پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۶ , پي در پي ۶۶ ، صفحات ۴۷۵ تا ۴۸۰
بهمن و اسفند ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۷/۵/۲۵
تاريخ پذيرش مقاله ۸۷/۱۱/۲

بررسي اثر ايزوترتينوئين بر سطح هموسيستئين پلاسما در بيماران مبتلا به آكنه ولگاريس

دكتر محمد رحمتي رودسري[۱] * ، دكتر محمد رضا اكبري[۲]، دكتر سيما كاوند [۲]، دكتر ايادبهادري[۳]

چكيده

سابقه و هدف: *آكنه ولگاريس يک بيماري شايع پوستي است كه هم اكنون مصرف ايزوترتينوئين درمان آن را متحول كرده است. مصرف اين دارو با عوارض جانبي قابل توجه از جمله درگيري جلدي- مخاطي، افزايش سطح ليپيدهاي سرم و آنزيم هاي كبدي همراه است. هموسيستئين يک نوع اسيد آمينه است كه در كبد متابوليزه مي شود و افزايش سطح آن با بيماري انسدادي زودرس عروق همراهي دارد. هدف از اين مطالعه تعيين سطوح هموسيستئين و ويتامين هاي دخيل در متابوليسم آن يعني Vit B_{12} و فولات در بيماران با آكنه ولگاريس تحت درمان يا ايزوترتينوئين است.*

مواد و روش ها: *۴۷ بيمار (۲۱ مرد و ۲۶ زن) كه انديكاسيون درمان با ايزوترتينوئين داشتند، قبل و ۲ ماه بعد از مصرف ايزوترتينوئين (۰/۵ mg/kg)، تحت بررسي آزمايشگاهي از نظر سطح هموسيستئين، فولات، ويتامين B12، ALP، SGPT، SGOT و ليپيدهاي سرم قرار گرفتند. هموسيستئين در اين طرح با HPLC اندازه گيري شد.*

يافته ها: *سطوح هموسيستئين (قبل از درمان : ۵/۳ ±۱۱/۸ µmol/L، بعد از درمان ۷/۴ ±۱۳/۱۶ µmol/L، P < ۰/۰۰۱) در بيماراني كه تحت درمان با ايزوترتينوئين بودند، به صورت معني داري از نظر آماري افزايش يافت. سطوح ليپيدهاي خون (LDL، Cholesterol وTriglyceride) و آنزيم هاي كبدي (به جز ALP) هم افزايش يافت. بين سطوح هموسيستئين و ويتامين B12 و فولات و هم چنين بين تغييرات سطح هموسيستئين و تغييرات آنزيم هاي كبدي (قبل و بعد از درمان) همبستگي معني داري از نظر آماري وجود نداشت.*

نتيجه گيري: *افزايش سطوح هموسيستئين در بيماران، ۲ ماه بعد از درمان با ايزوترتينوئين مي تواند به علت اختلال عملكرد كبدي ناشي از دارو باشد. مصرف روزانه مكمل هاي ويتاميني و فولات، همراه با اندازه گيري مكرر سطح خوني هموسيستئين براي جلوگيري از بيماري هاي انسدادي عروقي زودرس، در بيماران تحت درمان با ايزوترتينوئين توصيه مي گردد.*

واژگان كليدي: *ايزوترتينوئين ، هموسيستئين ، تست هاي عملكرد كبدي ، ليپيدهاي سرم*

مقدمه

آكنه ولگاريس يك بيماري پوستي شايع مي باشد كه معمولا از سنين نوجواني شروع مي گردد و غالباً تا اواسط دهه سوم بر طرف مي گردد. حداكثر شيوع و شدت بيماري در دختران، بين ۱۴ تا ۱۷ سالگي و در پسران، بين ۱۶ تا ۱۹ سالگي است. داروي ايزوترتينوئين كه از گروه دارويي رتينوئيدي مي باشد در درمان آكنه ولگاريس متوسط تا

۱ * . نويسنده مسؤول : دانشيار، مركز تحقيقات پوست، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي . آدرس براي مكاتبه: ميدان قدس، خيابان شهرداري، نرسيده به ميدان تجريش، مركز پزشكي شهداي تجريش، مركز تحقيقات پوست. كد پستي : ۱۹۸۹۹۳۴۱۴۸. تلفن : ۲۲۷۴۴۳۹۲ . نمابر: ۲۲۷۴۴۳۹۳.
پست الكترونيک: **dr_m_rahmati@yahoo.com**
۲ . دستيار تخصصي پوست، بيمارستان لقمان حكيم ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۳ . مديريت خدمات بهداشتي، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

شديد انديكاسيون پيدا كرده و ادعا شده كه مي تواند موجب بهبود نسبتاً طولاني مدت بيماران گردد (١).

