



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities^{☆,☆☆}



Hamdi Tasli^{a,*}, Aslan Yurekli^b, Mert Cemal Gokgoz^c e Omer Karakoc^d

^a Birecik State Hospital, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Sanliurfa, Turquia

^b Bayburt State Hospital, Department of Dermatology, Bayburt, Turquia

^c Siirt State Hospital, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Siirt, Turquia

^d Gulhane Medical School, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara, Turquia

Recebido em 13 de maio de 2018; aceito em 20 de outubro de 2018

Disponível na Internet em 9 de dezembro de 2019

KEYWORDS

Isotretinoin;
Rhinomanometry;
Acne;
Saccharine test

Abstract

Introduction: Isotretinoin (13 cis-retinoic acid) is the most effective treatment for acne vulgaris and is the only treatment option that can provide either remission or a permanent cure.

Objective: The aim of this study was to use both subjective and objective methods to assess the nasal complaints of patients with severe acne who received oral isotretinoin therapy.

Methods: Fifty-four subjects were enrolled in the study. All the subjects were assessed with subjective (NOSE and VAS questionnaires) and objective (rhinomanometry and saccharine) tests to determine the severity of their nasal complaints.

Results: The mean severity scores (min: 0; max: 100) for nasal dryness/crusting and epistaxis were 0.47 ± 1.48 (0–5); 0.35 ± 1.30 (0–5) at admission, 3.57 ± 4.45 (0–10); 2.26 ± 4.71 (0–20) at the first month, and 4.28 ± 6 (0–20); 2.26 ± 4.71 (0–20) at the third month of the treatment respectively. Total nasal resistance of 0.195 ± 0.079 (0.12–0.56) Pa/cm³/s at admission, 0.21 ± 0.084 (0.12–0.54) Pa/cm³/s at the first month, and 0.216 ± 0.081 (0.14–0.54) Pa/cm³/s at the third month.

Conclusion: Oral isotretinoin therapy can cause the complaint of nasal obstruction. In addition, nasal complaints, such as dryness/crusting and epistaxis, significantly increase in patients during the therapy schedule.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.004>

[☆] Como citar este artigo: Tasli H, Yurekli A, Gokgoz MC, Karakoc O. Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:99–104.

^{☆☆} Este trabalho foi feito na Gulhane Medical School, Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ankara, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: hamditasli@gmail.com (H. Tasli).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

2530-0539/© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Isotretinoína;
Rinomanometria;
Acne;
Teste de sacarina

Efeitos nasais da terapia com isotretinoína oral**Resumo**

Introdução: A isotretinoína (ácido-13 cis-retinóico) é o tratamento por via oral mais eficaz para acne vulgar e é a única opção de tratamento que pode produzir remissão ou cura permanente. **Objetivo:** Usar métodos subjetivos e objetivos para avaliar as queixas nasais de pacientes com acne grave que receberam terapia com isotretinoína oral.

Método: Foram incluídos no estudo 54 indivíduos. Todos os indivíduos foram avaliados por meio de testes subjetivos (questionários NOSE e escala EVA) e objetivos (rinomanometria e teste de sacarina) para determinar a gravidade de suas queixas nasais.

Resultados: Os escores médios de gravidade (min: 0; max: 100) para ressecamento/crosta e epistaxe nasal foram de $0,47 \pm 1,48$ (0-5); $0,35 \pm 1,30$ (0-5) no início, $3,57 \pm 4,45$ (0-10); $2,26 \pm 4,71$ (0-20) no primeiro mês e $4,28 \pm 6$ (0-20); $2,26 \pm 4,71$ (0-20) no terceiro mês do tratamento, respectivamente. A resistência nasal total foi de $0,195 \pm 0,079$ (0,12 a 0,56) Pa/cm³/s no início, $0,21 \pm 0,084$ (0,12 a 0,54) Pa/cm³/s no primeiro mês e $0,216 \pm 0,081$ (0,14 a 0,54) Pa/cm³/s no terceiro mês.

Conclusão: A terapia com isotretinoína por via oral pode resultar em queixa de obstrução nasal. Além disso, queixas nasais, tais como ressecamento/formação de crosta e epistaxe, aumentam significativamente nos pacientes durante o esquema terapêutico.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A acne é uma doença dermatológica crônica caracterizada pelo desenvolvimento de lesões e cicatrizes que perduram pela vida toda.¹ Esse distúrbio é mais comum e mais grave na adolescência (70% a 87% da população adolescente) e sua incidência diminui gradativamente na idade adulta.² Apresenta uma fisiopatologia complexa, envolve queratinização anormal, disfunção hormonal, crescimento bacteriano e hipersensibilidade imunológica.³ Pode ser dividida tradicionalmente em três categorias, de acordo com o tipo de lesão e as apresentações dos sintomas: leve, moderada e grave. A forma mais amplamente aceita de tratamento para acne grave é a isotretinoína por via oral (ácido 13-cis-retinóico).

