

اثر ایزوترتینوئین بر تراکم استخوان و هموستاز کلسیم در بیماران مبتلا به آکنه

دکتر فریبا قلمکارپور^۱، دکتر حمیده مروج فرشی^۲، دکتر سارا ذوالقدر^۳

۱- استادیار، ۲- دانشیار، ۳- دستیار، گروه پوست؛ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

زمینه و هدف: آثار جانبی ایزوترتینوئین خوراکی طولانی مدت با دوز تجمعی بالا روی سیستم اسکلتی شناخته شده است. در مورد عوارض تجویز کوتاه مدت آن گزارش‌های کمی در دست است. این بررسی به منظور تعیین اثر ایزوترتینوئین خوراکی بر تراکم استخوانی و هموستاز کلسیم در بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس مراجعه کننده به درمانگاه‌های تابع مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی صورت گرفت.

روش اجرا: این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد روی ۲۰ فرد مبتلا به آکنه و لگاریس شدید که دارای اندیکاسیون درمان با ایزوترتینوئین بودند صورت گرفت. ۱۳ نفر از بیماران، زن و ۷ نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۲۴/۳۰۴/۷ سال بود. مقادیر کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز سرم و تراکم مواد معدنی استخوان (Bone Mineral Densitometry (BMD) ناحیه کمر و لگن بیماران قبل و بعد از درمان با ایزوترتینوئین با دوز تجمعی ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تعیین شد و با استفاده از تست آماری Wilcoxon signed ranked test مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر $P < 0/05$ دارای اعتبار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: پس از اتمام درمان، میانگین شاخص‌های هموستاز کلسیم شامل سطح سرمی کلسیم و آلکالین فسفاتاز، کاهش و میانگین فسفر سرم افزایش یافته بود که از نظر آماری فاقد اهمیت است. BMD در نواحی گردن ران و کل لگن تفاوت معنی داری نداشت. افزایش متوسط BMD ناحیه کمر به مقدار ۰/۰۱۵۱ گرم بر سانتی متر مربع بعد از تجویز دارو به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به نبود تغییر معنی دار BMD ناحیه گردن ران و کل لگن و افزایش مختصر در BMD مهره‌های ۲ تا ۴ ناحیه کمری به نظر می‌رسد ایزوترتینوئین خوراکی با دوز تجمعی ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اثر قابل توجهی روی سیستم اسکلتی نداشته باشد.

واژگان کلیدی: ایزوترتینوئین، تراکم مواد معدنی استخوان، آکنه و لگاریس

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴، دوره ۸ (۶): ۴۴۸-۴۵۶

وصول مقاله: ۱۳/۱۲/۱۱ پذیرش: ۱۴/۲/۱۱

مقدمه

روانی اجتماعی می‌شود. داروهای مختلفی با هدف تعدیل شدت بیماری و بهبود آن مورد استفاده قرار می‌گیرد (شامل آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی و موضعی و هورمون‌ها) ولی تنها دارویی که می‌تواند روی هر ۴ عامل مؤثر باشد، ایزوترتینوئین است (۱).

در اکثر مواقع یک دوره منفرد درمان موجب پس رفت طولانی و کامل ضایعه‌ها می‌شود، ولی به رغم

آکنه و لگاریس جزو بیماری‌های بسیار شایع پوستی است که در بیماری‌زایی آن ۴ عامل، دخیل دانسته شده است: ۱- افزایش ترشح سبوم، ۲- هیپرکورنیفیکاسیون مجرا، ۳- تغییر در فلورباکتریال و ۴- التهاب

ماهیت بیماری و همچنین احتمال پروزاسکارد در مبتلایان موجب کاهش کیفیت زندگی و هم چنین آثار

مؤلف مسوول: دکتر فریبا قلمکارپور- تهران، بیمارستان شهدا تجریش، مرکز تحقیقات پوست

پست الکترونیک: saraz85182@hotmail.com

هر گونه تغییر در ذخایر معدنی استخوانی موجب تبعات طولانی مدت می‌شود (۳).

درمان آکنه با دوزهای نسبتاً کم ایزوترینوئین و در مدت نسبتاً کوتاه صورت می‌گیرد که با مدت زمان طولانی و دوز بالای مورد استفاده دارو در اختلال‌های کراتینیزاسیون قابل مقایسه نیست.