هموسيستئين (Hcy) يك آمينواسيد سولفوردار است كه از طريق دمتيلاسيون متيونين تشكيل مي گردد. Hcy هم چنين مي تواند مجدداً توسط آنزيم متيونين سنتاز و در حضور فولات و $Vit\ B_{12}$ تحت واكنش ترانس متيلاسيون به متيونين تبديل گردد، هم چنين Hcy مي تواند توسط آنزيم كبدي سيستاتيونين- بتا - سنتتاز و در حضور پيريدوكسال فسفات ($Vit\ B_6$) به سيستاتيونين كاتاليز شده و در توليد اسيد آمينه سيستئين شركت كند (٢).

علل تغذيه اي (هم چون كاهش ويتامين B_6 ، B_{12} و فولات)، نقايص ژنتيكي (هم چون نقص يا كاهش سطح آنزيمي سيستاتيونين بتا - سنتتاز و يا متيلن تترا هيدروفولات ردوكتاز) و دياليز مزمن كليوي از علل شناخته شده افزايش سطح پلاسمايي Hcy مي باشند (٣).

افزايش هموسيستئين (Homocysteinemia) به عنوان يك عامل خطر ترومبوزهاي شرياني- وريدي زودرس شناخته شده و ادعا شده است كه حتي افزايش خفيف Hcy كه در ٥% جمعيت عمومي ديده مي شود به افزايش بروز بيماري هاي عروق كرونري، مغزي و شريان هاي محيطي مي انجامد (۴). از طرفي داروي فوق از تركيبات ويتامين A (رتينوئيدها) بوده كه علي رغم تأثيرات قابل توجه بر آكنه، به طور شايعي مي تواند منجر به ديس ليپيدمي و افزايش آنزيم هاي كبدي گردد (۵). لذا با توجه به متابوليسم كبدي Hcy، اختلال عملكرد كبدي ناشي از دارو شايد بر سطح خوني Hcy تأثيرگذار باشد.

در مطالعه اي در يونان Schulpis و همكارانش ، ادعا كردند كه اين دارو موجب افزايش سطح خوني Hcy مي شود، لذا توصيه كردند كه در طول درمان، بيماران از مكمل هاي ويتاميني استفاده كنند و سطح خوني Hcy مكرراً اندازه گيري گردد (۶).

در مطالعه اي ديگر كه در سال ٢٠٠٧ در فرانسه صورت گرفت، ٢٠ مرد جوان (با متوسط سن ٢٦/١ سال) و ٢٠ بيمار مسن (با متوسط سن ٦٥/٤ سال) سالم به صورت داوطلبي روزانه ٠/٥ ميلي گرم به ازاي هر كيلوگرم ايزوترتينوئين به مدت ٢٨ روز مصرف نمودند و در انتها نشان داده شد كه مصرف ايزوترتينوئين منجر به كاهش سطح پلاسمايي فولات به ميزان ١٧/٧% و ١٣/٥% به ترتيب در افراد جوان و مسن مي شود. اما تغيير قابل توجهي در غلظت پلاسماي هموسيستئين ايجاد نمي كند (٧).

هدف از اين تحقيق ، بررسي سطح خوني TG، Cholesterol، Hcy ، LDL و HDL ، آنزيم هاي كبدي (شامل SGPT ، SGOT و ALP) ، فولات و $Vit\ B_{12}$ دربيماران مبتلا به آكنه ولگاريس متوسط تا شديد مراجعه كننده به درمانگاه هاي پوست بيمارستان لقمان و شهداي تجريش قبل و بعد از درمان با ايزوترتينوئين است. نتايج اين تحقيق شايد بتواند به ارزيابي دقيق تر بيماران در طول درمان با ايزوترتينوئين منجر شود.

