

# İzotretinoin Kullanan Akne Vulgarisli Hastalarda Plazma Homosistein, Vitamin B-12 ve Folik Asit Düzeyleri

## PLASMA LEVELS OF HOMOCYSTEINE, VITAMIN B-12 AND FOLIC ACID IN PATIENTS ON ISOTRETINOIN THERAPY FOR ACNE VULGARIS

Nurgül KAPULU\*, Serap ÖZTÜRKCAN\*\*, Bekir Sami UYANIK\*\*\*, Aylin TÜREL ERMERTCAN\*\*\*\*, Mustafa Turhan ŞAHİN\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD  
\*\* Prof.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,  
\*\*\* Prof.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,  
\*\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MANİSA

### Özet

**Amaç:** Kanda lipid ve homosistein yüksekliği, prematür ateroskleroz ve okluziv arter hastalığına neden olabilmektedir. Bu çalışmada, izotretinoin tedavisi alan akneli hastalarda serum homosistein düzeyleri ve homosistein metabolizmasından sorumlu vitamin B-12 ve folat düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Aralık 2001-Kasım 2002 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 37 akneli hasta ve 21 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu alındı. 37 akneli hastanın izotretinoin tedavisi öncesi ve tedavinin 45. gününde karaciğer fonksiyon testleri, lipid, homosistein, B-12 ve folat düzeyleri ölçüldü. Aynı tetkikler kontrol grubunda da yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza aldığımız akneli hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve lipidleri izotretinoin tedavisinin 45. gününde anlamlı olarak artmış bulundu. HDL düzeyindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı. İzotretinoin tedavisinin 45. gününde bakılan homosistein değerleri tedavi öncesi ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu. Homosistein metabolizmasından sorumlu vitamin B-12 ve folat düzeylerinde tedavi öncesi, tedavinin 45. gününde ve kontrol grubunda ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

**Sonuç:** İzotretinoin kullanan hastalarda plazma homosistein düzeyleri yüksek saptanmış olup, izotretinoin tedavisi sırasında karaciğer enzimleri ve lipidlerin yanısıra kan homosistein düzeylerinin de kontrol edilmesinin hasta açısından yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İzotretinoin, Homosistein, Vitamin B-12, folik asit

T Klin Dermatoloji 2004, 14:132-135

### Summary

**Objective:** Elevated plasma lipid and homocysteine levels are associated with premature atherosclerosis and occlusive arterial diseases. In this study, it was aimed to evaluate plasma levels of homocysteine, vitamin B-12 and folic acid, which play role in homocysteine metabolism, in acne patients on isotretinoin therapy.

**Material and Methods:** Thirty seven patients with acne admitted to the Dermatology outpatient clinic of Celal Bayar University Hospital between December 2001 and November 2002 and a control group composed of 21 healthy subjects were included in the study. Liver function tests, lipids, homocysteine, vitamin B-12 and folate levels were evaluated in acne patients who were on isotretinoin therapy before the treatment and on the 45<sup>th</sup> day of the therapy. The same tests were performed in the control group.

**Results:** Liver function tests and blood lipid levels of acne patients were detected to be significantly increased after 45 days on isotretinoin therapy. The decreases in HDL levels were also statistically significant. Blood homocysteine levels significantly elevated in acne patients on the 45<sup>th</sup> day of isotretinoin therapy. No statistical difference in vitamin B-12 and folate levels were determined between three groups.

**Conclusion:** Plasma homocysteine levels were found to be high in patients using isotretinoin therapy. We suggest that during isotretinoin therapy, besides lipids and liver enzymes, evaluation of plasma homocysteine levels will be useful for these patients.

