

İzotretinoin Tedavisinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisinin Kısa ve Uzun Dönem Sonuçları

Effects of Isotretinoin on Bone Mineralization: Short and Long Term Results

Ayça Cordan Yazıcı, Nurgül Arıncı İncel*, Dilek Üstünsoy, Güliz İkizoğlu, Bahar Taşdelen**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji, *Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ve **Biyostatistik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Giriş ve Amaç: İzotretinoinin birçok yan etkisinin yanında kemik metabolizması üzerinde de etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı nodülokistik akne vulgaris nedeniyle izotretinoin tedavisi kullanan hastalarda tedavinin tek kürünün lomber vertebra (L2-L4) ve sol kalça bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya nodülokistik akne tanısı konulan 14 kadın, 12 erkek toplam 26 hasta alındı. Hastalara ortalama 0.8 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi ortalama 5.9 ay verildi. KMY lomber vertebra, femur boynu ve Ward's üçgeninde dual enerji X-ray absorpsiyometri ile tedavi öncesi, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 6 ay sonra ölçüldü.

Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak standart 6 aylık izotretinoin kullanımının KMY'nu etkilemediği ve osteoporoz riskini arttırmadığı düşünüldü. (*Turkderm 2006; 40: 101-4*)

Anahtar Kelimeler: Nodülokistik akne vulgaris, izotretinoin, kemik mineral yoğunluğu

Summary

Background and Design: It has been known that isotretinoin may cause a variety of skeletal side effects. The purpose of the study was to evaluate the effects of a standard, single course of isotretinoin therapy on bone mineral density (BMD) in individuals receiving isotretinoin.

Material and Method: A total of 26 patients (12 male, 14 female) with severe, recalcitrant, nodular acne were enrolled in the study and treated with isotretinoin twice daily at the recommended total dose of approximately 0.8 mg/kg/day and for 5.9 months. The change in bone mineralization was measured by dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine (L2-L4) and left hip (neck, Ward's triangle) before therapy, at the end of therapy and after six months.

Results: There were no statistically significant difference between pre and posttreatment BMD of the lumbar spine or hip ($p>0.05$).

Conclusion: The use of standard, single course isotretinoin therapy does not appear to have any substantial adverse effect on bone mineralization. (*Turkderm 2006; 40: 101-4*)

Key Words: Severe acne vulgaris, bone mineral density, isotretinoin

A vitamininin sentetik analogu olan retinoidler, oral ve topikal formlarıyla, pek çok hastalığın tedavisinde ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{1,2}. İzotretinoin tedavisinin kan yağlarında yükselme (özellikle trigliserid), psödötümör serebri, burun kanaması, keylit, artralji, myalji, hiperostoz oluşumu, hepatotoksisite, konjunktivit, fotosensitivite gibi birçok yan etkisi vardır^{3,4}. İlacın kemikler üzerine

yan etkileri bir A vitamini türevi olması nedeniyle A hipervitaminozunda gözlenen klinik ve radyolojik bulgulara benzerdir¹.

A vitamininin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımının hiperkalsemi, periostal kalınlaşma, epifizlerin erken kapanması, diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu benzeri ossifikasyonlar, sırt ağrısı, artralji ve kemik ağrılarının neden olduğu bilinmektedir^{1,5}. Gerçekten

de izotretinoin tedavisinin yüksek dozlarda uzun süre kullanılması tendon ve ligament kalsifikasyonu, epifizlerde erken kapanma, yaygın sklerotik değişiklikler, entesopati, diffüz iskelet hiperostozu gibi A hipervitaminozundakine benzer iskelet sistemi ile ilgili yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir^{1,6-9}.

Akne tedavisinde kısa süre kullanımının ise anterior longitudinal ve spinal ligamentlerde hiperostoz şeklinde asemptomatik radyografik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir¹⁰.

Ayrıca hem uzun hem de kısa dönem retinoid tedavisinin kemikler üzerine olan etkilerinin tedavi kesildikten sonra da devam ettiği rapor edilmiştir⁶. Retinoidlerin kemikler üzerindeki istenmeyen etkilerinde yaş, tedavi süresi ve doz önemli belirleyiciler olarak bildirilmektedir^{6,11}. Çocuklarda epifizlerde erken kapanma en sık rastlanan yan etkiyken, erişkinlerde hiperostotik değişiklikler (osteofitler, tendon ve ligamentlerin kalsifikasyonu), menopoz sonrası kadınlarda ise osteoporoz daha sık görülmektedir⁶.