این مطالعه به منظور تعیین آثار ایزوترینوئین خوراکی بر تراکم استخوان و هموستاز کلسیم در بیمارانی صورت گرفته است که دوز کلی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را برای درمان آکنه دریافت می‌کنند.

روش اجرا

این بررسی یک مطالعه کارآزمایی از نوع مقایسه قبل و بعد بود. به منظور انجام این مطالعه تمامی بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس که بر اساس تشخیص متخصصان پوست در درمانگاه‌های تابع مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اندیکاسیون درمان با ایزوترینوئین داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. معیارهای ورودی، شامل افراد مبتلا به آکنه متوسط تا شدید بود که در افراد مؤنث شرط آزمایش حاملگی منفی و عدم شیردهی به کودک نیز لحاظ شد.

معیارهای جلوگیری از ورود شامل استفاده هم زمان از ویتامین A خوراکی به صورت مکمل، حساسیت یا آلرژی به پارابن‌ها، استفاده از تتراسایکلین تا ۲ هفته قبل از آغاز مطالعه، مصرف هم زمان تتراسایکلین، دیورتیک، قرص‌های ضد حاملگی، دریافت استروئید خوراکی یا استنشاقی، درمان با داروهای هورمونی تیروئیدی، استفاده از داروهای ضد صرع، سابقه اختلال‌های روانپزشکی شامل اختلال‌های خلقی یا افسردگی، سابقه درمان با رتینوئیدهای خوراکی، وجود پروتز فلزی یا بیماری‌های استخوانی که بر عملکرد اسکن DEXA مؤثر باشند، کاهش وزن بیش از ۳۰ کیلوگرم طی سال گذشته، وزن بیش‌تر از ۱۱۰ کیلوگرم، آکنه فولمینانس، دیابت شیرین نوع I،

اثر بخشی بالای این دارو دو عامل موجب محدودیت نسبی مصرف آن در مبتلایان به آکنه شده است: ۱- وجود عوارض جانبی، ۲- قیمت نسبتاً گران آن (۲)

با این حال معیارهای مورد استفاده برای تجویز دارو به افراد مبتلا به آکنه با گذشت زمان گسترده‌تر می‌شود. در حال حاضر این دارو علاوه بر آکنه شدید در آکنه‌های خفیف و متوسط مقاوم به درمان، مواردی که موجب ایجاد اسکار و یا کاهش عملکرد فرد (دیس مورفوفوبیا) می‌شوند نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲).

شایع‌ترین عارضه جانبی مربوط به ایزوترینوئین شکایت‌های جلدی مخاطی است در عین حالی که باید تراژن بودن آن مد نظر باشد. آثار جلدی مخاطی آن جزو عوارض حاد رتینوئیدها است که معمولاً کوتاه مدت بوده و بعد از قطع دارو بهبود می‌یابند.

یکی از عوارض نامطلوب این داروها، آثار آن روی سیستم استخوانی عضلانی است. رتینوئیدها جزو ترکیبات اسیدی ویتامین A با طیف وسیع فعالیت و همچنین عوارض هستند. این دو عامل در انتخاب بیماران برای درمان با رتینوئیدها نقش اساسی دارند. در مورد رتینوئیدها اظهار شده که در موارد درمان سیستمیک، ممکن است رتینوئیدها بر معدنی شدن استخوان‌ها (Bone mineralization) تأثیر بگذارند (۱).

شایع‌ترین تغییرهایی که با درمان رتینوئیدها در سیستم اسکلتی دیده شده شامل تغییرهای هیپراستوتیک (خارهای استخوانی) یا کلسیفیکاسیون تاندون‌ها و لیگامان‌ها است که به عنوان تغییرهای شیه هیپراستوز اسکلتال ایدیوپاتیک منتشر (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) شناخته میشوند. برخی تحقیق‌ها، بیان‌گر تغییرهای رادیوگرافیک استخوانی و بسته شدن زودرس صفحه‌های رشد استخوانی در کودکان دریافت کننده دارو در بیماری‌های اختلال کراتینیزاسیون است. از آن جا که از دست رفتن مواد معدنی استخوان یا تغییرهای هیپواستوتیک معمولاً به عنوان یک پدیده دایمی در نظر گرفته می‌شود،

$$BMD = \frac{BMCL2 + BMCL3 + BMCL4}{SAL2 + SAL3 + SAL4}$$

SAL=Surface Area Lumbar

BMC=Bone Mineral Concentration

برای مقایسه نتایج از روش Wilcoxon signed

ranked test استفاده شد و مقادیر $P < 0.05$ دارای اعتبار

آماري، محسوب شد.