A isotretinoína oral foi aprovada pela primeira vez para o tratamento da acne vulgar em 1982.⁴ Foi originalmente indicada para tratamento na dose de 1 a 2 mg/kg/dia até uma dose cumulativa de 120 a 150 mg / kg, geralmente administrada em 4 a 5 meses.⁵ Embora tenha um perfil de segurança favorável, a principal limitação da isotretinoína são seus efeitos adversos bem descritos. O efeito adverso mais comum é o ressecamento mucocutâneo das superfícies epidérmicas, dá origem a queilite, xerose e dermatite.⁶ Apesar da ampla gama de efeitos adversos, inclusive queixas nasais, como epistaxe, nenhum dos estudos ainda mencionou a sensação de obstrução nasal e ressecamento/formação de crosta.

O objetivo deste estudo foi usar métodos subjetivos e objetivos para avaliar as queixas nasais de pacientes com acne grave que receberam terapia com isotretinoína oral.

Método

Pacientes com acne grave tratados com isotretinoína oral foram incluídos neste estudo entre 10 de agosto de 2014 e 10 de maio de 2016. O estudo foi feito de acordo com os princípios da declaração de Helsinque e foi previamente aprovado pelo comitê de ética local (2015-269). Todos os dados foram coletados prospectivamente e cada indivíduo foi incluído no estudo após o consentimento informado por escrito. Todos os indivíduos preencheram o questionário NOSE (do inglês *Nasal Obstruction Symptom Evaluation*) para determinar a gravidade de suas queixas nasais. Dois métodos objetivos – rinomanometria anterior e teste de sacarina – também foram aplicados em cada paciente. Esses questionários e testes foram feitos em todos os pacientes no início e após o primeiro e o terceiro mês da terapia com isotretinoína oral e os resultados foram comparados estatisticamente para identificar alterações nas queixas nasais durante o processo de tratamento. A dose cumulativa de tratamento, que foi mais reprodutível e confiável do que a dose diária, foi usada como medida no presente estudo. O tratamento com isotretinoína foi administrado a uma dose cumulativa de 120 mg / kg durante 6 meses.

Avaliação subjetiva da via aérea nasal

A escala NOSE consiste em cinco itens relacionados à obstrução (congestão nasal ou nariz entupido, obstrução ou bloqueio nasal, dificuldade para respirar pelo nariz, dificuldade para dormir, não conseguir respirar pelo nariz durante o exercício) e é um método fácil para determinar a

gravidade das queixas. Duas perguntas sobre a gravidade do ressecamento/formação de crostas nasais e epistaxe também foram feitas e pontuadas, além da escala NOSE. Todos os itens foram pontuados com uma escala Likert de 5 pontos e escalonados até um escore total de 0 a 100. Escores maiores indicaram maior obstrução nasal e sintomas mais graves de ressecamento/formação de crostas nasais e epistaxe. A Escala Visual Analógica (EVA) permite que os pacientes classifiquem seus sintomas em uma escala linear de 10 cm, onde 0 corresponde a sintomas que não constituem um problema e 10 são os sintomas mais incômodos imagináveis.⁷

Avaliação objetiva da via aérea nasal

A rinomanometria anterior foi usada para avaliação objetiva da obstrução nasal. Durante o teste, o paciente foi instruído a sentar-se na posição vertical e a respirar tranquilamente por 20 a 30 minutos com um fluxo de ar mínimo de 300 cm³/s. Com esse método, o fluxo aéreo nasal foi medido em uma narina de cada vez e o tubo sensível à pressão foi trocado de um lado para o outro. Portanto, as curvas de pressão/fluxo e as medidas de resistência ou condutância nasal foram determinadas separadamente para cada passagem nasal e o total foi então calculado.⁸

O teste de sacarina foi usado para determinar o *clearance* mucociliar (CMC). Cada indivíduo estava sentado e posicionado com a cabeça levemente estendida. Um grânulo de sacarina de 2 a 3 mm de diâmetro foi colocado pelo testador, sob controle visual, 2 cm dentro da narina direita. Cada indivíduo foi instruído a engolir a cada 30 segundos, determinado com um cronômetro. O indivíduo usou um cronômetro para indicar o momento da primeira percepção do sabor doce da sacarina e registrou o tempo em minutos. O CMC nasal normal deve variar entre 9 e 17 minutos.⁹

