پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۵, پي در پي ۵۹ ، صفحات ۴۱۷ تا ۴۲۲
آذر و دی ۱۳۸۶

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۱۲/۱
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۲/۲۳

بررسي تأثير ايزوترتينوئين خوراكي بر سطح سرمي متابوليت‌هاي ويتامين D، كلسيم، فسفر و پاراتورمون و تغييرات راديوگرافيک استخواني در بيماران مبتلا به آكنه ندولوكيستيک

دكتر حميده مروج فرشي[1 *]، دكتر فريبا قلمكارپور[2]، دكتر مريم يوسفي[3]، دكتر زهره تهرانچي[4]، دكتر حميد رضا حقيقت خواه[5]، دكتر ناهيد محتشم[6]

چكيده

سابقه و هدف: *آكنه ولگاريس يک بيماري شايع پوستي بوده و مصرف ايزوترتينوئين خوراكي جهت درمان آن مي‌تواند با عوارض اسكلتال از قبيل دردهاي استخواني ماهيچه‌اي و مفصلي و از سوي ديگر با تغييرات سرمي در متابوليت‌هاي ويتامين D، كلسيم، فسفر و پاراتورمون همراه باشد. هدف از اين مطالعه بررسي تغييرات سرمي متابوليت‌هاي ويتامين D، كلسيم، فسفر، پاراتورمون و همچنين تغييرات راديوگرافيک استخواني قبل و بعد از درمان با ايزوترتينوئين خوراكي است و اين كه اين تغييرات به چه ميزان بوده و آيا از لحاظ آماري معني‌دار است يا خير.*

مواد و روش ها: *اين مطالعه يک كارآزمايي باليني از نوع قبل و بعد درمان مي‌باشد. تعداد ۳۰ بيمار مبتلا به آكنه ندولوكيستيک وارد مطالعه شدند قبل و بعد از درمان با روشي مشابه متابوليت‌هاي سرمي ويتامين D (۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D و ۲۵ هيدروكسي ويتامين D) كلسيم، فسفر و پاراتورمون اندازه‌گيري شد. جهت بررسي تغييرات استخواني هم كليشه راديوگرافي لترال توراسيک قبل و بعد از درمان از تمام بيماران گرفته شد.*

يافته ها: *مقادير ۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D، ۲۵ هيدروكسي ويتامين D، كلسيم، فسفر و پاراتورمون با آزمون آماري (مک نمار) مورد آناليز آماري قرار گرفت. مقادير همگي شاخص‌هاي سرمي فوق قبل و بعد از درمان از لحاظ آماري معني‌دار نبود. بررسي‌هاي راديوگرافيک قبل و بعد از درمان هيچ كدام تغييرات قابل مشاهده‌اي نداشتند.*

نتيجه گيري: *مطالعه ما نشان داد كه مصرف ايزوترتينوئين خوراكي در مبتلايان به آكنه ندولوكيستيک منجر به تغييرات سرمي در متابوليت‌هاي ويتامين D، كلسيم، فسفر و پاراتورمون و نيز تغييرات راديوگرافيک نمي‌گردد كه اين يافته‌ها بر له و عليه يک سري مطالعات انجام شده در اين زمينه مي‌باشد. پيشنهاد مي‌شود كه در آينده با انجام مطالعات وسيع تر بتوان به بررسي تغييرات سرمي و استخواني ناشي از ايزوترتينوئين در مبتلايان به آكنه پرداخت و با اصلاح اين تغييرات از ايجاد عوارض احتمالي پيشگيري نمود.*

واژگان كليدي: *ايزوترتينوئين خوراكي ، كلسيم ، فسفر ، پاراتورمون ، متابوليت های ويتامين D ، آكنه ندولوكيستيک*

مقدمه

يكي از نگراني‌ها و دغدغه‌هاي متخصصين پوست عوارض ناشي از مصرف ايزوترتينوئين خوراكي در بيماران مبتلا به آكنه ندولوكيستيک مي‌باشد. اين دارو با اثر بر تمامي علل ايجاد كننده آكنه در درمان آن مؤثر است (۱و۲). ايزوترتينوئين به دليل كارآيي بالايي كه دارد در بيش تر موارد سبب بهبود طولاني مدت ضايعات مي‌گردد.