یافته‌ها

از مجموع ۲۰ بیمار، ۱۳ نفر زن و ۷ نفر مرد بودند. میانگین سنی آن‌ها ۲۴/۳۴/۷ سال (حداقل ۱۹ و حداکثر ۳۳ سال) بود. میانگین کلسیم و آلکالین فسفاتاز سرم بیماران بعد از خاتمه درمان نسبت به زمان قبل از آن کاهش و میانگین فسفر آن‌ها افزایش یافته بود که البته هیچ یک از این تغییرها از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول شماره ۱).

یافته‌های مربوط به سنجش مواد معدنی استخوانی (گردن ران و کل لگن، ناحیه کمری شامل مهره‌های L۲ تا L۴) بیماران در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

با استفاده از آزمون آماری Wilcoxon Signed rank test مشخص شد که تجویز ایزوترینوئین به جز در مقدار BMD ناحیه لومبار در هیچ کدام از شاخص‌های مورد بررسی تغییر معنی‌داری ایجاد نمی‌کند. افزایش متوسط BMD ناحیه (L۲ تا L۴) به مقدار ۰/۱۵۱ گرم بر سانتی‌متر مربع بعد از تجویز دوز کلی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایزوترینوئین، به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

اختلال‌های کلاژن، بیماری‌های مربوط به HLA B27 مانند اسپوندیلیت آنکیلوزان، آرتریت روماتوئید، وجود نشانه‌های کمبود ویتامین D، وجود اسکولیوز، سابقه شخصی یا فامیلی بیماری‌های متابولیک استخوان و سابقه جراحی مهره‌های کمری بود.

بعد از ثبت نشانه‌های دموگرافیک و قبل از آغاز درمان به منظور مشخص کردن وضعیت تراکم استخوانی، از همه‌ی بیماران با استفاده از دستگاه DEXA (Bone Mineral Densitometry (BMD)) به عمل آمد و مقادیر سرمی کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز آن‌ها تعیین شد. بعد از تفسیر نتایج تراکم استخوانی توسط روماتولوژیست آگاهی‌ها در پرسش‌نامه ثبت شد و بیماران با ایزوترینوئین و دوز تجمعی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به مدت لازم تحت درمان قرار گرفتند. شایان ذکر این که بیماران در فواصل درمان معاینه می‌شدند و در صورت بروز هر گونه عارضه‌ای که ادامه درمان را غیرممکن می‌کرد از مطالعه کنار می‌رفتند.

بعد از رسیدن به دوز کلی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، دارو قطع و بیماران مجدداً به وسیله BMD ارزیابی شدند و سطوح کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز اندازه‌گیری شد.

تمام دانسته‌های BMD بر اساس گرم بر سانتی‌متر مربع بیان شد. نحوه‌ی محاسبه BMD در مهره‌های کمری به شرح ذیل بود:

جدول شماره ۱ - شاخص‌های هموستاز کلسیم قبل و بعد از تجویز ایزوترینوئین خوراکی در مبتلایان به آکنه در

مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۱۳۸۳

شاخص‌های سرمی هموستاز کلسیم	میانگین انحراف معیار قبل از مصرف دارو	میانگین انحراف معیار بعد از مصرف دارو	P Value
کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹/۶۰۰/۶	۹/۲۰۴/۵	۰/۵۹۹
فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۳/۸۰۰/۴۵	۳/۶۰۰/۴	۰/۵۴۸
آلکالین فسفاتاز (واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)	۱۲۹/۲۰۵۷/۲	۱۱۴/۷۰۵۲/۳	۰/۵۲۵

جدول شماره ۲- شاخص‌های تراکم استخوانی کمر، گردن ران و کل لگن قبل و بعد از تجویز ایزوترینوئین خوراکی در مبتلایان به آکنه در مرکز تحقیقات پوست دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ۱۳۸۳