Crítérios de inclusão/exclusão

Apenas pacientes adultos com acne grave foram recrutados. Após exame médico detalhado, foi feito exame otorrinolaringológico completo, inclusive endoscopia nasal após vasoconstricção nasal. Os critérios de exclusão incluíram idade abaixo de 18 anos, qualquer terapia medicamentosa dentro de 6 meses, rinossinusite crônica de acordo com os critérios do EPOS,¹⁰ doença sinusal inflamatória ou infecciosa, rinite alérgica, história de radioterapia em cabeça e pescoço, malignidade nasossinusal, história ou evidência clínica de qualquer cirurgia nasal.

Análise estatística

A avaliação das respostas foi feita com a comparação dos escores do questionário NOSE no início e durante o tratamento com isotretinoína oral por 3 meses. O teste dos postos sinalizados de Wilcoxon foi aplicado para medir a magnitude do efeito para a avaliação estatística e para comparar os resultados dos testes subjetivos e objetivos. As análises estatísticas foram feitas com o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 17.0 para Windows; SPSS Inc., IL, EUA). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Foram incluídos no estudo 54 indivíduos. A média da idade foi 21 ± 3 (18–33 anos). O tratamento com isotretinoína oral foi interrompido devido a efeitos colaterais adversos em 12 dos 54 pacientes. Três pacientes não conseguiram tolerar os testes objetivos, mas fizeram os testes subjetivos e sete pacientes não compareceram às consultas de seguimento regular, mas perguntamos a esses pacientes por telefone e obtivemos as respostas dos testes subjetivos. Completamos o estudo com testes subjetivos administrados a 42 dos 54 pacientes e testes objetivos administrados a 32 dos 54 pacientes no início e no primeiro e terceiro meses do esquema de terapia com isotretinoína oral.

Testes subjetivos

Os escores médios do NOSE foram $14,04 \pm 16,49$ (0-50) na admissão, $20,11 \pm 20,34$ (0-75) no primeiro mês e $19,04 \pm 19,63$ (0-75) no terceiro mês do tratamento. Os escores médios na EVA foram $1,59 \pm 1,43$ (1-3) no início, $2,14 \pm 1,8$ (2-3) no primeiro mês e $2,21 \pm 1,91$ (2-3) no terceiro mês do tratamento. Apenas 4 (9,5%) dos 42 pacientes referiram ressecamento/formação de crostas no início do tratamento. No primeiro e terceiro meses, 18 (43%) pacientes apresentaram essa queixa (tabela 1). Os escores médios de gravidade (min: 0; max: 100) para ressecamento/formação de crostas nasais foram de $0,47 \pm 1,48$ (0-5) no início, $3,57 \pm 4,45$ (0-10) no primeiro mês e $4,28 \pm 6$ (0-20) no terceiro mês de tratamento. Apenas 3 (7%) dos 42 pacientes referiram epistaxe no início do tratamento. No primeiro e terceiro meses, 13 (31%) e 11 (26,2%) pacientes apresentaram queixa de sangramento nasal. Os escores médios de gravidade da epistaxe (min: 0; max: 100) foram de $0,35 \pm 1,30$ (0-5) no início, $2,61 \pm 4,45$ (0-15) no primeiro mês e $2,26 \pm 4,71$ (0-20) no terceiro mês de tratamento (tabela 2).

As diferenças entre os escores no início e durante a terapia foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), mas o primeiro e o terceiro mês não foram estatisticamente significantes para as escalas NOSE e EVA, gravidade do ressecamento/crostas nasais ou para epistaxe ($p = 0,7$; 0,8, 0,8, 1).

Testes objetivos

O escore médio para a resistência nasal total foi de $0,195 \pm 0,079$ (0,12 a 0,56) Pa/cm³/s no início, $0,21 \pm 0,084$ (0,12 a 0,54) Pa/cm³/s no primeiro mês e $0,216 \pm 0,081$ (0,14-0,54) Pa/cm³/s no terceiro mês. O escore médio do fluxo nasal total foi 834 ± 200 (247-1256) cm³/s no início, 803 ± 188 (383-1.211) cm³/s no primeiro mês e 773 ± 203 (322-1.201) cm³/s no terceiro mês de terapia. As diferenças entre os escores médios no início e no primeiro mês; e entre o primeiro e o terceiro meses não foram estatisticamente significantes, tanto para a resistência nasal total ($p = 0,26$ -1) quanto para o fluxo nasal ($p = 0,54$ -1) (tabela 1).