۱ * . نويسنده مسؤول: دانشيار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهران، ميدان تجريش، بيمارستان شهداى تجريش، مركز تحقيقات پوست. تلفن: ٤- ۲۲۷٤٤۳۹۲. نمابر: ۲۲۷٤٤۳۹۵. پست الكترونيک: hamideh_moravvej @yahoo.com
۲ . دانشيار، مركز تحقيقات پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي
۳ . استاديار، مركز تحقيقات پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي
٤ . استاديار، مركز تحقيقات پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي
۵ . راديولوژيست
٦ . پزشک پژوهشگر، مركز تحقيقات پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

با اين حال منجر به عوارضي از قبيل شقاق لب، خشكي مخاط‌ها، خشكي پوست، كونژونكتيويت، خارش و دردهاي استخواني مفصلي مي‌شود (۳و٤). هم چنين عوارض اسكلتالي دارد كه قابل قياس با هيپرويتامينوز A بوده و نيز شباهت به هيپراستوز اسكلتال ايديوپاتيک منتشر (DISH) داشت (۱۰-۵). آن چه از همه بيش تر مشاهده مي‌شود هيپراستوز و اوسيفيكاسيون ليگامان ها، اوستئوپروز، ضخيم‌شدن پريوستال، كاهش ضخامت كورتكس و بسته‌شدن زودرس اپي‌فير مي‌باشد (۱۰-۱۲). اين تغييرات استخواني اساساً در نتيجه‌ي درمان طولاني‌مدت رخ مي‌دهد، اگرچه تغييرات اندک به دنبال درمان كوتاه‌مدت آكنه ندولوكيستيک با دوز كم هم ديده شده است (۱۳). ايزوترتينوئين خوراكي در درمان آكنه مي‌تواند منجر به تغييرات سرمي در سطوح هيدروكسي ويتامين D، كلسيم، فسفر و پاراتورمون و متابوليت‌هاي ويتامين D شود. اما برخي مطالعات اين تغييرات را ذكر نكرده‌اند (١٤-٢٢). مهم اين كه اين تحقيقات چه له و عليه مصرف اين دارو از نظر طراحي، عملياتي و عملي كاستي هايي - به شرح آن چه كه در بحث مقاله خواهيم آورد- داشته است، به ويژه آن كه آن ها ميزان تغيير سرمي را از نظر آماري مطرح كرده‌اند، در حالي كه نگراني ما مي‌تواند تغييرات خارج از محدوده نرمال و آماري باشد. با اين حال به منظور تعيين تأثير ايزوترتينوئين خوراكي بر سطح سرمي۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D، ۲۵ هيدروكسي ويتامين D، كلسيم، فسفر، پاراتورمون اين تحقيق روي مبتلايان به آكنه ندولوكيستيک مراجعه‌كننده به درمانگاه پوست بيمارستان شهداي تجريش در سال ۸۵ صورت گرفته است.

مواد و روش ها

تحقيق با طراحي كارآزمايي باليني مقايسه قبل و بعد (before and after treatment) انجام گرفت. تعداد ۳۰ بيمار مبتلا به آكنه ندولوكيستيک كه به طور مستمر مراجعه و موافقت آگاهانه و كتبي خود را با طرح اعلام نموده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند.