P Value	میانگین و انحراف معیار تراکم استخوان		محل
	بعد از درمان (gr/cm ²)	قبل از درمان (gr/cm ²)	
۰/۰۱۹	۱/۱۴۰۰/۱۲	۱/۱۲۰۰/۱۲	کمر
۰/۴۲۲	۰/۹۸۰۰/۱۴	۰/۹۶۰۰/۱۴	گردن ران
۰/۲۷۱	۱/۰۱۰۰/۱۳	۱/۰۰۰۰/۱۳	کل لگن

بحث

رفع یکی از محدودیت‌های استفاده از ایزوترینوئین خوراکی در درمان آکنه است؛ چرا که به رغم اثربخشی مناسب دارو در درمان آکنه احتمال وجود عوارض و هم چنین قیمت آن موجب محدودیت مصرف آن شده است. بیماران مبتلا به آکنه معمولاً در سنین بعد از بلوغ قرار دارند و همین موضوع موجب می‌شود که عملاً تغییرهای مربوط به رشد استخوانی در سنین مورد بحث به حداقل برسد و تغییرها صرفاً به عوامل محیطی از جمله داروی مصرفی مربوط شود.

نکته دیگری که باید به آن پرداخته شود آن است که عوارض رتینوئیدها در مورد سیستم اسکلتی به صورت مشخص به دوز و هم چنین مدت زمان مصرف آن بستگی دارد؛ به عبارت دیگر عوارض ایزوترینوئین خوراکی در موارد اختلال کراتینیزاسیون با عوارض آن در مورد آکنه قابل مقایسه نیست چرا که دوز تجمعی مورد استفاده ایزوترینوئین در آکنه (۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بسیار کم‌تر است. از طرف دیگر در موارد آکنه اکثراً فقط به یک دوره استفاده از مصرف ایزوترینوئین نیاز است و معمولاً به علت بهبود بیماری به تجویز مجدد آن نیازی نیست.

بر اساس نتایج این مطالعه تجویز ایزوترینوئین با دوز تجمعی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که برای درمان آکنه استفاده می‌شود موجب تغییرهای بارز و

منحنی توده استخوانی انسان در طول رشد - از زمان تولد تا سن ۱۸ تا ۲۰ سالگی - روند صعودی دارد و به تدریج به یک حالت کفه مانند یا ثابت می‌رسد که کاهش در مقدار آن از حدود زمان یائسگی یا سنین بالاتر از آن ایجاد می‌شود. اگر چه عوامل ژنتیک مسؤول ۳۰٪ تا ۷۰٪ حداکثر توده استخوانی هستند ولی، عوامل محیطی مانند مواد غذایی و ورزش و هم چنین داروها نیز در تعیین توده استخوانی تأثیر دارند. یکی از داروهایی که ادعا شده روی مقدار موادمعدنی توده استخوانی مؤثر است رتینوئیدهای خوراکی هستند که برای آن‌ها به تفکیک نوع ساختار شیمیایی اثرهای مختلفی ذکر شده است (۴). در مورد ایزوترینوئین معمولاً به آثار هیپراستوتیک آن اشاره می‌شود که به صورت تغییرهای مشابه در سندرم DISH است که به مقدار دوز مصرف شده و هم چنین مدت زمان استفاده از دارو بستگی دارد. این بررسی به منظور تعیین اثر ایزوترینوئین خوراکی بر سیستم اسکلتی و شاخص‌های هموستاز کلسیم با دوز مورد استفاده در آکنه صورت گرفت. در واقع پرسش اصلی این بررسی آن بود که آیا استفاده از ایزوترینوئین خوراکی با دوز تجمعی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌تواند بر تراکم مواد معدنی استخوان و هم چنین شاخص‌های هموستاز کلسیم مؤثر باشد یا نه؟ عملاً پاسخ به این پرسش به منظور

انجمن بین‌المللی دانسیتومتری بالینی که در کنفرانس July ۲۰۰۱ منتشر شده اشاره کنیم (۵).

