

İzotretinoin ve Asitretin Kullanan Hastalarda Kemik Mineral Yoğunlukları

Ferhan Cantürk*, Nalan Saraç**, Fatma Aydın**, Fevziye Canbaz Tosun***
Gamze Alaylı*, Yeşim Akyol*, Tayyar Cantürk**

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet

İzotretinoin ve asitretin vitamin A türevi sentetik retinoidler olup, iskelet sistemi üzerine yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda oral sentetik retinoid kullanan hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümlerini yaparak osteoporoz riski taşıyıp taşımadıklarını tespit etmeyi amaçladık. Çalışmaya 0.5 mg/kg/gün dozunda 16'sı asitretin ve 3'ü izotretinoin alan toplam 19 hasta alındı. Tedavi öncesinde ve 6. ayın sonunda lomber vertebraların (L2-L4) ve sol kalçanın (femur boynu ve trokanterik bölge) kemik mineral yoğunluğu ölçümleri (g/cm²) Dual Energy X-Ray Absorbsiometri ile yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Sonuç olarak, düşük doz (0,5 mg/kg/gün) ve kısa dönem (6 ay) izotretinoin ve asitretinin kullanımının, lomber vertebra ve kalçada osteoporoz yapıcı etkisinin olmadığı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Retinoid, izotretinoin, asitretin, osteoporoz

Cantürk F, Saraç N, Aydın F, Tosun FN, Alaylı G, Akyol Y, Cantürk T. İzotretinoin ve asitretin kullanan hastalarda kemik mineral yoğunlukları. TÜRKDERM 2004; 38: 191-194.

Summary

Background and design: Isotretinoin and acitretin, known as retinoids, are synthetic derivatives of vitamin A. They have been known to cause a variety of skeletal side effects. The aim of the study was to determine whether the patients receiving synthetic retinoids are under the risk of osteoporosis.

Material and Method: Nineteen patients who received 0.5 mg/kg/day dose of acitretin (n=16) and isotretinoin (n=3) were included in this study. Bone mineral density (g/cm²) of left hip (neck, trochanter) and lumbar spine (L2-L4) were measured by Dual Energy X-Ray Absorptiometry before and at the sixth month of the therapy.

Results: We didn't find statistically significant difference in bone mineral density (p>0.05).

Conclusion: Short term (six months) isotretinoin and acitretin with a low dose of 0.5 mg/kg/day were not due to osteoporosis at the lumbar spine and the hip.

Key Words: Retinoid, isotretinoin, acitretin, osteoporosis

Cantürk F, Saraç N, Aydın F, Tosun FN, Alaylı G, Akyol Y, Cantürk T. Bone mineral density in patients receiving isotretinoin and acitretin. TÜRKDERM 2004; 38: 191-194.

İzotretinoin ve asitretin vitamin A türevi sentetik retinoidler olup bir çok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Retinoidlerin iskelet sistemi üzerine yan etkilerinin olduğunu gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen, insanlardaki kemik mineral yoğunluğuna (KMY) olan etkileri konusunda az sayıda çalışma vardır¹⁻³. Biz de bu çalışmada osteoporozun önemli bir sağlık sorunu olması ve uzun

sürelili vitamin A kullanımının osteoporoza neden olabilmesi nedeniyle oral sentetik retinoid kullanan hastaların osteoporoz riski taşıyıp taşımadıklarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 1999-2001 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Alındığı Tarih: 19.03.2004 **Kabul Tarihi:** 25.06.2004

Yazışma Adresi: Dr. Fatma Aydın, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kurupelit-Samsun
Tel: 0362 457 60 00 / 2353, Faks: 0362 457 60 41, e-mail: bennet@mynet.com

Dermatoloji polikliniğine müracaat eden ve herhangi bir deri hastalığı için oral retinoid kullanması planlanan hastalar alındı. Hasta seçiminde yaş, cinsiyet, meslek ayırımı yapılmadı. Şiddetli karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalar, metabolik kemik hastalığı olanlar, gebelik ve laktasyondaki kadınlar, kontrasepsiyon için isteksiz davranan hastalar çalışmaya alınmadı. Daha önce ya da halen kortikosteroid, metotreksat, tetrasiklin, minosiklin ve oral kontraseptif kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Hastaların öyküsü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi bitene kadar her ay laboratuvar testlerine (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, lipid profilleri, kadın hastalarda gebelik testi) standart otomatik yöntemlerle bakıldı. Hastalara diyetlerinde önemli bir değişiklik yapmalarını, alkol kullanmamalarını, destekleyici A vitamini ve kalsiyum preparatları almamalarını söylendi.