تشخيص باليني بيماران با نظر متخصص پوست انجام گرفت (۱) و انواع شديد آن نيز با توجه به معيارهاي باليني تعيين گرديد (۱). خصوصيات سن، جنس، مورد بررسي و در يک فرم اطلاعاتي ثبت گرديد. معيار ورودي شامل بيماران مبتلا به آكنه ندولوكيستيک شديد واجد دريافت رد آكوتان (ايزوترتينوئين) بود و معيارهاي خروج از مطالعه شامل اختلالات اسكلتي عضلاني، اختلالات آندوكرين، اختلالات كليوي، اختلالات كبدي و گوارشي، ساركوئيدوز، سابقه انتقال خون، مصرف داروي ضدتشنج، گلوكوكورتيكوئيد، تتراسيكلين طي دو ماه اخير، اريترومايسين، ديورتيک هاي تيازيدي، استازولاميد، آنتي اسيد حاوي كربنات كلسيم، ويتامين، مينرال، مصرف مسهل، استروژن، پروژسترون و آندروژن بود.

از هر بيمار بعد از ۱۲ ساعت ناشتايي، ۱۰ سي سي خون محيطي وريدي دريافت شد و ميزان سرمي آلبومين، ۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D، ۲۵ هيدروكسي ويتامين D، كلسيم، فسفر، پاراتورمون اندازه‌گيري شد. نمونه‌هاي سرمي قبل از درمان فريز شدند و با نمونه‌هاي پايان درمان به طور هم زمان مورد آزمايش قرار گرفتند.

روش كار آزمايشگاهي

- متابوليت‌هاي ويتامين D به روش ELISA رقابتي به كمک يک آنتي‌بادي مونوكلونال توسط كيت DRG ساخت آلمان اندازه‌گيري شد. طيف نرمال اين متابوليت‌ها به قرار زير است:

$1,25\ (OH)_2$ VitD: 39-139 pm

25 OH VitD: 47-144 nm

- پاراتورمون به روش ELISA ساندويچي به كمک دو آنتي‌بادي مونوكلونال توسط كمپاني DRG ساخت ايالات متحده آمريكا اندازه‌گيري شد. طيف نرمال آن عبارت است از:

PTH=8.8-76.6 pg/mℓ

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

- کلسیم به روش رنگ‌سنجي شیمیایي اندازه‌گیري شد و مقادیر نرمال آن عبارت است از: Ca=2.5-5 mg/dl
- فسفر به روش رنگ‌سنجي شیمیایي اندازه‌گیري شد و مقادیر نرمال آن عبارت است از: P= 2.5-5 mg/dl
- آلبومین به روش رنگ‌سنجي شیمیایي اندازه‌گیري شد و مقادیر نرمال آن عبارت است از: Alb=3.5-5.2 gr/dl

تغییرات استخواني با کلیشه رادیوگرافي لترال توراسیک بیمارستان شهداي تجریش (دستگاه زیمنس ،50^S polydoros) بررسي و وضعیت کلیشه‌ها توسط یک رادیولوژیست گزارش گردید و در همان فرم اطلاعاتي شماره ۱ ثبت گردید. براي کلیه بیماران ایزوترتینوئین ساخت کارخانه Roche سوئیس (روآکوتان) با دوز ۱ mg/kg/day در ابتدا و بعد از ۲ ماه درمان ۰/۷۵ mg/kg/day با دوز تجمعي ۱۲۰ mg/kg تجویز گردید.

بیماران بعد از مدت حداقل ٤ ماه فراخوان داده شدند و مجدداً ۱۰ سي‌سي خون وریدي محیطي گرفته شد و شاخص‌هاي سرمي فوق‌الذکر با همان روش اندازه‌گیري شد. تغییرات رادیوگرافیک نیز به همان روش قبلي اندازه‌گیري گردید و در فرم شماره ۲ ثبت شد. همکاران رادیولوژي از وضعیت گرافي‌ها قبل از درمان اطلاعي نداشتند.

داده‌هاي فرم اطلاعاتي ۱ و ۲ طبقه‌بندي، استخراج و بررسي شدند تا مشخص گردد که هرکدام از شاخص‌هاي سرمي ۱و۲۵ دي هیدروکسي ویتامین D، ۲۵ هیدروکسي ویتامین D، کلسیم، فسفر، پاراتورمون و تغییرات استخواني از وضعیت نرمال برخوردار هستند یا خیر، و بعد از درمان کماکان وضعیت نرمال، افزایش یا کاهش داشتند یا خیر.