در این کنفرانس تاکید شد که محل‌های مورد ترجیح برای اجرای BMD بیماران از نظر سنجش توده استخوانی، شامل کل کمر (شامل مهره‌های L۱ تا L۴) و کل لگن است و در عین حال نمای خلفی - قدامی به عنوان نمای استاندارد برگزیده شد. این توصیه‌ها بر اساس نتایجی به عمل آمد که با مقایسه یافته‌های مطالعات مختلف بر سنین و هم چنین نژادهای مختلف انجام شده بود. طبق نظریه این انجمن استفاده از BMD کل کمر موجب به حداقل رساندن خطر خطای مربوط به وجود تصادفی یک استئوفیت یا حتی تغییر کلسیفیکاسیون محلی در یک مهره می‌شود. به همین دلیل بود که آن‌ها BMD ناحیه Ward در استخوان ران را فاقد دقت کافی برای تفسیر نتایج دانستند چرا که اولاً سنجش در این ناحیه به وضعیت قرارگیری (Position) بستگی دارد. ثانیاً چرخه برداشت و رسوب مواد معدنی در این دارای ناحیه سرعت بالایی است. نخستین بار Pittsley به هیپراستوز قابل مشاهده در رادیوگرافی به عنوان شایع‌ترین عارضه ایزوترینوئین خوراکی در کودکانی اشاره کرد که به علت اختلال‌های کراتینیزاسیون با این دارو درمان می‌شدند (۶). بعد از آن نیز مطالعه‌های مختلف این عارضه را در این گروه از بیماران که تحت درمان با ایزوترینوئین قرار می‌گیرند، مشخص نمودند.

DiGiovanna طی مطالعه‌ای بر ۲۴ بیمار که ۱۵ نفر از آن‌ها تحت درمان طولانی مدت (متوسط ۱۰ سال) با اترینات و ۹ نفر تحت درمان طولانی مدت با ایزوترینوئین (متوسط ۶/۳ سال) بودند، کاهش دانسیته معدنی استخوان‌ها را در گروه اترینات گزارش کرد (۷). مقایسه این گروه با گروه شاهد که از نظر سن و جنس متناسب شده بودند، مشخص کرد که تراکم مواد معدنی در استخوان این افراد

مشخص در تراکم استخوانی و هم چنین شاخص‌های آزمایشگاهی هموستاز کلسیم نمی‌شود؛ به گونه‌ای که میانگین کلسیم سرم و آلکالین فسفاتاز سرم در زمان پایان درمان نسبت به زمان آغاز آن کاهش و میانگین فسفر سرم افزایش یافته بود ولی میزان این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مورد BMD نیز میانگین تراکم استخوانی تنها در مورد ناحیه کمری (L۲ تا L۴) به میزان ۰/۰۱۵۱ گرم بر سانتی‌متر مربع افزایش معنی‌دار نشان داد که با توجه به نکته‌های زیر چندان قابل توجه نیست.

اول آن که مقدار تراکم استخوانی ناحیه کمری در موارد افزایش یافته نسبت به زمان قبل از آغاز درمان باز هم در محدوده طبیعی بود. به عبارت دیگر حتی اگر ایزوترینوئین خوراکی با دوز مصرفی در آنکه موجب افزایش BMD شود در نهایت این افزایش در محدوده طبیعی تعریف شده برای BMD آن ناحیه است.

دوم آن که باید توجه داشت در غالب موارد، این بیماران تنها به یک دوره‌ی درمان نیاز دارند و با توجه به آن که در صورت افزایش تراکم باز هم این مقدار در محدوده طبیعی است می‌توان از این مقدار افزایش چشم پوشی کرد.

نکته سوم آن که مقدار افزایش این میانگین تنها ۰/۰۱۵۱ گرم بر سانتی‌متر مربع بود که مقدار بسیار اندکی است و در توجیه معنی‌دار شدن آن می‌توان به حساسیت زیاد تست آماری (Wilcoxon signed rank test) و هم چنین کم بودن تعداد جامعه آماری اشاره کرد.

چهارم آن که باید توجه داشت تغییرات BMD ناحیه گردن و کل استخوان ران در حد معنی‌دار نبود و حتی تغییرات قابل توجه در شاخص‌های هموستاز کلسیم در این بیماران وجود نداشت.

در مورد اهمیت مکان‌های مورد بررسی این مطالعه از نظر تراکم مواد معدنی استخوان، لازم است به توصیه‌های

مقدار انحراف معیار در ناحیه کمر و هم چنین لگن چه قبل و چه بعد از درمان، با محدوده‌ی تعیین شده به وسیله کارخانه سازنده و هم چنین نتایج مطالعه‌ها بر روی جمعیت سالم مطابقت دارد. استدلال وی در این مورد مشابه استدلال مطالعه‌ی حاضر است، به این ترتیب که BMD ناحیه کمری در هر دو حالت یعنی قبل و بعد از درمان، در محدوده‌ی نرمال تعریف شده برای افراد سالم است و عملاً در بیماران هیچ موردی از هیپراستوز یا کلسیفیکاسیون پاتولوژیک دیده نشد.

