

İzotretinoin Tedavisinin Serum Biotinidaz Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi

The Effect of Isotretinoin on Biotinidase Activity

Mustafa Kulaç, Ahmet Kahraman*, Şemsettin Karaca, Mustafa Serteser*

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve *Biyokimya Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

Özet

Amaç: İzotretinoin keilit, kseroz, kseroftalmi, alopesi, hiperlipidemi, hepatotoksisite ve teratojenite gibi yan etki potansiyellerine sahip olan bir ilaçtır. Biotinidaz esas olarak karaciğerde üretilir ve kısmi eksikliğinde seboreik dermatit, saç dökülmesi gibi dermatolojik yan etkilere yol açabilir. Literatürde bazı çalışmalar, izotretinoinin biotinidaz enzim aktivitesini azalttığı ve bazı dermatolojik yan etkilerin bundan kaynaklanabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca bazı yazılarda da hipervitaminoz A'nın yol açtığı teratojenik tablo ile biotinidaz eksikliğine bağlı teratojenik tabloların benzerlikleri not edilmiştir. Bu çalışmada, izotretinoin kullanımının Türk akne vulgaris hastalarında, serum biotinidaz enzim aktivitesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 30 akne vulgarisli hasta alındı. Hastaların karaciğer enzimleri, lipid profilleri ve serum biotinidaz aktiviteleri izotretinoin tedavisinin başlangıcında ve izotretinoin tedavisinin 60. gününde değerlendirildi. Aynı laboratuvar testleri 30 kontrolde de bir kez olmak üzere değerlendirildi.

Bulgular: Serum biotinidaz aktivitesi izotretinoin tedavisinin 60. gününde başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (başlangıç: ortalama: 15.11 ± 9.71 U/l; 60.gün: 7.56 ± 5.48 U/l; $p < 0.0001$). Karaciğer enzimleri ve lipid değerlerinde (HDL dışında) başlangıca göre anlamlı bir yükselme saptandı. HDL'de ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı.

Sonuç: İzotretinoin, ya da onun metabolitleri karaciğerde biotinidaz enzim aktivitesini azaltmaktadır. İzotretinoin kullanımında görülen, deri incilmesi, saç dökülmesi gibi bazı dermatolojik yan etkiler, ilacın kullanımı ile ortaya çıkan parsiyel biotinidaz eksikliği ile ilişkili olabilir. (*Turkderm 2007; 41: 90-2*)

Anahtar Kelimeler: İzotretinoin, biotinidaz

Summary

Background and Design: Isotretinoin has many adverse reactions such as cheilitis, xerosis, alopecia, hyperlipidemia, hepatotoxicity and teratogenicity. Biotinidase is mainly produced in the liver and partial biotinidase deficiency causes dermatological manifestations, seborrheic dermatitis, alopecia etc. Some studies suggests that isotretinoin reduces the serum biotinidase activity and some adverse effects might be related this deficiency. In addition, some literatures had reported that the teratogenic findings related hypervitaminosis A has similar characteristics the teratogenic findings related biotinidase deficiency. In this study, we aimed to investigate the effect of isotretinoin on biotinidase activity in Turkish patients with acne vulgaris.

Material and Method: Thirty patients with acne vulgaris were enrolled to study. The patients had liver function tests, lipid estimations, and biotinidase activity evaluations at the beginning and on the 60th day of treatment with isotretinoin. The same laboratory tests were evaluated in 30 controls only once.

Results: Serum biotinidase activity was found to be significantly decreased as compared to the initial values (Initial value: mean: 15.11 ± 9.71 U/l; 60th day: 7.56 ± 5.48 U/l; $p < 0.0001$). A statistically significant elevation of liver enzymes and lipids, except high density lipoprotein, was observed at the end of this study.

Conclusion: It is suggested that isotretinoin isomers-metabolites act in the liver, resulting in low biotinidase activity. Some dermatological adverse reactions associated isotretinoin therapy such as skin fragility, alopecia might be related partial biotinidase deficiency. (*Turkderm 2007; 41: 90-2*)

Key Words: Isotretinoin, biotinidase

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Kulaç, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Pembe Hastane 03200 Afyon, Türkiye
Tel.: 0272 217 17 53 Gsm: 0505 691 03 58 E-mail: drmustafakulac@hotmail.com **Alındığı tarih:** 20.09.2006 **Kabul tarihi:** 03.11.2006