تغییرات داخل هر شاخص با آماره ي McNemar’s مورد قضاوت آماري قرار گرفتند.

یافته ها

تحقیق روي تعداد۳۰ نفر مبتلایان به آکنه ندولوکیستیک انجام گرفت که ۲۱ نفر آن ها (۷۰%) زن و ۹ نفر آن ها (۳۰%) مرد بودند. سن آن ها ٤/۱ ± ۲۱/٦ و از حداقل ۱۵ تا ۳٤ سال بود. میزان و مقادیر غیرطبیعي ۱و۲۵ دي هیدروکسي ویتامین D، ۲۵ هیدروکسي ویتامین D، کلسیم، فسفر، پاراتورمون را به تفکیک قبل و بعد از درمان با داروي ایزوترتینوئین خوراکي در جدول شماره ۱ ارائه شده است و نشان مي‌دهد که کلسیم در ٤ نفر از بیماران بعد از درمان (۱۳/۳%) کاهش یافت (P < ۰/۲) و آزمون McNemar’s نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماري معني‌دار نبود (P < ۰/۱۲).

میزان فسفر در هیچکدام از بیماران قبل و بعد از درمان مقادیر غیرطبیعي نداشت. میزان PTH هم همین وضع را داشت. شاخص ۲۵ هیدروکسي ویتامین D قبل از درمان در سه نفر (۱۰%) پایین‌تر از مقدار نرمال و بعد از درمان در یك نفر (۳/۳%) از بیماران مقدار کم تر از نرمال را داشت (P < ۰/۷). شاخص ۱و۲۵ دي هیدروکسي ویتامین D در یك نفر (۳/۳%) قبل از درمان پایین‌تر از نرمال بود (P<۰/۹) و آزمون آماري McNemar’s نشان داد که هیچ کدام از این تغییرات به لحاظ آماري معني‌دار نبود. مقادیر سرمي اي که قبل از درمان پایین تر نرمال بوده اند بعد از درمان به حد پایه رسیده بودند. بیماران در بررسي‌هاي رادیوگرافیك قبل و بعد از درمان هیچ کدام تغییر رادیوگرافیك نداشتند.

جدول ۱- میزان و مقادیر غیرطبیعي شاخص ها بر حسب درمان با ایزوترتینوئین خوراکي در مبتلایان به آکنه ندولوکیستیك شدید

مراحل	Ca		P		PTH		25 VitD		1,25 VitD	
	میزان	غیرطبیعي	میزان	غیرطبیعي	میزان	غیرطبیعي	میزان	غیرطبیعي	میزان	غیرطبیعي
قبل از درمان	۸/۹٤±۱/۸	--	۳/٦٤±۰/۵۳	--	۱۵/۲±٤/۹	--	۵٤/٦±۹/۱	۳	۷٦/۱±۲٦/٤	۱
بعد از درمان	۸/۷۵±۰/٤۸	٤	۳/۸۲±۰/۵۸	--	۲۸/۳±۱۲	--	۵۷/۷±۱۱/۵	۱	۸٤/۹±۲۵/۹	۲

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

بحث

تحقيق نشان داد كه مصرف ايزوترتينوئين خوراكي موجب تغيير در شاخص‌هاي سرمي ۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتـامين D، ۲۵ هيدروكسي ويتامين D، كلسيم، فسفر، پـاراتورمون و راديوگرافيك نشد. مطالعه دكتر قلمكـارپور و همكـاران (۲۱) كه به بررسي اثر ايزوترتينوئين بر تراكم استخوان و هموسـتاز كلسيم در بيماران مبتلا به آكنه پرداخت، نشان داد كـه ايـن دارو منجر به تغييرات معنـي‌دار آمـاري در سـطح كلـسيم و آلكالن فسفاتاز و همچنين در تـراكم اسـتخواني نمـي‌گـردد. مطالعه دكتـر قلمكـارپور روي ۱۳ بيمـار انجـام گرفـت و بـه بررسـي سـاير شـاخص‌هـاي سـرمي از جملـه پـاراتورمون و متابوليت‌هاي ويتامين D نپرداخته است. عدم تغيير در سطح كلسيم بعد از درمان مشابه مطالعه ما بود.