O tempo da atividade mucociliar nasal, determinado pelo teste de sacarina, foi de $9,03 \pm 2,11$ min (5-15) no início, $9,9 \pm 2,06$ min (7-15) no primeiro mês e $9,68 \pm 1,94$ min (6-14) no terceiro mês (tabela 1). As diferenças entre os

Tabela 1 Resultados de testes subjetivos e objetivos de pacientes com acne grave que receberam terapia oral com isotretinoína

	Testes subjetivos				Testes objetivos					
	Escala NOSE		Escala EVA		Rinomanometria				Teste da sacarina (min.)	
					Resistência nasal (Pa/cm ³ /s)		Fluxo nasal (cm ³ /s)			
	Score ± SD	<i>p</i>	Escore ± DP	<i>p</i>	Escore ± DP	<i>p</i>	Escore ± DP	<i>p</i>	Escore ± DP	<i>p</i>
Início	14,04 ± 16,49	< 0,05	1,59 ± 1,43	< 0,05	0,195 ± 0,079	0,26	834 ± 200	0,54	9,03 ± 2,11	< 0,05
1 mês	20,11 ± 20,34	0,7	2,14 ± 1,8	0,8	0,21 ± 0,084	1	803 ± 188	1	9,9 ± 2,06	0,1
3 meses	19,04 ± 19,63		2,21 ± 1,91		0,216 ± 0,081		773 ± 203		9,68 ± 1,94	

DP, desvio-padrão; EVA: Escala Visual Analógica; NOSE (*Nasal Obstruction Symptom Evaluation*).

Tabela 2 Escores de gravidade do ressecamento/crostras nasais e epistaxe

	Início				1 mês			3 meses			p
	n	%	ME ± DP	p	n	%	ME ± DP	n	%	ME ± DP	
Ressecamento/ crostras	4/42	10%	0,47 ± 1,48	<0,05	18/42	43%	3,57 ± 4,45	18/42	43%	4,28 ± 6	0,8
Epistaxe	3/42	7%	0,35 ± 1,30	<0,05	13/42	31%	2,61 ± 4,45	11/42	26%	2,26 ± 4,71	1

DP, desvio-padrão; ME, média do escore.

escores no início e durante a terapia foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), mas a diferença entre o primeiro e o terceiro meses não foi estatisticamente significativa ($p = 0,1$).

Discussão

A isotretinoína é o tratamento mais eficaz para acne vulgar e é a única opção de tratamento que pode produzir remissão ou cura permanente.¹¹ O efeito adverso mais comum é o ressecamento mucocutâneo das superfícies epidérmicas associado a queilite, xerose e dermatite.⁶ Além desses efeitos colaterais, as queixas nasais, como sensação de obstrução nasal e ressecamento/formação de crostras nasais, foram avaliadas neste estudo, pois não haviam sido avaliadas anteriormente. De acordo com este estudo, foi demonstrado que a terapia com isotretinoína oral causou a sensação de obstrução nasal, epistaxe e ressecamento/formação de crostras durante os três meses de seguimento.

O mecanismo das queixas nasais pode ser explicado pelas alterações histopatológicas que ocorrem em resposta ao tratamento com isotretinoína oral. A isotretinoína é um derivado da vitamina A que diminui a proliferação, diferenciação e atividade dos cílios sebáceos, interrompe seu ciclo celular.¹¹ As secreções dos cílios sebáceos hidratam a passagem nasal e determinam a viscosidade e elasticidade do muco que fica no topo da camada ciliar da mucosa. Eles protegem a mucosa do ressecamento e fornecem uma fisiologia nasal apropriada. A isotretinoína também inibe a síntese lipídica sebácea e reduz a taxa de excreção de sebo.¹² Esses mecanismos bloqueiam o desenvolvimento da acne, mas também causam ressecamento mucocutâneo, um dos efeitos adversos mais comuns já mencionados.⁶ O ressecamento mucocutâneo pode levar à formação de crostras, que podem facilmente obstruir a passagem nasal e dar origem à queixa de obstrução nasal.