İzotretinoin tedavisinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ise tedavi öncesi ve sonrası arasında ya fark olmadığı ya da minimal azalma olduğu bildirilmektedir¹¹⁻¹⁵.

Biz de çalışmamızda, nodülökistik akne tedavisi için izotretinoin kullanan hastalarda, izotretinoin tedavisinin KMY üzerine etkilerinin kısa ve uzun dönem sonuçlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya ciddi nodülökistik aknesi olan 12 erkek ve gebe veya laktasyon döneminde olmayan 14 kadın toplam 26 hasta alındı. A vitamini kullanan, tedaviden 2 hafta öncesinde tetrasiklin alan, yakın zamanda 12 kümülatif haftadan daha çok inhalan steroid kullanan, oral steroid, tiroid hormon replasmanı veya antikonvülzan tedavi alan, şiddetli karaciğer ve böbrek bozukluğu olan ve kontrasepsiyon için isteksiz davranan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca psikiyatrik hastalık veya depresyon öyküsü olanlar, önceden retinoid tedavisi kullananlar, alkol veya ilaç bağımlıları, tip 1 diyabet, bağ dokusu veya metabolik kemik hastalığı olanlar da çalışmadan çıkartıldı. Hastalar günde iki kez ortalama 0.8 mg/kg/gün ve 5.98±1.32 ay izotretinoin tedavisi aldı. Total kümülatif doz 8295.38±2614.00 olarak belirlendi. Bu ortalama 48.46±10.07 mg'lık günlük doza karşılık gelmekteydi. Hastalar ve ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalara diyetlerinde

önemli bir değişiklik yapmamaları, alkol kullanmamaları, destekleyici A vitamini ve kalsiyum preparatları almamaları söylendi.

Kemik Dansitometre ölçümleri: Hastaların tedavi öncesi, tedavi bitiminde ve tedavi kesildikten 6 ay sonrasında L2-L4 vertebra, femur boynu, ve Ward's üçgeni bölgelerindeki KMY'ları dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçüldü ve g/cm² olarak değerlendirildi. Dansitometre, üretici firmanın önerilerine uygun şekilde günlük olarak kalibre edildi. Ölçüm sonuçları T skoru 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 tanımlandı¹⁶.

Laboratuvar incelemeleri: Hastalardan her ay tam kan sayımı, serum lipid ve trigliserid düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri istendi. Her kontrolde hastalar kas-iskelet sistemine yönelik yakınmalar yönünden sorgulandı.

İstatistiksel analiz: Ortalamalar aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi. KMY ölçümleri arasındaki fark üzerine kümülatif doz ve cinsiyetin etkisi tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile test edildi.

Bulgular

Hasta grubunda yaş ortalaması 19.96±3.45 yıl, ortalama ağırlık 61.42±16.44 kg, ortalama boy 169.85±9.36 santimetreydi. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi başlangıcından 1 yıl sonra lomber vertebraların (L2-L4) ve sol kalçanın (femur boynu ve Ward's üçgeni) ortalama KMY (g/cm²) değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1).

Tartışma

KMY'nun ileri yaşlarda kırıklara yol açacak düzeyin üstünde kalmasında, geç ergenlik döneminde ulaşılan doruk kemik kitlesi önemli bir belirleyicidir. Çünkü kemik kitlesi yaşla azalmaya başlar ve ergenlik döneminde ulaşılan düzey ne kadar yüksekse, kırıklara yatkınlık o kadar azdır. KMY'nun ergenlik döneminde en üst noktalara ulaşmasında, genetik faktörler kadar, kemikler için gerekli besin, mineral ve vitaminlerin alımı ile egzersiz gibi çevresel faktörler de önemlidir. Ergenlik döneminde uzun süre yatak istirahati gereken hastalık geçirilmesi, yetersiz mineral alımı ve ilaç kullanımı, kemik kitlesinde ulaşılması beklenen hedeflerin daha aşağılarda kalmasına neden olabilir¹. Bu nedenle çocukluk çağı dermatozlarında da sık olarak kullanılan retinoidlerin