**Key Words:** Isotretinoin, Homocysteine, Vitamin B-12, folic acid

T Klin J Dermatol 2004, 14:132-135

Akne vulgaris, genellikle adolesan dönemde ortaya çıkan, piloseböz ünitenin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Oral izotretinoinin akne

vulgaris tedavisindeki etkisi sebum üretimini azaltmak ve foliküler hiperkeratinizasyonu inhibe etmektir (1,2). İlacın bu denli etkinliğinin yanısıra

hiperlipidemi, karaciğer enzimlerinin artması, biotinidaz aktivitesinin azalması gibi yan etkileri mevcuttur. İzotretinoin tedavisinde karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı sistasyon beta sentetaz inhibisyonu gelişmekte, vitamin B-12 ve folatın subklinik eksikliği oluşmakta ve böylece plazma homosistein seviyesi artmaktadır. İzotretinoin tedavisi sırasında görülebilen hiperhomosisteinemi, serum trigliserid, kolesterol, LDL yüksekliği prematür ateroskleroz ve okluziv arter hastalıkları riskini artırabilir (2).

Bu çalışmada izotretinoin tedavisindeki akneli hastalarda serum homosistein düzeyleri ve homosistein metabolizmasından sorumlu vitamin B-12 ve folat düzeyleri araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Aralık 2001-Kasım 2002 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, 37 akneli hasta ve 21 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Kontrol grubuna tamamen sağlıklı, özellikle hematolojik ve kardiyovasküler hastalık olmak üzere sistemik hastalığı bulunmayan, gastrointestinal sistem operasyonu geçirmemiş, antiepileptik, vitamin, antibiyotik ve oral kontraseptif kullanmayan, gebe ve vejeteryan olmayan bireyler alındı. Hastalara 1 mg/kg/gün dozunda izotretinoin tedavisi başlandı. İzotretinoin tedavisinden önce ve tedavinin 45. gününde karaciğer fonksiyon testleri, lipid değerleri, homosistein, homosistein metabolizmasından sorumlu vitamin B-12 ve folat düzeyleri ölçüldü. Aynı tetkikler kontrol grubunda da yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan sabah aç karnına EDTA'lı polisteren ve düz tüplere kan alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan buz içinde laboratuara getirilerek homosistein ölçümünde kullanılacak tüpteki kanın plazması 30 dk içinde soğutmalı santrifüjde ayrılarak -20° C'de saklandı. Düz tüpler yarım saat içinde santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve serum B12, folik asit ve rutin biyokimyasal testler analiz edildi. Rutin biyokimya parametreleri için enzimatik kolorimetrik yöntemler, folat ve B12 ölçümü için ise direkt kemilüminesan teknolojisi kullanılarak kompetitif immün yöntemle, Immulite hormon analizöründe (Immulite;

Diagnostic Products Corporation, USA) ölçüldü. Tedavi öncesi, tedavinin 45.günü ve kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldı. Verilerin girilmesinde SPSS programının 11,0 versiyonu kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Student's t test ve Fisher's exact testten yararlanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan akneli hastaların 12 'si erkek (%32.4), 25'i kadın (%67.8) olup yaşları 15-35 arasında değişmekteydi (Yaş ortalaması: 20.67 ± 4.31). Hasta grubu ile yaş ve cins yönünden uyumlu 21 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun 12' si (%57.1) erkek, 9'u (%42.9) kadın olup yaşları 15-36 arasında değişmekteydi (Yaş ortalaması: 27.04 ± 7.15). Çalışmamıza aldığımız akneli hastaların izotretinoin tedavisinin 45. gününde bakılan karaciğer fonksiyon testleri, lipid düzeylerindeki artış tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HDL düzeyindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1). İzotretinoin tedavisinin 45. gününde bakılan homosistein değerleri hem tedavi öncesindeki değerlerle karşılaştırıldığında, hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0.002) (Tablo 2).

Homosistein metabolizmasından sorumlu vitamin B-12 ve folat düzeylerinde tedavi öncesi, tedavinin 45. gününde ve kontrol grubunda ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 2).