در مطالعه Margolis و همكاران (۲۰) مشاهده شـد كـه مصرف ايزوترتينوئين خـوراكي تغييـري در دانـسيته هيـپ و سـطح سـرمي اوستئوكلـسين پـاراتورمون، كلـسيم، ۲۵ هيدروكسي ويتامين D و نيز كلسيم و هيدروكـسي پـرولين ادرار قبـل و بعـد از درمـان ايجـاد نكـرد نتـايج مطالعـه Margolis در مورد كلسيم، پـاراتورمون و ۲۵ هيدروكـسي ويتامين D مشابه مطالعـه مـا بـود تعـداد بيمـاران در ايـن مطالعه ۲۰ نفر بود و دوز تجمعي ايزوترتينوئين ۱۲۲mg/kg بود.

Kindmark و همكاران (۲۲) نيز در مطالعه خود نـشان داد كه به دنبـال مـصرف ايزوترتينـوئين بـراي آكنـه شـديد سطوح سرمي كلسيم به طور قابل ملاحظه‌اي در ابتدا كاهش داشت (P< ۰/۰۵)، كه در روز پنجم به حداقل رسيد. هم چنين سطح پاراتورمون شديداً افزايش يافت (P< ۰/۰۵) كه با ادامه درمان اين سطوح در عرض ١٤ روز به حد پايـه‌شـان رسيدند. اين مطالعه روي ۱۱ بيمار انجام گرفت و هيچ تغيير راديولوژيكي را بر دانسيته استخوان نشان نداد كه از اين نظر مشابه مطالعه ما مي‌باشد. بر اساس نتـايج ايـن مطالعـه، اثـر مهاري ايزوترتيـنوئيـن بر turnover استـخـواني، علي رغـم سطـوح افزايش يافته پاراتورمون، بيان‌گر اين مطلب است كه دارو يك اثر مستقيم بر بافت استخواني مي‌گذارد.

Leachman و همكـاران (۱۹) هـم مطالعـه‌اي جهـت بررسي اثر ايزوترتينوئين بر دانسيته استخوان انجام دادند كـه كاهش دانسيته استخوان را بدون تغيير در متابوليسم كلسيم نشان داد كه البته نتايج مطالعه اخير با مطالعـه مـا در تـضاد است. اين مطالعه روي ۱۸ بيمـار و ١٤ كنتـرل انجـام شـد و سـطوح سـرمي ۱و۲۵ دي هيدروكـسي ويتـامين D، ۲۵ هيدروكسي ويتامين D، كلسيم، فسفر، پاراتورمون قبل و بعد از درمان براي هر بيمار نرمال بود. ولي افـزايش متوسـطي در سـطوح ۲۵ هيدروكـسي ويتـامين D در گـروه بيمـاران و كـاهش متوسـطي در پاسـخ فـسفر و ژنـوسcAMP بـه calcium load در گروه كنترل مشاهده گرديد. با اين حال اين تغييرات با تفاوت هاي قابل ملاحظه‌اي در گـروه بيمـار و كنترل همراه نبود.