اما علت آن که این مطالعه نیز هم چون DiGiovanna به رغم وجود افزایش معنی‌دار BMD ناحیه کمر بر بی‌تأثیر بودن مصرف ایزوترینوئین خوراکی با دوز توصیه شده در آکنه بر سیستم اسکلتی تأکید دارد، به علت عوامل زیر است:

۱- چه در این مطالعه که بر ۲۰ نفر و چه در مطالعه وی که با تعداد نمونه بالاتر (۱۸۱ نفر) انجام شده است مقدار انحراف معیار BMD ناحیه کمر بعد از ختم درمان، پایین است و به این ترتیب در هیچ یک از بیماران هیپراستوز یا کلسیفیکاسیون بارز دیده نمی‌شود.

۲- شاخص‌های هموستاز کلسیم اعم از کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز در بررسی اخیر و هم چنین کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون در بررسی ایشان طبیعی است که عملاً بیان‌گر نبود یک تغییر مؤثر بر برداشت و رسوب کلسیم در سیستم اسکلتی است.

۳- هم در بررسی ما و هم در بررسی DiGiovanna، از خود بیماران به عنوان گروه کنترل استفاده شد. به عبارت دیگر آن چه در مطالعه اخیر و ایشان مورد بررسی قرار گرفت، میزان تغییر تراکم استخوانی در این نواحی بود. حال آن که در تحقیق اخیر تأکید شد سن بیماران مورد بررسی در مطالعه که در محدوده ۲۰ تا ۴۰ سال قرار دارد، عملاً احتمال تغییرات مبتنی بر رشد یا

مشخصاً نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است. تراکم استخوان در گروه اترتینات نسبت به ایزوترینوئین پایین‌تر بود. وی به رغم محاسبه نشدن ارتباط دوز تجمعی و هم چنین مدت زمان مصرف رتینوئیدها با وقوع استئوپروز، به تفکیک بیماران بر اساس جنس پرداخت. از طرف دیگر مدت زمان مصرف ایزوترینوئین مشخصاً کم‌تر از اترتینات بوده است که خود به عنوان یک عامل مداخله‌گر مهم در نتیجه‌نهایی محسوب می‌شود (۷). در مطالعه Montag روی ۳۱ بیمار که تحت درمان طولانی مدت با اترتینات قرار گرفته بودند در ۳ نفر آن‌ها تغییرهای رادیوگرافیک هیپراستوتیک پیدا شد که شاهد دیگری بر محدودیت مصرف طولانی مدت اترتینات در پزشکی است (۴).

DiGiovanna و همکاران وی در مطالعه‌ای روی بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با رتینوئیدها بودند مشخص کردند که مصرف اترتینات می‌تواند موجب استئوپروز شود ولی این خاصیت در مورد ایزوترینوئین وجود ندارد (۸). اگر چه نتایج در مورد آثار اسکلتی ایزوترینوئین با دوز مصرفی برای آکنه چندان روشن و قاطع نیست. DiGiovanna طی یک بررسی دیگر روی ۱۸۱ بیمار مبتلا به آکنه که با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز برای ۱۶ تا ۲۰ هفته تحت درمان با ایزوترینوئین بودند، مشخص کرد که تغییر قابل توجه بالینی در BMD بیماران وجود ندارد (۹). در بررسی وی میزان تغییر در BMD ناحیه Ward و کمری عملاً معنادار بود و در بقیه نقاط شامل کل ران، تغییر معناداری وجود نداشت. وی به این نتیجه رسید که مصرف ایزوترینوئین با دوز توصیه شده در آکنه موجب تغییرات قابل توجه در سیستم اسکلتی نمی‌شوند. وی تغییر در ناحیه Ward را بر بی‌دقتی دستگاه (وابستگی شدید به وضعیت قرار گرفتن بیمار) و هم چنین چرخه برداشت و قرارگیری بالا در این ناحیه نسبت داد. در مورد BMD کمری نیز اشاره کرد که

بیماران خود را برای ۲۰ هفته با دوز جمعی ۱۲۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن درمان کرد.