İzotretinoin (13-cis-retinoic asit), başta nodüloistik akne olmak üzere birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılan oral sentetik bir retinoiddir. Derideki sebace glandların fonksiyonu, sebum üretimi ve deri lipit tabakası bileşimi üzerine belirgin etkilere sahiptir. Bunlara ek olarak, antiinflamatuvar, antibiyotik ve poral oklüzyon üzerine deskumatif etkileri vardır. Retinoid toksisitesi, vitamin A intoksikasyonunda görülen klinik bulgular ile benzerlik gösterir¹. Sık görülen yan etkileri arasında mukokutanöz reaksiyonlar, jeneralize pruritus, kserozis, artmış deri frajilitesi, el ve ayak tabanlarında soyulma, saçlarda incelme ve dökülme ve göz komplikasyonları yer alır. Hiperlipidemi, karaciğer enzimlerinde yükselme, kas ve kemik ağrıları görülen başlıca toksik etkilerdir^{2,3}.

Biotinidaz eksikliği, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen tam enzim eksikliği olan bireyler: nöbet, hipotoni, sağırılık, gelişme geriliği gibi nörolojik; konjunktivit, görme bozukluğu, optik atrofi gibi okuler, ketolaktik asidoz, organik asidemi gibi metabolik; deri döküntüsü ve alopesi gibi kutanöz bulgular gösterebilirler. Serum biotinidazının en önemli kaynağı karaciğer olup, serum biotinidaz aktivitesi, serum albumin miktarı ile doğru orantılıdır⁴.

Kalıtısal biotinidaz eksikliğinin, deri döküntüsü ve konjunktivit gibi retinoidlerin karakteristik yan etkilerine benzer belirtilere yol açması, izotretinoin kullananlarda, ilacın karaciğerde yol açtığı toksik etkilere bağlı olarak, akiz bir biotinidaz eksikliği gelişme ihtimalini akla getirmektedir. Literatürde bazı çalışmalar, izotretinoin'in biotinidaz enzim aktivitesini azalttığı ve bazı dermatolojik yan etkilerin bundan kaynaklanabileceğini öne sürmektedir⁵. Ayrıca bazı yazılarda hipervitaminoz A' nın yol açtığı teratojenik tablo ile biotinidaz eksikliğine bağlı teratojenik tabloların benzerlikleri not edilmiştir⁶. Bu çalışmada, İzotretinoin kullanımının Türk akne vulgaris hastalarında, serum biotinidaz enzim aktivitesi üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, yaş ortalaması, 20±4.8 yıl olan, 30 akne hastası (19 kadın, 11 erkek) dahil edildi. Yaşları ve cinsiyetleri benzer 30 sağlıklı hastane çalışanı kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma için Tıbbi Etik Kurulu onayı ve tüm çalışmaya katılanlardan gönüllü olur formu alındı. Tüm hastaların tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT) ve

lipit profillerini içine alan rutin laboratuvar incelemeleri oral izotretinoin tedavisinin (0.5 mg/kg/24 saat) başlangıcında ve tedavinin 60. gününde değerlendirildi. Aynı laboratuvar testleri kontrol grubunda bir kez olmak üzere değerlendirildi. Biotinidaz enzim aktiviteleri, hasta grubunda tedavi başlangıcında ve tedavinin 60. gününde olmak üzere iki kez; kontrol grubunda ise yalnızca bir kez, Wolf ve arkadaşlarının⁷ tanımladığı yöntemle göre tayin edildi⁷. Tüm hastalar akne semptomlarında düzelme ve oluşan yan etkiler açısından takip edildi. İstatistiksel olarak verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırması "Paired-Samples T testi" ile yapıldı.

Bulgular

Hastaların hepsinin akne semptomlarında 60. gün sonunda belirgin düzelme görüldü. 30 hastanın hepsinde dudakta kuruma ve çatlama (keilit), 27'sinde yüzde eritem ve kseroz, 18'inde deri frajilitesi, 15'inde burun kanaması, 11'inde saçlarda incelme, 9'unda vücutta kseroz, 9'unda ön kollarda eritem, 7'isinde palmar eksfoliasyon ve 5 hastada saç dökülmesi meydana geldi (Tablo 1).

Hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde ve HDL dışında, lipit değerlerinde başlangıca göre yükselme görüldü. HDL' de ise tedavinin 60. gününde azalma dikkati çekti. Bu değişiklikler alkalen fosfataz ve ALT dışındakilerde istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2). Biotinidaz aktivitesi ise, izotretinoin tedavisinin 60. gününde başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (başlangıç: ortalama: 15.11±9.71 U/l; 60.gün: 7.56±5.48 U/l; p<0.0001) (Tablo 3).