Çalışmaya alınan 19 hastanın 10'u erkek, 9'u kadın olup, yaşları 6-67 yıl (ort. 36 yıl) idi. Hastalardan 16'sına asitretin ve 3'üne izotretinoin 0.5 mg/kg/gün dozunda verildi. Tedavi öncesi ve 6. ayın sonunda KMY ölçümleri yapıldı ve direk grafileri (iki yönlü lumbosakral ve pelvis) çekildi. Çalışma sonunda gerekli görülen hastaların tedavilerine devam edildi.

Lomber vertebraların (L2-L4) ve sol kalçanın (femur boynu ve trokanterik bölge) KMY ölçümleri (g/cm²) Dual enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) (Norland Excell) ile yapıldı. Dansitometre, üretici firmanın önerilerine uygun şekilde günlük olarak kalibre edildi. Çalışma süresince lomber vertebra fantomu ile KMY değerlerinin güvenilirliği test edildi. Ölçüm

sonuçları T ve Z skorları olarak ifade edildi. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı kriterlere göre DEXA ölçümlerinde T skoru <-2,5 olan hastalar osteoporotik, -1 ile -2,5 arasında olan hastalar osteopenik olarak tanımlandı⁴.

Veriler Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk yönünden araştırıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu bulundu. Verilerin değerlendirilmesinde paired t testi ve student t testleri kullanıldı. Ortalamalar aritmetik ortama+standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı.

Bulgular

KMY ölçümleri değerlendirildiğinde tedavi öncesinde 1 hasta osteoporotik, 4 hasta osteopenik iken, tedavi sonrasında 1 hasta (aynı hasta) osteoporotik ve 2 hasta osteopenik olarak tespit edildi. Diğer hastaların KMY değerleri normal sınırlar içindeydi. Tedavi öncesi ve sonrasında lomber vertebraların (L2-L4) ve sol kalçanın (femur boynu ve trokanterik bölge) ortalama KMY (g/cm²) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo I).

Hastaların laboratuvar takiplerinde 2 hastada görülen trigliserid ve kolesterol değerlerindeki hafif artış dışında yan etkiye rastlanmadı. İki yönlü lumbosakral ve pelvis bölgesinin direk grafilerinde tendon, ligament ve kemiklerinde tedavi öncesi ve sonrası değişiklik tespit edilmedi.

Tartışma

Vitamin A türevi olan sentetik retinoidler oral ve topikal formlarıyla 1960'lardan itibaren günümüzde

Tablo I: Tedavi öncesi ve sonrasında lomber vertebraların (L2-L4) ve sol kalçanın (femur boynu ve trokanterik bölge) ortalama KMY (g/cm²) değerleri.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılan bölge	Tedavi öncesi ort+SD	Tedavi sonrası ort+SD	p değeri
L2-L4 (g/cm ²)	0.92+0.25	0.94+0.27	p>0.05
Femur boynu (g/cm ²)	0.94+0.26	0.88+0.13	P>0.05
Trokanterik bölge (g/cm ²)	0.74+0.12	0.73+0.11	p>0.05

çeşitli dermatozların (kistik akne, psöriazis, hiperkeratolitik deri hastalıkları, bazı genodermatozlar, bazı iyi ve kötü huylu deri tümörleri) profilaksi ve tedavilerinde başarı ile kullanılmaktadırlar⁵.

Daha önce direk radyografik tetkikler kullanılarak yapılan çalışmalarda, uzun süreli sentetik retinoid kullanımını takiben epifizlerin erken kapanması, omurga ve ekstremitelerde hiperosteoz oluşumu, tendon ve ligament kalsifikasyonu gibi iskelet sistemi ile ilgili yan etkilerin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir^{1-3,6}. Van Dooren-Greebe ve ark⁷'nin yaptıkları bir çalışmada ise süre ve dozdan bağımsız olarak retinoid kullanımının iskelet sistemi anormalliklerine yol açmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası çekilen radyografik incelemelerin (iki yönlü lumbosakral ve pelvis) değerlendirilmesinde kemik, tendon ve ligamentlerde farklılık görülmedi.