### Tartışma

Akne pilosebace üniteyi tutan, multifaktöriyel etiyojolojiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klasik tedaviye yanıt vermeyen akneli hastalarda izotretinoin tercih edilmektedir (3-6). İlacın karaciğer, lipid metabolizması, santral sinir sistemi, deri ve mukokutanöz, nörolojik, kas ve kemik yapısı üzerine yan etkileri vardır (7-11). Karaciğer ve lipid metabolizması açısından özellikle dislipidemi, karaciğer enzimlerinin artması, biotinidaz aktivitesinin azalması gibi yan etkileri bildirilmiştir (2). Yüzde yirmibeşe varan oranlarda kan lipid düzeylerinde yükselme görülebilmektedir (12).

**Tablo 1.** İzotretinoin ile tedavi edilen akneli hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 45. gününde karaciğer fonksiyon testleri ve lipidlerin ortalama değerleri

Karaciğer enzimleri, protein ve lipidler	Tedavi öncesi (N:37)	Tedavinin 45. gününde (N:37)	p
SGOT	18.81 ± 5.15	22.83 ± 8.21	0.001*
SGPT	15.21 ± 5.67	22.00 ± 14.80	0.004*
ALP	175.10 ± 73.21	203.08 ± 110.00	0.000*
LDH	246.72 ± 62.01	303.94 ± 94.28	0.645
GGT	14.51 ± 4.82	16.56 ± 6.08	0.000*
Total protein	7.67 ± 0.53	7.72 ± 0.47	0.768
Kolesterol	150.54 ± 26.13	159.86 ± 26.50	0.049*
Trigliserid	88.67 ± 34.31	124.13 ± 55.83	0.02*
LDL	86.72 ± 20.16	91.24 ± 23.12	0.598
HDL	50.59 ± 13.82	43.10 ± 9.51	0.000*

Student' s t test, \*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı

Normal değerler: SGOT: 0-42 U/L; SGPT: 0-46 U/L; ALP: 80-306 U/L; LDH: 225-450 U/L; GGT: 9-54 U/L;

Total protein: 5,80-8,70 g/l; Kolesterol: 120-200mg/dl; TG: 40-200mg/dl; LDL: 30-130mg/dl; HDL: 35-65 mg/dl.

**Tablo 2.** İzotretinoin tedavisi öncesinde, tedavinin 45. gününde ve kontrol grubunda homosistein ve homosistein metabolizmasından sorumlu vitaminlerin ortalama değerleri

	Tedavi öncesi (V1)	Gruplar 45. günde (V2)	Kontrol (C)	p değerleri		
				V1 ile C	V2 ile C	V1 ile V2
Homosistein	9.49 ± 7.02	12.83 ± 5.06	8.84 ± 3.60	-	0.002*	0.002*
B-12	298.60 ± 104.96	275.91 ± 113.1	346.88 ± 10.20	-	0.023*	-
Folat	7.33 ± 2.62	6.92 ± 3.50	8.62 ± 3.80	-	-	-

Fisher's exact test, \*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı, -:p değerleri verilmeyenler: anlamlı bulunmayan veriler

Normal değerler: Homosistein: 5-15 µmol/L; B-12: 220-925pg/ml; Folat: 4,20-19,90 ng/ml

İzotretinoin özellikle trigliserid düzeyinde artışa neden olmaktadır (6). Kistik akne nedeniyle 2 mg/kg/gün dozunda izotretinoin ile tedavi edilen hastalarda trigliseridler %67, VLDL %56, LDL %22, kolesterol ise %16 oranında artış göstermektedir (10).

