارد و تنه در ۳۶ درصد موارد درگیر بود. در مطالعه گل‌فروشان و همکاران نیز صورت در تمامی موارد و تنه در ۴۰ درصد بیماران درگیر بود (۶).

تاکنون مطالعه‌ای در مورد بررسی اثر امگا ۳ بر روی عوارض ایزوترتینوئین صورت نگرفته است که در این جا بتوانیم آن را با یافته‌های مطالعه خود مقایسه نماییم اما همانند مطالعه بارسلوس (۱۵) تجویز امگا ۳ در این مطالعه خشکی پوست ناشی از ایزوترتینوئین را کاهش داد که شاید مانند آن مطالعه ناشی از افزایش هیدراتاسیون پوست باشد.

در این مطالعه خشکی چشم در بیماران دریافت کننده امگا ۳ در هفته ۴ نسبت به بیمارانی که امگا ۳ دریافت نکردند کمتر دیده شد که مطالعات بهارگاو (۱۴) و کانگاری (۱۳) و کروزوت (۵) نیز در سندرم خشکی چشم تجویز آن را موثر یافتند که در مطالعه ما نیز شاید امگا ۳ با افزایش ترشح اشک سبب کاهش خشکی چشم می‌شود.

با توجه به عوارض ایزوترتینوئین بعضی از بیماران درمان را کامل نکرده و از مطالعه حذف شدند.

**نتیجه گیری**

با توجه به تاثیر امگا ۳ خوراکی بر کاهش عوارض جلدی مخاطی ایزوترتینوئین خوراکی در بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس، تجویز آن در بیماران توصیه می‌گردد.

the Ryukyus Child Health Study. BMC Public Health. 2011 May 21;11:358.

11-Alm B, Aberg N, Erdes L, Möllborg P, Pettersson R, Norvenius SG, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. Arch Dis Child. 2009 Jan;94(1):11-5.

12-Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2009 Jun;64(6):840-8.

13-Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-

Broumand M, et al. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. Ophthalmology. 2013 Nov;120(11):2191-6.

14-Bhargava R, Kumar P. Oral omega-3 fatty acid treatment for dry eye in contact lens wearers. Cornea. 2015 Apr;34(4):413-20.

15-Barcelos RC, de Mello-Sampayo C, Antoniazzi CT, Segat HJ, Silva H, Veit JC, et al. Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model. J Dermatol Sci. 2015 Sep;79(3):298-304.