Tablo 1. Tedavi alan hastalarda yan etkiler ve görülme sıklıkları

Gelişen yan etkiler	Hasta sayısı (n=30)
Keilit	30
Yüzde eritem ve kseroz	27
Deri frajilitesi	18
Burun kanaması	15
Saçlarda incelme	9
Vücutta kseroz	9
Ön kollarda eritem	9
Palmar eksfoliasyon	7
Saç dökülmesi	5

Tablo 2. İzotretinoinin biyokimyasal testler üzerine etkisi.

Biyokimyasal testler	Başlangıç (a)	60.gün (b)	Kontrol
AST	18.90± 4.88	21.50± 5.72	19.33± 6.32
ALT	15.26± 5.42	18.40± 14.07	18.76± 7.56
Alkalen fosfataz	220.80±133.67	226.33±113.81	188.13±69.95
Trigliserit	97.00± 45.30	131.20± 82.16	126.30±66.10
Kolesterol	154.26± 28.13	175.36± 28.13	158.80±31.89
LDL	81.43± 23.83	99.23± 23.92	84.30±32.15
VLDL	19.04± 9.12	25.80± 16.49	27.64±19.50
HDL	53.33± 9.76	49.40± 10.59	44.03±12.79

Değerler ortalama± SD olarak ifade edildi. a/b=p<0.05 (ALT ve Alkalen fosfataz için: istatistiksel anlamsız)

Tablo 3. Serum biotinidaz enzim aktivitelerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	60.gün	Kontrol
Biotinidaz U/lt	15.11±9.71 ^a	7.56±5.48 ^b	12.57±3.92 ^c

Değerler ortalamaz SD olarak ifade edildi. a/b=p<0.0001; a/c= istatistiksel olarak anlamsız.

Tartışma

Retinoidler çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. Hücre büyümesi, farklılaşması ve morfogenez etkilere, tümör promosyonu ve malin hücre büyümesini inhibe ederler. Ayrıca immunomodulator ve hücreler arası yapışkanlığı değiştirici özellikleri vardır¹. Sebüm sekresyonunu azaltıcı etkisi bilinen, en etkili ilaç, izotretinoin (13-cis-retinoic asit)'dir. Bu nedenle tedaviye dirençli aknenin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. İzotretinoinin sebüm sekresyonunu azaltıcı mekanizması henüz bilinmemektedir. Histolojik olarak sebese hücreler bölünmeye devam ederken, sebüm sentezlemezler¹. İzotretinoinin mukokutanöz yan etkileri teorik olarak, epidermal deskuamasyon artışı, derideki sebese glandların fonksiyonu, sebüm üretimi ve deri lipit tabakası bileşimi üzerine olan etkileriyle açıklanabilmekle birlikte, bugüne kadar tam olarak açıklayan bir mekanizma ortaya konmamıştır. Bu ilacı kullanan hastaların hemen hemen tamamında bu yan etkilerin en az bir veya daha fazlası görülür. Biz de hastalarımızın tamamında keilit, 30 hastanın 27'sinde de ilave bir bulgu (yüzde eritem ve kseroz) daha tespit ettik.

Konjenital biotinidaz eksikliği olan çocukların çoğu kutanöz ve nörolojik semptomlar ve metabolik anormallikler gösterirler. Etkilenen çocuklar genellikle, özellikle nemli ve periorifisyal alanlarda görülen nonspesifik, eritemli skuamli olarak tanımlanan, makülopapüler bir erüpsiyon gösterirler. Şiddetli vakalarda likenifikasyon, krutlu lezyonlar görülebilir. Saçlar seyrek ve incedir. Kirpik ve kaşları da etkileyebilen parsiyel ya da total alopesi görülebilir⁸. Biotinidaz biyotinin absorpsiyonunu ve biyotin bağımlı karboksilazlardan proteoliz yoluyla açığa çıkan serbest biyotinin yeniden işlenip kullanılabilir hale getirilmesini sağlayan bir enzimdir. Bu nedenle eksikliğinde görülen belirtiler biyotin eksikliğindeki ile eşdeğerdir⁹. Biotin eksikliği konjenital enzim eksikliğine bağlı olanlar dışında oldukça nadir olarak görülür. Aşırı çiğ yumurta tüketimi (bir biyotin antagonisti olan, avidin içerir) ve biyotinsiz parenteral beslenmelere bağlı olarak görülebilir. Kollar ve bacaklarda skuamli ekzematoid ve kserotik lezyonlar gelişir. "Cheliosis" (dudak köşelerinde çatlama) ve alopesi vardır. Letarji ve hipotoni gibi nörolojik bulgular eşlik edebilir¹⁰. Biotinidaz eksikliği olanlarda görülen bu bulgular izotretinoin kullanan hastalarda görülen kutanöz yan etkiler ile oldukça benzerlik göstermektedir. Biotinidaz enzim aktivitesinin en yüksek olduğu yerin karaciğer olması, izotretinoinin de karaciğerde sıklıkla toksik etkilere yol açması, izotretinoin kullanan hastalarda görülen bazı yan etkilerin, ilacın karaciğer düzeyinde bu enzimin aktivitesini olumsuz etkilemesinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir^{4,11}. Schulpis ve arkadaşları⁵ kistik akne nedeni ile oral izotretinoin kullanan 40 hastada, serum biotinidaz enzim aktivitesinde anlamlı bir düşme bulduklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kan biyotin düzeyinin normal bulunduğu ve kutanöz yan etkilerin, enzim aktivitesindeki düşüşle istatistiksel olarak korele olmadığını rapor etmişlerdir. Yazarlar, çalışma grubunda kutanöz bulgular görülür iken nörolojik ve göz bulgularının görülmemesini, izotretinoinin biotinidaz enzim aktivitesinde tam bir eksikliğe değil, parsiyel bir eksikliğe yol açması ile açıklamışlardır. Biz de çalışmamızda