مواد و روش ها

در اين كارآزمايي باليني از نوع قبل و بعد ۴۷ بيمار (٢١ مرد و ٢۶ زن) مبتلا به آكنه شديد يا متوسط ، با ميانگين سني ٣/۴±٢١/۴ سال (حداقل ١۴ و حداكثر ٣٢ سال) كه در طي سال هاي ٨۶-١٣٨۵ به كلينيک پوست بيمارستان هاي لقمان وشهداي تجريش مراجعه كرده بودند و موافقت آگاهانه و كتبي خود را با طرح اعلام نموده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

بيماران با سابقه آكنه فولمينانس، مصرف آنتي بيوتيک هاي گروه تتراسيكلين ها، مصرف داروهاي گروه NSAID با دوز بالا، حاملگي، شيردهي، سابقه شخصي افسردگي، سابقه شخصي ياخانوادگي بيماري هاي متابوليک و بيماري فعال كبدي وارد مطالعه نشدند. بيماران مبتلا به آكنه ولگاريس كه براساس تشخيص متخصص پوست، انديكاسيون درمان با ايزوترتينوئين را داشتند و فاقد شاخص هاي خروج ذكر شده بودند، قبل از شروع و سپس دو ماه بعد از شروع درمان با

ايزوترتينوئين (۰/۵ mg.kg/day) تحت بررسي هاي آزمايشگاهي، از نظر سطح خوني هموسيستئين (Hcy)، فولات، ويتامين B_{12} ، تست هاي عملکرد کبدي (SGPT ، SGOT و ALP) و سطح ليپيدهاي سرم (TG، Cholesterol ، LDL و HDL) قرار گرفتند. اندازه گيري سطح هموسيستئين سرم به روش HPLC (که يکي از دقيق ترين روش هاي اندازه گيري Hcy است) و سطح ويتامين B_{12} و فولات به روش RIA انجام گرفت.

اطلاعات به دست آمده براساس روش paired T-test (جهت متغيرهاي کمي از نوع قبل و بعد) مورد تحليل آماري قرار گرفت و $P < ۰/۰۵$ معني دار تلقي شد.

يافته ها

سطح خوني Hcy، بطور قابل توجهي در بيماران بعد از درمان (نسبت به قبل از درمان) افزايش يافته بود(جدول ۱و۲) . تستهاي عملکرد کبدي (به جز ALP) و سطوح ليپيدها (به جز HDL که کاهش پيدا کرده بود) نيز بعد از درمان افزايش يافته بود(جدول ۱) از موارد بررسي شده ، فقط تغييرات آلکالن فسفاتاز (ALP) از نظر آماري معني دار نبود.

جدول ۱- ميانگين و انحراف معيار متغيرهاي اندازه گيري شده قبل و بعد از درمان، در بيماران آکنه ولگاريس مراجعه کننده به درمانگاه هاي پوست بيمارستان هاي لقمان و شهداي تجريش ۸۶-۱۳۸۵

متغيرها	قبل از درمان	بعد از درمان	P value
Hcy (µmol/L)	۱۱/۸ ± ۵/۳	۱۳/۶ ± ۷/۴	P<۰/۰۰۱
SGOT (µ/ml)	۲۰/۳ ± ۷/۷	۲۶/۸ ± ۱۴/۱	P<۰/۰۰۴
SGPT(µ/ml	۲۱/۵ ± ۸/۵	۳۴/۱ ± ۲۹/۵	P<۰/۰۰۵
Alp (µ/l)	۱۱۷/۱ ± ۶۴/۳	۱۱۱/۲ ± ۵۹/۲	NS *
Chol (mg/dl)	۱۶۱/۶ ± ۳۲/۳	۱۸۱/۹ ± ۳۴/۱	P<۰/۰۰۱
TG (mg/dl)	۹۱/۰۰ ± ۳۷/۵	۱۲۶ ± ۶۰/۵	P<۰/۰۰۱
LDL(mg/dl)	۹۳/۵ ± ۲۷/۲	۱۰۹/۳ ± ۲۸/۸	P<۰/۰۰۱
HDL(mg/dl)	۴۶/۶ ± ۱۱/۵	۴۲/۶ ± ۱۳/۱	P<۰/۰۴

Not Significant : NS *

جدول ۲- شاخص هاي مرکزي و پراکندگي هموستيئين قبل وبعد از درمان دربيماران آکنه ولگاريس مراجعه کننده به درمانگاه هاي پوست بيمارستان هاي لقمان وشهداي تجريش ۸۶-۱۳۸۵

	Hcy قبل از درمان	Hcy بعد از درمان
تعداد	۴۷	۴۷
حداقل (µmol/L)	۴/۹	۵/۵
حداکثر (µmol/L)	۳۶/۸	۵۱/۰۰
متوسط (µmol/L	۱۱/۸	۱۳/۶
انحراف معيار	۵/۳	۷/۴
95% CI * (µmol/L)	۱۰/۲-۱۳/۴	۱۱/۴-۱۵/۸

Confidence Interval : CI *

بين سطوح Hcy، قبل و بعد از درمان ، با سطوح اسيد فوليک و ويتامين B_{12} (به عنوان فاکتورهاي مداخله گر) و SGPT, SGOT همبستگي (correlation) معکوس وجود داشت که از نظر آماري معني دار نبود (جدول ۳).