تمامی بیماران تحت BMD به روش DEXA قبل و بعد از درمان در ناحیه کمر و هم چنین لگن قرار گرفتند (۱۱). بیماران مورد بررسی ۱۹ تا ۳۵ سال داشتند و در تمام موارد سن رشد آن‌ها به اتمام رسیده بود. در مورد بررسی Margolis آن‌چه لازم به اشاره است آن که در مطالعه وی تغییرهای BMD در ناحیه Ward نیز وجود نداشته که احتمالاً به علت خاتمه زمان رشد بوده است.

Leachman نیز ۱۸ بیمار را که با ایزوترتینوئین با دوز ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ ماه به علت آکنه سیستمیک تحت درمان بودند، با گروه کنترل متناسب شده از نظر سن و جنس مقایسه و مشخص کرد در ناحیه کمر به میزان ۱/۲٪ و در ناحیه گردن ران ۰/۲٪ تغییر وجود دارد که از نظر بالینی قابل توجه نیست. با توجه به این که در ناحیه Ward، در گروه مصرف کننده ایزوترتینوئین ۴/۴۲٪ کاهش وجود داشت. هم چنین در شاخص‌های هموستاز استخوان در بیماران هیچ تغییری مشاهده نشد. تغییر در BMD ناحیه Ward در بررسی وی را می‌توان به غیرقابل اعتماد بودن سنجش BMD این ناحیه نسبت داد و در عین حال تغییرها در نواحی کمر و گردن ران قابل توجه نبود (۱۲).

اما Mileston طی یک مطالعه مشخص کرد در ۷۵٪ بیماران که به دنبال مصرف رتینوئیدها و به طور مشخص اترتینات در مقدار BMD کاهش دارند بعد از گذشت زمان مقدار BMD به میزان طبیعی برمی‌گردد (۲). آن‌ها در بررسی خود که به صورت پی‌گیری طولانی مدت صورت گرفته بود مشخص کردند بعد از گذشت حدود ۵ تا ۹ سال تراکم مواد معدنی استخوان در مصرف کنندگان اترتینات به مقدار طبیعی بازمی‌گردد. آن‌ها خاطرنشان کردند که Ward یک ناحیه استخوانی تراکولار با چرخه رسوب و

کاهش توده استخوانی را به حداقل می‌رساند. چرا که مقدار توده استخوانی در این محدوده سنی به یک کفه می‌رسد ولی با این حال برای قطعی شدن این یافته به تراست BMD افراد دریافت کننده ایزوترتینوئین با مقدار BMD افراد طبیعی در همان محدوده سنی و جنسی نیز مقایسه شود. گرچه بر اساس نتایج حاضر و نتایج DiGiannova مقدار BMD حتی در موارد افزایش یافته نیز در محدوده طبیعی است. در عین حال باید تأکید داشت که یافته‌های این تحقیق و DiGiannova مشخص کرد که BMD در نواحی دیگر که در بررسی اخیر شامل گردن و کل ران و بررسی ایشان Ward، گردن و کل ران بود، قبل و بعد از درمان تغییر معنی داری نداشت که با تلفیق این مسأله با نکات بالا عملاً می‌توان نتیجه گرفت ایزوترتینوئین با دوز کلی ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مقدار BMD و شاخص‌های هموستاز کلسیم موجب تفاوت محسوسی نمی‌شود.

Kocijancic نیز به بررسی آثار ایزوترتینوئین خوراکی کوتاه مدت در ۱۵ بیمار پرداخته است (۱۰). به طور کلی دوره‌های مصرف دارو در بیماران وی ۶ ماه و متوسط دوز مصرفی ۰/۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. در بررسی وی که افراد از محدوده سنی ۱۳ تا ۳۰ سال وجود داشتند متوسط افزایش در تراکم استخوانی در ناحیه کمری ۳٪ بود که مطابق افزایش معمول استخوان در جمعیت عمومی بود. وی نتیجه گرفت که ایزوترتینوئین در تراکم استخوانی کمری در دوز مصرف شونده برای آکنه اهمیت بالینی قابل توجهی ندارد (۱۰).