Schulpis ve arkadaşlarının⁵ çalışmasına benzer olarak enzim aktivitesinde başlangıca göre %50'lik bir azalma tespit ettik. Literatüre göre enzim aktivitesi %10'un altında ise tam biotinidaz eksikliği, bundan daha fazla ise parsiyel biotinidaz eksikliği olarak kabul edilmektedir⁴. Bu durumda bizim hastalarımızda da parsiyel biotinidaz eksikliğinden söz edilebilir. Ve izotretinoin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmış olan bazı yan etkiler bu eksiklik ile açıklanabilir.

Biyotin eksikliğinde görülen kutanöz bulguların mekanizması bilinmemektedir. Özellikle serumdaki tek zincirli yağ asitlerinin artması gibi lipit metabolizmasındaki anormallikler üzerinde durulmaktadır. Bunun da propiyonil-CoA- karboksilaz eksikliği sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Uzun zincirli poli-ansatüre yağ asitlerinin sentezindeki veya metabolizmasındaki bozukluk daha da önemli olabilir. Biotin eksikliği olan hayvanlarda bu yağ asitlerinin anormal metabolizması ve deri yağ kompozisyonundaki değişikliklerin biyotin ve biotinidaz eksikliğinde görülen deri bulgularının gelişiminde rol oynamasının mümkün olduğu ve biyotin eksikliği olan ratlara w-6-PUFA (poli-ansatüre yağ asidi) verilerek kutanöz semptomların gelişmesinin önleniği gösterilmiştir⁸.

Sonuç olarak biyotin, glukoneogenez, yağ asidi sentezi, dallı zincirli aminoasitlerin bazılarının katabolizması gibi önemli metabolik süreçlere doğrudan katılan bir vitamindir. İzotretinoinin, bizim çalışmamızla birlikte, toplam iki çalışmada parsiyel biotinidaz eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu ilacın kullanımında ortaya çıkan başta mukokutanöz olmak üzere, bazı yan etkiler bu enzimde meydana gelen eksiklikle ilgili olabilir. Biotin desteği ile bu enzim eksikliğinde görülen belirtilerin önlenmesi mümkün olduğundan, izotretinoin alan hastalarda, beraberinde biyotin desteği yapmanın, klinik faydalarının araştırıldığı kontrollü çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Peck GL, DiGivonna JJ: The retinoids. In: Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, et al (eds). 5th ed. New York, Mc Graw- Hill, 1999; 729-50.
2. Kochbar D, Mildred C: Tretinoin: A review of the nonclinical developmental toxicology experience. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 547-59.
3. James M: Isotretinoin for severe acne. Lancet 1996; 347: 1749-50.
4. Wolf B: Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. J Nutr Biochem 2005; 16: 441-5.
5. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou ED, Michas T, Karikas GA: The effect of isotretinoin on biotinidase activity. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1999; 12: 28-33.
6. Watanabe T, Endo A: Biotin deficiency per se is teratogenic in mice. J Nutr 1991; 121: 101-4.
7. Wolf B, Grier RE, Allen RJ: Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late onset multiple carboxylase deficiency. Clin Chim Acta 1983; 131: 273-81.
8. Mock DM: Skin manifestations of biotin deficiency. Semin Dermatol 1991; 10: 296-302.
9. Wolf B, Heard GS: Biotinidase deficiency. Adv Pediatr 1991; 38: 1-21.
10. Higuchi R et al: Biotin deficiency in an infant fed with amino acid formula and hypoallergenic rice. Acta Paediatr 1996; 85: 872-5.
11. Roenick HR: Liver toxicity in retinoid therapy. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 199-210.