Vários estudos anteriores avaliaram a presença de epistaxe devido ao tratamento com isotretinoína. Blasiak et al. encontraram epistaxe em 37,9% dos 116 pacientes com acne que usaram isotretinoína oral por 12 meses e descreveram a epistaxe como um dos sintomas mais comuns durante o tratamento.¹³ Ertam et al.¹⁴, Gorpelioglu et al.¹⁵ e Alzoubi et al.¹⁶ também encontraram epistaxe em 23,1%, 40% e 55,4%, respectivamente, de suas coortes de pacientes de seus estudos, enquanto observamos isso em 19% de nossos 42 pacientes. A epistaxe é um efeito colateral comumente aceito do tratamento com isotretinoína e foi responsabilizada pelo ressecamento mucocutâneo observado em todos esses estudos; entretanto, o mecanismo que leva à epistaxe ainda permanece incerto. O ressecamento mucocutâneo e o surgimento de crostras, que foram observados em 33% de

nossos pacientes, podem causar danos à mucosa nasal, com efeito traumático, e essa provavelmente foi a causa da epistaxe. De qualquer maneira, o ressecamento mucocutâneo foi seguido por um ciclo vicioso de formação de crostras e epistaxe durante a terapia.

O clearance mucociliar (CMC) garante a remoção de partículas estranhas, patógenos e toxinas da passagem nasal e é um bom indicador de uma fisiologia nasal normal. Muitos estudos recentes confirmaram que o CMC é facilmente afetado por toxinas, drogas, tabagismo, patologias nasossinusais e cirurgia,⁹ bem como pelo tratamento com isotretinoína.¹⁵ Gorpelioglu et al. avaliaram 40 pacientes com acne através do teste de sacarina e descobriram que o tempo de sacarina (TS) foi prolongado durante um tratamento com isotretinoína aplicado por 3 meses, como no presente estudo. Conclui-se que o ressecamento mucocutâneo causado pelo tratamento com isotretinoína pode aumentar a viscosidade do muco na passagem nasal ao alterar o equilíbrio hídrico e eletrolítico e atribuem essas alterações à patogênese.¹⁵

Diferentemente dos resultados dos testes subjetivos, as medidas da rinomanometria demonstraram que não houve diferença entre os escores médios entre o início e o primeiro mês; e entre o primeiro e o terceiro meses de tratamento para resistência e fluxo nasal total. Essa controvérsia pode ser explicada pelo número limitado de pacientes. Embora as diferenças entre os escores não tenham sido estatisticamente significantes, o tratamento com isotretinoína oral claramente causou efeitos adversos nos pacientes, comprovados com os testes subjetivos e a atividade mucociliar prolongada também poderia ter contribuído para esse resultado.

As principais limitações deste estudo foram o número limitado de pacientes e o curto período de seguimento. Doze dos 54 pacientes inicialmente incluídos no estudo foram excluídos devido a efeitos colaterais adversos. Os testes objetivos também exigem um esforço substancial por parte do paciente e do médico e 7 pacientes não compareceram às consultas de seguimento regulares. Nossos achados sugerem a necessidade de mais estudos para demonstrar os efeitos colaterais nasais em longo prazo devido à terapia com isotretinoína oral para o tratamento da acne e a reversibilidade dessas queixas nasais.

Conclusão

A terapia com isotretinoína oral pode causar a queixa de obstrução nasal. Além disso, queixas nasais, como ressecamento/formação de crostras e epistaxe, aumentam

significativamente nos pacientes durante o esquema terapêutico.

Consentimento informado

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e / ou nacional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Ramos-e-Silva M, Carneiro SC. Acne vulgaris: review and guidelines. *Dermatol Nurs*. 2009;21:63–8.
2. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979;28:1109–10.
3. Kligman AM. An overview of acne. *J Invest Dermatol*. 1974;62:268–87.
4. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Aust J Dermatol*. 2010;51:248–53.
5. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology*. 1997;194:351–7.
6. Azoulay L, Oraichi D, Berard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:1240–8.
7. Krouse J, Lund V, Fokkens W, Meltzer EO. Diagnostic strategies in nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:59–67.
8. Demirbas D, Cingi C, Çakli C, Kaya E. Use of rhinomanometry in common rhinologic disorders. *Expert Rev Med Dev*. 2011;8:769–77.
9. Habesoglu M, Demir K, Yumusakhuylu AC, Yilmaz A, Oysu C. Does passive smoking have an effect on nasal mucociliary clearance? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147:152–6.
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1–12.
11. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther*. 2008;21:86–95.
12. Harper JC, Thiboutot DM. Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol*. 2003;19:1–10.
13. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1392–8.
14. Ertam I, Babur Y, Unal I, Alper S. The frequency of skin diseases among students in a university clinic. *Skinmed*. 2010;8:261–3.
15. Gorpelioglu C, Ozol D, Sarifakioglu E. Influence of isotretinoin on nasal mucociliary clearance and lung function in patients with acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2010;49:87–90.
16. Alzoubi KH, Khabour OF, Hassan RE, Qarqaz F, Al-Azzam S, Mhaidat N. The effect of genetic polymorphism of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:631–40.