اولين مطالعه در زمينه تغييرات سرمي بـه دنبـال مـصرف ايزوترتينوئين در انسان توسـط Rodland و همكـاران (۱۷) در سال ۱۹۹۲ در نروژ روي ۱۱ بيمار انجام گرفت كه منجـر بـه اثبـات كـاهش مقـادير سـرمي ۱و۲۵ دي هيدروكـسي ويتامين D (P< ۰/۱۰) و افـزايش نـسبت مـولار در ٢٤و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D به ۲۵ هيدروكـسي ويتـامين D شـد (P< ۰/۰۵). نتـايج حاصـل از مطالعـات Rodland در راستاي نتايج حاصله از مدل‌هاي حيواني بود. مطالعه ما نشان داد كـه مـصرف داروي آكوتـان در مبتلايـان بـه آكنـه ندولوكيستيك باعث تغييرات سرمي در مقادير كلسيم، فسفر، پاراتورمون و متابوليت هاي ويتـامين D نمـي‌شـود و از ايـن جهـت كـه تغييراتـي در كلـسيم، فـسفر، ۲۵ هيدروكـسي ويتامين D و پاراتورمون سرم مـشاهده نگرديـد مـشابه ايـن مطالعه بوده ولي كاهش ۱و۲۵ دي هيدروكـسي ويتـامين D در مطالعـه مـذكور در تـضاد بـا مطالعـه مـا اسـت. مطالعـه Rodland مطالعه جامعي نبود ولـي از نظـر تعـداد كـم تـر از مطالعـه ما بوده (۱۱ نفـر در برابر ۳۰ نفر) و هم چنيـن در

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

محاسبات آماري مقادير آن ها از لحاظ آماري معني‌دار بوده ولي از نظر پاراكلينيكي طيف نرمال بود.

كاهش در ميزان ۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D در اثر مصرف رتينوئيدها مي‌تواند به دليل اثر مهاري رتينوئيد بر ۱α هيدروكسيلاسيون ويتامين D در كليه‌ها باشد (۱۶). يك مكانيسم ديگر ناشي از اثر مستقيم رتينوئيد بر ماده استخوان است كه منجر به افزايش جذب اوستئوكلاستيك استخوان مي‌گردد (۱۴). Trechsew و همكاران (۱۹) نشان دادند كه رتينول به طور مستقيم سبب كاهش سنتز ويتامين D در موش مي‌شود.

در صورتي كه جذب تحريك‌شده اوستئوكلاستيك استخوان اثر اوليه كاهش ۱و۲۵ دي هيدروكسي ويتامين D فقط يك اثر ثانويه باشد، در اين صورت بايد انتظار برد كه سطوح سرمي كلسيم افزايش و پاراتورمون كاهش يابد كه اين تغييرات كلسيم و فسفر توسط Frankel و همكاران (۱۵) گزارش شده است.

پيشنهاد می گردد كه متخصصين باليني بين اختلاف معني‌دار در آزمون آماري با اختلاف پاراكلينيكي تفاوت قائل شوند. زيرا ممكن است يك يافته از نظر آماري معني‌دار باشد ولي از نظر پاراكلينيكي معني‌دارن باشد. به طور مثال در مقاله ما ميزان فسفر از ۳/٦٤ تا ۳/۸۲ افزايش داشت و آزمون آماري t-test نشان مي‌دهد كه اين اختلاف به لحاظ آماري معني‌دار است ولي همان طور كه در جدول آمده است هيچ كدام از بيماران فسفر غيرطبيعي نداشتند و برعكس ممكن است يافته از لحاظ آماري معني‌دار نباشد ولي از لحاظ كلينيكي معني‌دار باشد و اين اشتباهي است كه عموماً انجام پذيرفته است (مشابه آن چه در مطالعه Rodland و همكاران (۱۷) اتفاق افتاده است). درخواست ما از همكاران اين است كه اگرچه براي نگارش مقاله از مشاورين آماري استفاده مي كنند، اما در تحليل آن ها مقادير نرمال پاراكلينيكي به عنوان معيار در نظر گرفته شود.

تشكر و قدرداني

در پايان از زحمات جناب آقاي دكتر مهدي هدايتي در مركز تحقيقات غدد بيمارستان طالقاني كه در انجام تست هاي آزمايشگاهي ما را ياري نمودند و نيز آقای مهندس ناصر ولايي و خانم دكتر نلدا سعادت كمال تشكر و قدرداني را مي‌نماييم.