Tablo 1. Tedavi öncesi, sonrası ve 1 yıl sonra lomber vertebraların (L2-L4) ve sol kalçanın (femur boynu ve Ward's üçgeni) ortalama KMY (g/cm²) değerleri

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılan bölge	Tedavi öncesi ort±SS	Tedavi sonrası ort±SS	Tedavi bitiminden 1 yıl sonra ort±SS	P değeri
L2-L4 (g/cm ²)	-0.65±1.00	-0.60±0.95	-0.74±1.18	p>0.05
Femur boynu (g/cm ²)	-0.14±1.08	0.11±1.03	0.09±0.88	p>0.05
Ward's üçgeni (g/cm ²)	-0.85±1.08	-0.59±0.99	-0.58±0.99	p>0.05



KMY üzerine etkileri araştırılmış ve retinoid tedavisinin osteoporozu neden olduğu bildirilmiştir^{13,17}. McMullen ve ark ile Cantürk ve ark ise asitretin tedavisi alan hastalarda KMY'da azalma bulamadıklarını rapor etmişlerdir^{15,18}. Cantürk ve ark¹⁵ çalışma sonuçları arasındaki farklılığın, asitretinin etretinattan daha az lipofilik olması nedeniyle eliminasyonunun daha hızlı olması ve böylece KMY üzerine daha kısa süre etki etmesi nedeniyle olabileceğini düşünmüşlerdir. Akne tedavisi için standart dozlarda kullanılan izotretinoin tedavisinin, kemikler ve KMY üzerine etkileri de araştırılmıştır^{1,11,12,14}. Kocijancic ve ark, 6 ay, ortalama 0.4 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi alan 15 akne hastasında, tedavi öncesi ve sonrasında lomber vertebra KMY'nu ölçmüşler ve KMY üzerine izotretinoinin klinik olarak önemli etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Hasta grubunun yaş ortalaması (ort. 19.8) küçük olduğundan bu bölgedeki KMY'da yaşla beklenen değişikliğe bağlı olarak hafif bir artış da saptamışlardır¹². Margolis ve ark. da 5 ay boyunca ortalama 0.89 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi kullanan 20 akne hastasıyla yaptıkları çalışmalarında, tedavi sonrasında lomber omurga, femur boynu, proksimal femur ve Ward üçgeni KMY ölçümlerinde farklılık gözlemediklerini bildirmişlerdir. KMY'da değişiklik saptamalarının nedeninin, yarısı doğum kontrol hapı (DKH) kullanan hastalarında DKH'larının kemik mineralizasyonu üzerine koruyucu etkileri nedeniyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁴. Leachman ve ark¹¹ ise 6 ay, 1 mg/kg/gün izotretinoin tedavisi alan 18 akne hastasında, KMY ölçümlerinde kontrol grubuna göre Ward üçgeninde azalma gözlerken femur boynu ve lomber omurgada değişiklik saptamamışlardır. Kalsiyum metabolizmasının biyokimyasal göstergelerinde de farklılık rapor etmemişlerdir. Lomber omurga KMY ölçümlerinde Kocijancic ve ark gibi hafif bir artış bildirmişler ve bu durumun anterior longitudinal spinal ligamentin kalsifikasyonuna bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Hastaların bir kısmında 5-9 yıl sonra Ward üçgeni KMY'nun normale döndüğü de rapor edilmiştir¹⁹. DiGiovanna ve ark'nın çok merkezli ve en büyük hasta grubuyla (217) yapılan çalışmalarında ise ortalama 1 mg/kg/gün izotretinoin tedavisinin 16-20 hafta kullanımının KMY'da değişiklik ve hiperostozu neden olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, Leachman ve ark'nın Ward üçgeni KMY ölçümlerinde saptadıkları azalmanın ise hasta pozisyonu ve kullanılan aletle ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Laboratuvar parametrelerinde ise izotretinoin tedavisinin bilinen yan etkileri haricinde bir değişiklik gözlemediklerini rapor etmişlerdir¹. Kindmark ve ark ise nodülokistik akne tedavisi için izotretinoin alan 11 hastada kemik ve kalsiyum metabolizması göstergelerini incelemişler, serum kalsiyum, osteokalsin, tip 1 kollajenin karboksiterminal propeptidi, kemik spesifik alkalen fosfat, tip 1 kollajenin karboksiterminal telopeptidi ile kalsiyum ve hidroksiprolinin idrar düzeylerinde tedavinin ilk 5 gününde belirgin azalma, paratiroid hormonunda belirgin artma saptadıklarını ve bu değerlerin 2 haf-

ta sonra normale döndüğünü bildirmişlerdir. KMY üzerine etkiler veya belirgin röntgen değişiklikleri ise saptamamışlardır²⁰.