جدول ۳- همبستگي متغيرهاي اندازه گيري شده در بيماران مبتلا به آکنه تحت درمان با ايزوترتينوئين (ISO)

متغير ۱	متغير۲	متغير۳
Hcy قبل از درمان	فولات قبل از درمان	r<-۰/۲
Hcy قبل از درمان	Vit B12 قبل از درمان	r<-۰/۱
Hcy بعد از درمان	فولات بعد از درمان	r<-۰/۲
Hcy بعد از درمان	Vit B12 بعد از درمان	r<-۰/۲
تغييرات هموسيستئين (Hcy)	تغييرات SGOT	r= -۰/۰۶
تغييرات هموسيستئين (Hcy)	تغييرات SGPT	r= -۰/۱۵

بحث

بيماران تحت درمان با ايزوروتينوئين (ISO) ممکن است دستخوش افزايش سطوح تري گليسيريد، کلسترول VLDL، LDL و کاهش HDL شوند (۵و۷) که عارضه اي شناخته شده بود و در بيماران مورد مطالعه ما هم اين تغييرات مشاهده گرديد.

هيپرليپيدمي به خودي خود و مستقل از سطوح

هموسيستيئن مي تواند يک عامل خطر براي بيماري هاي انسدادي شرياني زودرس باشد. Isotretinon هم چنين قادر خواهد بود با اثر بر كبد، موجب افزايش آنزيم هاي كبدي و هم چنين تغيير در فعاليت آنزيم هاي مختلف كبدي گردد (۵و۷). در مطالعه ما هم با توجه به نتايج به دست آمده، چنين تأثيري كاملا واضح بود و افزايش سطوح SGPT و SGOT به طور معني داري مشاهده گرديد.

در اين بررسي، مشاهده گرديد كه سطح هموسيستئين (Hcy) بدنبال ۲ ماه مصرف Isotretinoin به طور معني داري افزايش يافت كه با توجه به متابوليسم Hcy در سلول هاي مختلف و به خصوص در كبد قابل توجيه است.

ديده شده است كه وقتي سلول هاي كشت داده شده دچار عدم تعادل بين توليد و متابوليسم Hcy مي گردند آن را به خارج از سلول دفع مي كنند (۸و۹) و اين امر به خصوص در حضور سطوح بالاي متيونين، جايي كه متيونين اضافي از طريق دمتيلاسيون به Hcy تبديل مي گردد، انجام مي گيرد (۸). چنين پديده فيزيولوژيكي را مي توان با Methionin loading test القا كرد. در غلظت هاي بالاي متيونين، سيستاتيونين B سنتتاز، آنزيم محوري بوده و Hcy اضافي را در حضور Vit B_6 به سيستئين تبديل مي كند، در نتيجه سطح آن را متعادل مي كند (۸). Schulips و همكارانش در مطالعه خود، جهت بررسي علت افزايش Hcy در بيماران تحت درمان با ايزوترتينوئين Metionin loading test را بروي ۹ بيمار قبل و بعد از درمان انجام دادند و متوجه اختلال در تست فوق به دنبال مصرف Isotretinoin گرديدند (۶) يعني سطوح ميتونين و Hcy (برخلاف مقادير قبل از درمان) تغييرات طبيعي خود را نداشت و تجمع متيونين و Hcy بعد از درمان ديده شد. schulips و همكارانش در اين مورد، بروز نوعي كمبود ثانويه سيستاتيونين B سنتتاز و يا نوعي ديس فانكشن كبدي حاصل از دارو را مسؤول افزايش Hcy بعد از مصرف ISO دانستند (۶).

در ۴۷ بيماري كه ما مورد بررسي قرار داديم، افزايش سطح Hcy با مصرف ايزوترتينوئين، در حضور سطوح نرمال ويتامين B_{12} وفولات (فاكتورهاي دخيل در متابوليسم دارو) و با توجه به افزايش آنزيم هاي كبدي، قوياً مطرح كننده ايجاد نوعي ديس فانكشن كبدي حاصل از دارو مي باشد. چنان چه در مطالعات قبلي نيز چنين تأثيري بر كبد و آنزيم هاي توليد شده توسط آن (از جمله بيوتينيداز) مشاهده شده بود (۱۰). در واقع مطالعه ما با تعداد بيش تري از بيماران، نتايج مطالعه Schulpis و همكارانش را مبني بر افزايش سطح Hcy در مصرف كنندگان ايزوتروتينوئين مورد تأييد قرار داد كه خود مي تواند در حيطه درمان بيماري هاي مختلف با اين دارو حايز اهميت باشد.