REFERENCES

1. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaseous glands In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rooks text book of dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell publishing. 2004; P: 43/1-43/78.
2. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. Br J Dermatol 1997; 137: 106-8.
3. Digiovanna JJ. Isotertinoin effects on bone. J Am Acad Dermatol 2001; 45(5): S 176-82.
4. 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; 306-1012.
5. Ellis CN, Madison KC, Pennes DR, Martel W, Voorhees JJ. Isotretinoin therapy is associated with early skeletal radiographic changes. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 1024-9.
6. Lawson JP, McGuire J. the spectrum of skeletal changes associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid. Skeletal Radiol 1987; 16: 91-7.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]

7. Melnik B, Glüch S, Jungblaut RM, Goerz G. Retrospective radiographic study of skeletal changes after long-term etretinate therapy. Br J Dermatol 1987; 116: 207-12.

8. Wilson DJ, Kay V, Charig M, Hughes DG, Creasy TS. Skeletal hyperostosis and extraosseous calcification in patients receiving long-term etretinate (Tigason). Br J Dermatol 1988; 119: 597-607.

9. DiGiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, Peck GL. Extra spinal tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. N Engl J Med 1986: 315: 1177-82.

10. Halkier-Sorensen L, Andresen J. A retrospective study of bone changes in adults treated with etretinate. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 83-7.

11. White SI, Mackie RM. Bone changes associated with oral retinoid therapy. Pharmacol Ther 1989; 40: 137-44.

12. Wilson DJ, Kay V, Charig M, Hughes DG, Creasy TS. Skeletal hyperostosis and extraosseous calcification in patients receiving long-term etretinate(Tigason). Br J Dermatol 1988; 119(5): 597-607.

13. Kilcoyne RF, Cope R, Cunningham W, Nardella FA, Denman S, Franz TJ, et al. Minimal spinal hyperostosis with low-dose isotretinoin therapy. Invest Radiol 1986; 21: 41-4.

14. Hough S, Avioli LV, Muir H, Gelderblom D, Jenkins G, Kurasi H, et al. Effects of hypervitaminosis A on the bone and mineral metabolism in the rat. Endocrinology 1988, 122: 2933-9.

15. Frankel TL, Sechadri MS, McDowall DB, Cornish CJ. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. J Nutr 1986; 116: 578-87.

16. Trechsel U, Fleisch H. A new model to study mechanisms of bone resorption in rats using a retinoid. Calcify Tissue Int 1984; 36(suppl 2): 549.

17. Rodland O, Aksnes K, Nilsen A, Morken T. Serum level of vit D metabolities in isotretinoin-treated acne patients. Acta Derm Venred 1992; 72:217-9.

18. Trechsel U, Fleisch H. Effect of a retinoid on Ca and Vit D metabolism in thyroparathyroidectomized (TPTX) rats. In: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrath DV, eds. Vitamin D, chemical, Biochemical and clinical update. Berlin: de gruyter. 1985; P:51.

19. Leachman SA, Insogna KL, Katz L, Ellison A, Milstone LM. Bone densities in patients receiving isotretinoin for cystic acne. Arch Dermatol 1999; 135: 961-5.

20. Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. Arch Dermatol 1996; 132 (7): 769-74.

۲۱. قلمكارپور ف، مروج فرشي ح، ذوالقدر س. اثر ايزوترتينوئين بر تراكم استخوان و هموستاز كلسيم در بيماران مبـتلا بـه آكنه. فصل نامه بيماري هاي پوست. دوره ۸، شماره ٦، زمستان ١٣٨٤صفحات ٤٤٨ تا ٤٥٦.

22. Kindmark A, Rollmand O, Mallmin H, Petern-Mallmin M, L junghall 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 (4): 266-9.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-03]