Çalışmamızda, ortalama 0.8 mg/kg/gün doz ve 5.9 ay izotretinoin kullanımının osteoporozu neden olmadığı ve kemik döngüsündeki biyokimyasal göstergeleri etkilemediği sonucuna vardık. Bugünkü bulgularla sadece etretinatin anlamlı kemik toksitesine sahip olduğu, vücuttan eliminasyonları daha hızlı olan izotretinoin ve asitretinin ise yüksek dozlarda ve uzun süre kullanılırsa ancak benzer etkilere neden olabileceği görülmektedir. Yine de diyetlerinde yüksek A vitamini kullananlarda kullanmayanlara göre postmenopozal dönemde osteoporoz riski ve kalça kırıklarında artış olduğu bildirildiğinden⁵ retinoid kullanan hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve uyarılmasının gerekli olduğu inancındayız. Bazı iskelet sistemi yan etkilerinde izotretinoin tedavisinin bir eşik düzeyden sonra etkili olabileceğini ileri sürüldüğünden²¹ ikinci kür tedavilerde dikkatli olunması gerektiği görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, Jones T, Menter A, Lowe NJ et al: Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:709-717.
2. Atakan N, Karaduman A: Retinoidler. İlaç ve tedavi dergisi 1992;5:7-12.
3. Kuenzli S, Saurat JH: The retinoids. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. baskı. New York, McGraw-Hill Book Company, 2003;2409-2420.
4. Stetson CL, Butler DF, Rapini RP: Herpetic whitlow during isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 2003;42:496-498.
5. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA: Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:47-54.
6. DiGiovanna JJ: Isotretinoin effects on bone. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:176-182.
7. Baktır G: Dermatolojide sistemik tedavi. *Dermatoloji Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O*. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1994;735-792.
8. Atalay A, Altaykan A, Ergin G, Kutsal YG: Reversible sclerotic changes of lumbar spine and femur due to long-term oral isotretinoin therapy. *Rheumatol Int* 2004;24:297-300.
9. Scuderi AJ, Datz FL, Valdivia S, Morton KA: Enthesopathy of the patellar tendon insertion associated with isotretinoin therapy. *J Nucl Med* 1993;34:455-457.
10. Kilcoyne RF, Cope R, Cunningham W, Nardella FA, Denman D, Franz TJ et al: Minimal spinal hyperostosis with low-dose isotretinoin therapy. *Invest Radiol* 1986;21:41-44.
11. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LM: Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol*. 1999;135:961-965.
12. Kocijancic M: 13-cis-retinoic acid and bone density. *Int J Dermatol* 1995;34:733-734.
13. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC: Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate

- therapy. Arch Dermatol 1995;131:1263-1267.
14. 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.
 15. Cantürk F, Saraç N, Aydın F, Tosun FC, Alaylı G, Akyol Y ve ark: İzotretinoin ve asitretin kullanan hastalarda kemik mineral yoğunlukları. TÜRKDERM 2004;38:191-194.
 16. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-1141.
 17. Okada N, Nomura M, Morimoto S, Ogihara T, Yoshikawa K: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. J Dermatol 1994;21:308-311.
 18. McMullen EA, McCarron P, Irvine D, Dolan OM, Allen GE: Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. Clin Exp Dermatol 2003;28:307-309.
 19. Milstone AM, Milstone LM: Is retinoid-induced osteopenia reversible? Arch Dermatol 2002;138:1516-1517.
 20. Kindmark A, Rollman O, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Melhus H: Oral isotretinoin therapy in severe acne induces transient suppression of biochemical markers of bone turnover and calcium homeostasis. Acta Derm Venereol 1998;78:266-269.
 21. Milstone LM, Insogna KL, Leachman SA: Isotretinoin does have an adverse effect on bone mineral density. J Am Acad Dermatol. 2005;53:181; author reply 182-183.