Retinoik asitlerin hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerine etkileri olduğu bilinmekle birlikte etki mekanizmaları kesin değildir. Osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde retinoik asit reseptörleri bulunmaktadır. Vitamin D reseptörleri ve nükleer retinoid X reseptörleri (RxR) arasında etkileşim olması düşünülen bir mekanizmadır⁸. Retinoidlerin KMY üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar ise daha sınırlı sayıdadır. Oysa günümüzde osteoporoz ve buna bağlı oluşan kırıklar gittikçe artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle dermatolojide sıkça kullanılan retinoidlerin osteoporoz yapıcı etkilerinin olup olmadığını araştırmak hasta takibi ve profilaktik tedaviler açısından önem taşımaktadır.

Daha önce 13 ve 15 hastada yapılan iki çalışmada uzun süre etretinat kullanımının KMY da osteoporotik değişikliklere sebep olduğu bildirilmiştir^{9,10}. McMullen ve ark¹¹. 30 hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama 3.6 yıl asitretin kullanımının doz ve süre ile ilişkisiz osteoporoz riski taşımadığını bildirmişlerdir. Biz de 0.5 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle asitretin kullanan hastaların KMY ölçümlerinde osteoporoz riskinde artış tespit etmedik. Çalışmamızda tedavi öncesinde bir hastada osteoporoz

tespit edildi ve çalışmamız kısa süreli planlandığı ve sonuçların etkilememesi için osteoporozu yönelik tedavi verilmedi. Asitretin, etretinatın hidrolizi sonucu oluşan, etretinatın aktif metabolitidir. Ayrıca asitretin etretinattan daha az lipofilik olup eliminasyonu daha kısa sürededir. Bu da asitretininin KMY üzerine etretinattan farklı etki göstermesinin bir sebebi olabilir, ancak bu tam olarak izah edilememiştir.

İsotretinoinin uzun ve kısa süreli kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar da az sayıdadır. Digiovanna ve ark¹⁰. iki yıldan uzun süre isotretinoin alan 9 hastanın KMY ölçümlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir. Morgalis ve ark¹². tarafından yapılan başka bir çalışmada şiddetli akne vulgaris tedavisi için izotretinoin kullanan 20 hastanın, başlangıç ve 20. hafta sonunda yapılan lomber vertebra (L2-L4), femur boyun, Ward üçgeni ve femur proksimalinin KMY ölçümleri arasında fark görülmemiştir. Leachman ve ark¹³. tarafından yapılan bir çalışmada ise 6 ay izotretinoin kullanan 18 hastanın KMY ölçümlerinde Ward üçgeni KMY değerinde anlamlı azalma, lomber vertebraların KMY değerinde ise artış görüldüğü bildirilmiştir. Vitamin A'nın aşırı dozda alınmasının osteoporoz yapıcı etkisi olduğu bilinmekle birlikte, yapılan çalışmalarda izotretinoin'in osteoporoz yaptığı gösterilememiştir. Çalışmamızda az sayıda hasta izotretinoin almakla birlikte, diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda, düşük doz (0.5 mg/kg/gün) ve kısa süre (6 ay) izotretinoin ve asitretin kullanımının osteoporozu neden olmadığı sonucuna vardık. Farklı süre ve dozlarda, daha fazla hasta sayısı ile oral sentetik retinoik kullanımı ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiği görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. Kaplan G, Haettich B: Rheumatological symptoms due to retinoids. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5:77-97.
2. Halkier- Sorensen L, Andresen J: A retrospective study of bone changes in adults treated with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:83-87.

3. DiGiovanna JJ: Isotretinoin effects on bone. *J Acad Dermatol* 2001;45:176-182.
4. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141.
5. Atakan N, Karaduman A: Retinoidler. İlaç ve Tedavi Dergisi 1992;5:7-12.
6. DiGiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, Peck GL: Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986;315:1177-1182.
7. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, DE Boo T, et al: Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-76.
8. Scheven BA, Hamilton NJ: Retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulate osteoclast formation by different mechanisms. *Bone* 1990;11:53-59.
9. DiGiovanna JJ, Solitto RB, Abangan DL, et al: Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:1263-1267.
10. Okada N, Nomura M, Morimoto S, et al: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 1994;21:308-311.
11. McMullen EA, McCarron P, Irvine D, et al: *Clin and Exp Dermatol* 2003;28:307-309.
12. Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ: Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1996;132:769-774.
13. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, et al: Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol* 1999;135:961-965.