اشكال عمده مطرح در مطالعه ما عدم انجام Methionin – loading test (كه به طور غير مستقيم فعاليت آنزيم سيستاتيونين B سنتتاز را اندازه گيري مي كرد) و اندازه گيري سطح ويتامين B_6 بود.

به طورخلاصه در اين مطالعه، سطح Hcy ۲ ماه بعد از درمان با Isotretinoin ، افزايش نشان داد. باتوجه به اين كه افزايش Hcy خود مي تواند به عنوان فاكتوري مستقل (جدا از سن بالا، هيپركلسترولمي، هيپرتانسيون و ...) به تنهايي موجب شروع زودرس بيماري هاي عروق كروني گردد (۱۱و۳) ، مصرف مكمل هاي ويتاميني، از جمله ويتامين B_{12} و B_6 و فولات در افراد تحت درمان، مفيد بوده و مي تواند اين خطر را كاهش دهد (۱۳-۱۱). علي الخصوص با توجه به اين كه حتي كمبود subclinical مكلمل هاي فوق هم ممكن است در افزايش هموسيستئين دخيل باشد (۱۴).

لذا مصرف ويتامين هاي B و فولات ممكن است اثري پيشگيرانه در برابر بروز حوداث عروق كروني (CAD) در بيماران تحت درمان با Isotretinoin داشته باشند و بهتر است مصرف گردند. به خصوص در مواردي كه اين دارو جهت درمان بيماري هاي پوستي بايد به صورت طولاني مصرف گردد، اندازه گيري منظم سطح خوني Hcy و مصرف مكلمل هاي

فوق مي تواند در كاهش بروز CAD بسيار مهم باشد.

نتيجه گيري

افزايش سطوح هموسيستئين در بيماران، ۲ ماه بعد از درمان با ايزوترتينوئين مي تواند به علت اختلال عملكرد كبدي ناشي از دارو باشد. مصرف روزانه مكمل هاي ويتاميني و فولات، همراه با اندازه گيري مكرر سطح خوني هموسيستئين براي جلوگيري از بيماري هاي انسدادي عروقي زودرس، در بيماران تحت درمان با ايزوترتينوئين، توصيه مي گردد.

REFERENCES

1. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorder of the sebaceous glands. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Uk: Blackwell. 2004.
2. Alcalay J, Landau M, Zueker A. Analysis of laboratory data in acne patients treatment with isotretinoin is there really a need to perform routine laboratory test? J Derm Treat 2001; 12(1): 9-12.
3. Phillips MD. Interrelated risk factor for venous thrombosis. Circulation 1989; 79: 1180-8.
4. Voutilainen S, Lakka TA, Porkkala-Sarataho E, Rissanen T, Kaplan GA, Salonen JT. Low serum folate concentrations are associated with disease risk factor study. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 424-8.
5. Amichai B, Grunwald MH. Isotretinoine in dermatology. J Dermatol Treat 1998; 11: 219-40.
6. Schulips KH, Karikas GA, Georgala S, Michas T. Elevated plasma Homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne. Int J Dermatol 2001; 40(1): 33-6.
7. Chanson A, Cardinault N, Rock E, Martin JF, Souteyrand P, D'Incan M, et al. Decreased plasma folate concentration in young and elderly healthy subjects after a short-term supplementation with isotretinoin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(1): 94-100.
8. Christensen B, Refsum H, Vintermyr O, uleand PM. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfinous levels of methionine: Methionin loading of nontransformed, transformed, proliferating, and quiescent cells in culture. J Cell Physiol 1991; 146: 52-62.
9. Svardal AM, Djurhuus R, Refsum H. Deposition of homocysteine in rat hepatocytes and in nontransformed and malignant mouse embryo fibroblasts following exposure to inhibitors of S-adenosyl homocysteine catabolism. Cancer Res 1986; 46: 5095-100.
10. Schulp's KH, Gerogala S, Karikas GA, Michas T. The effect of isotretinoin on biotidinase activity. Skin Pharmacol 1999; 12: 28-33.
11. Pan charuniti N, Lewis CA. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. Am J Clin Nutr 1994: 59(4): 940-8.
12. Ubbink JB, Vermak WJH, Becker PJ. Vitamin B12, Vitamin B6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr 1981; 57: 47-53.
13. Murua AL, Quintana I, Janson J, Batista M. Plasmatic homocysteine response to vitamin supplementation in elderly people. Thromb Res 2000; 100(6): 495-500.

14. Kang SS, Wand PW, Notusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. Metabolism 1987; 36(5): 458-62.