İzotretinoin tedavisinde karaciğer disfonksiyonuna bağlı sistasyonin beta sentetaz inhibisyonu gelişmekte, böylece plazma homosistein seviyesi artmaktadır. Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Homosistein metabolizması için sistasyonin beta sentetaz gibi enzim aktiviteleri, vitamin B-12 ve folat gerekmektedir (2). Homosistein yüksekliği, prematür

ateroskleroz ve okluziv arter hastalıklarına yol açabilmektedir. Pancharunity ve ark.(13), artmış homosistein seviyesinin koroner arter hastalığı başlangıcı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. İzotretinoin tedavisine bağlı gelişebilen hiperhomosisteinemiye ilaveten, ilacın trigliserid, kolesterol, LDL yüksekliğine de neden olması prematür ateroskleroz ve okluziv arter hastalıkları riskini artırabilir (2). Karaciğerde sistasyonin beta sentetaz yetmezliği yanısıra, bazı hastalıklar, çeşitli ilaç ve toksinler de plazma homosistein düzeylerini artırabilmektedir (14,15). Çalışmamıza alınan hastaların izotretinoin dışında homosistein yüksekliğine neden olabilecek başka

bir ilaç öyküsü veya sistemik hastalıkları bulunmamaktaydı.

Literatür tarandığında akne de izotretinoin tedavisine bağlı plazma homosistein seviyelerinin arttığına dair sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Schulpis ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada 28 akneli hastada izotretinoin tedavisinin 45. gününde karaciğer enzimleri, lipidler ve homosistein düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Vitamin B-12 ve folat düzeylerinde ise değişiklik saptanmamıştır (2). Bu çalışma ile uyumlu olarak biz de hastalarımızda izotretinoin tedavisi sırasında karaciğer enzimleri, lipidler ve homosistein düzeylerinde anlamlı bir artış saptadık. Ancak folat ve vitamin B-12 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Folat ve vitamin B-12 homosistein metabolizmasında gerekli olup, subklinik eksikliklerinin hiperhomosisteinemili hastaların çoğunluğunda görüldüğü ve bu durumun düşük doz vitamin desteği ile düzeltilebileceği bildirilmektedir (2,14).

Sonuç olarak, prematür ateroskleroz ve okluziv arter hastalık riski nedeniyle izotretinoin kullanan hastalarda tedavi sırasında lipidler ve karaciğer enzimlerinin yanısıra homosistein, vitamin B-12 ve folat düzeylerinin de takip edilmesi ve hiperhomosisteinemi durumunda vitamin B-12 ve folat desteği yapılmasının hasta açısından yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- Savaşkan H, Acar MA, Memişoğlu HR. Yağ Bezi Hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, editörler. Dermatoloji'de, 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1994: 483-94.
- Schulpis KH, Karikas GA, Georgala S, Michas T, Tsakiris S. Elevated plasma homocysteine levels in patients on isotretinoin therapy for cystic acne. *Int J Dermatol* 2001; 40: 33-6.
- Ebling FJG, Cunliffe WJ. Disorders of the sebaceous glands. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breatnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*, 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998: 1927-84.
- Tolman EL. Acne and acneiform dermatoses. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1477-93.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Acne. In: *Andrews' Diseases of the skin*, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 284-306.
- Atakan N, Karaduman A. Retinoidler. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1992; 4: 7-12.
- Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 150-7.
- Strauss JS, Thiboutot DM. Diseases of the sebaceous glands. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Co, 1999: 769-84.
- Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the Sebaceous Glands. In: *Dermatology*, 2<sup>nd</sup> ed. Italy: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000: 1051-81.
- Baktır G. Dermatolojide Sistemik Tedavi. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, editörler. *Dermatoloji'de*, 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1994: 735-92.
- Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 66-70.
- Meigel WN. How safe is oral isotretinoin? *Dermatology* 1997; 195: 22-8.
- Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RC, Alvarez JO, et al. Plasma homocysteine, folate, vitamin B-12 concentration and risk for early onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59: 940-8.
- Sucu M, Karadede A, Toprak N. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2001; 29: 181-90.
- Kraus JP. Biochemistry and molecular genetics of cystathionine beta-synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 50-3.

**Geliş Tarihi:** 16.01.2004

**Yazışma Adresi:** Dr. Aylin TÜREL ERMERTCAN  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, 45020, MANİSA  
draylnturel@hotmail.com

\* XVI. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 31 Ağustos-4 Eylül 2003, Ankara'da poster olarak sunulmuştur.