Margolis در مطالعه روی ۲۰ بیمار که برای آکنه ولگاریس تحت درمان با ایزوترتینوئین بودند مشخص کرد در تراکم استخوانی در ناحیه کمر یا گردن ران، Ward یا پروگزیمال ران هیچ تغییر قابل توجهی وجود ندارد. وی

لازم می‌دانیم در انتها به دو نکته توجه شود. اول آن که نتایج این بررسی صرفاً در مورد بیماری است که به علت ابتلا به آکنه دارو مصرف کردند. بنابراین هم مدت زمان مصرف دارو در آن‌ها محدود بوده و هم دوز مصرفی، کم‌تر از دوز معمولی در دیگر اختلال‌های پوستی هم چون پسوریازیس بود. دوم آن که همان‌طور که ممکن است بعد از اتمام دوره درمان آثار درمانی ایزوترتینوئین ادامه یابد، امکان دارد آثار استخوانی عضلانی آن نیز بعد از ختم درمان ادامه یابد یا در مواردی که تراکم افزایش پیدا کرده است روند معکوس و طبیعی شدن صورت گیرد، بنابراین و با توجه به همین مسأله به نظر می‌رسد اجرای مطالعه‌ای تکمیلی بر بیماران و در نظر گرفتن زمان پی‌گیری طولانی بعد از ختم درمان الزامی است. خوشبختانه مطالعه انجام شده روی مصرف کوتاه مدت ایزوترتینوئین برای آکنه رایج‌ترین مشکل پوستی که نیاز به استفاده از این دارو در آن وجود دارد ایجاد عوارض استخوانی توسط این دارو را نشان نداد.

برداشت بالا است که علاوه بر مؤثر بودن دقت دستگاه بر اساس وضعیت قرارگیری فرد، تفاوت مقدار آن در افراد طبیعی نیز وجود دارد. اما آن چه باید از بررسی Mileston ذکر شود فرضیه وی است که می‌گوید اگر چه ممکن است تغییرهای استخوانی رتینوئیدها بعد از درمان نیز ادامه یابد ولی با گذشت زمان امکان بهبود آن نیز وجود دارد. به عبارت دیگر در بعضی موارد، تغییرهای استخوانی ایجاد شده با رتینوئیدها (لااقل در مورد اترتینات) یک چرخه‌ی خود محدود شونده است (۲).

با توجه به آن که با مصرف دارو احتمال برگشت تغییرها به حالت اول وجود دارد، اجرای یک مطالعه برای پی‌گیری طولانی مدت آثار مصرف ایزوترتینوئین خوراکی با دوز مورد استفاده در آکنه ضروری به نظر می‌رسد.

در مجموع، بررسی اخیر و هم چنین تحقیق‌های مشابه نشان می‌دهد که مصرف ایزوترتینوئین با دوز تجمعی ۱۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای درمان آکنه موجب تغییرهای قابل توجه در سیستم استخوانی عضلانی و هم چنین شاخص‌های هموستاز کلسیم نمی‌شود. اگر چه

References

- 1-Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004: p. 43.1-43.78.
- 2-Milstone AM, Milstone LM. Is retinoid induced osteopenia reversible? Arch Dermatol 2002 Nov.;138(11): 1516-7.
- 3-DiGiovanna JJ. Isotretinoin effects on bone. J Am Acad Dermatol 2001 Nov.; 45(5): S 176-82.
- 4-Montag M, Reiser M, Hamm H, et al. Skeletal changes following long-term treatment with retinoids. Radiologie 1988 Jul; 28(7): 320-5.
- 5-Lenchik L, Leib ES, Hamdy RC, et al. Executive summary, International Society for Clinical Densitometry position development conference, Denver, Colorado, July 20-22,2001. J Clin Densitom 2002; Suppl : 1-3.
- 6-Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid hyperostosis. Skeletal toxicity associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. N Engl J Med 1983 Apr; 308(17): 1012-4.

- 7-DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, et al. Osteoporosis is a toxic effect of long term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995 Nov; 131(11): 1263-7.
- 8-DiGiovanna JJ, Helfgott, Gerber LH. Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986 Nov 6; 315: 1177-82.
- 9-DiGiovanna J, Langman C, Tschen E. 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 Nov; 51(5): 709-17.
- 10-Kocijancic M. 13-cis-Retinoic acid and bone density. *Int J Dermatol* 1995 Oct; 34(10): 733-4.
- 11-Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne. *Arch Dermatol* 1996 Jul; 132 (7): 769-74.
- 12-Leachman S, Insogna K, Katz L, et al. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. *Arch Dermatol* 1999 Aug; 135 (8): 961-5.