

# İzotretinoin Tedavisi Sırasında Galaktore Gelişimi: Yeni Bir Yan Etki mi?

Galactorrhea Development during Isotretinoin Treatment: Is It a Novel Side Effect?

## Öz

İzotretinoin şiddetli akne tedavisinde kullanılan sentetik bir retinoik asittir. Akne tedavisinde çok etkili olmasına karşın pek çok yan etkileri bulunmaktadır. Akne vulgaris nedeniyle, 40 mg/gün dozunda izotretinoin tedavisi başlanan, 18 yaşındaki bir kadın hastanın, tedavisinin ikinci ayında, sağ memesinden sütlü akıntı gelme şikayeti galaktore olarak değerlendirildi. Başka bir hastalığı ve herhangi bir ilaç kullanma öyküsü yoktu. Etiyolojik nedene yönelik yapılan incelemede laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri normal bulundu. Literatürde izotretinoinle ilişkili sadece bir olgu bulunmaktadır. Bu makalede izotretinoin tedavisi sırasında ortaya çıkan hiperprolaktinemisiz galaktore olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** İzotretinoin; galaktore; yan etki; birliktelik

## Abstract

Isotretinoin is a synthetic retinoic acid used in the treatment of resistant acne. Although isotretinoin is very effective in the treatment of acne vulgaris, it has been associated with various adverse effects. An 18-years-old female patient with isotretinoin treatment at the dose of 40 mg/day due to acne vulgaris, the complaint of milk discharge of right breast was evaluated as galactorrhea in the second month of the treatment. It was learned that she had no other illness and did not take any medication. Laboratory and imaging studies were found to be normal examined for etiological cause. We found only one case reports of galactorrhea associated with the use of isotretinoin in the literature. This article presents a case study of galactorrhea without hyperprolactinemia in a woman being treated with isotretinoin.

**Keywords:** Isotretinoin; galactorrhea; side effect; association

## Fidan Bener

Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği

Geliş/Received : 04.06.2020

Kabul/Accepted: 20.07.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.748029

Corresponding author/Yazışma yazarı

Fidan Bener

Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Darıca, Kocaeli  
E-posta: fidanyegin@yahoo.com

ORCID

Fidan Bener: 0000-0002-4390-7070

## GİRİŞ

İzotretinoin akne vulgaris tedavisinde kullanılan, A vitamini türevi (13-cis-retinoik asit) ajandır. Genellikle yan etkileri tolere edilebilir seviyede olsa da olağan dışı yan etkiler de bildirilmektedir (1). Burada izotretinoin tedavisi sırasında ortaya çıkan normal prolaktin (PRL) seviyesine sahip ikinci galaktore olgusu sunulmaktadır.

## OLGU

On sekiz yaşında kadın hasta akne vulgaris nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Şikayetlerinin 6 yıldır olduğu, herhangi bir hastalığı olmadığı ve topikal akne tedavileri dışında başka bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Gövdesindeki çok sayıda papül ve püstüler lezyonlar dışında patolojik bulgusu yoktu. Rutin laboratuvar testleri normal sınırlardaydı. Hastaya 40 mg (0,7 mg/kg/gün) dozunda izotretinoin tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci ayında sağ memesinden sütlü akıntı gelme yakınması oldu. Sorgusunda emosyonel stres yaşamadığı, cinsel olarak aktif olmadığı ve menstrüel siklusların tedavi öncesi ve sırasında olağan olduğu öğrenildi. Prolaktin 21,9 ng/ml (normal değerler: 5-25 ng/ml) olarak ölçüldü. Diğer laboratuvar testlerinden hemogram, rutin biyokimya,  $\beta$ -HCG, dehidroepiandrosteron sülfat, serbest ve total testosteron, 17 hidroksiprogesteron, folikül stimulan hormon, lüteinizan hormon, tiroid fonksiyon testleri ve insülin normal sınırlarda idi. Hipofiz manyetik rezonans görüntüleme, over ve meme ultrasonografi tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Hastadaki bu tablo galaktore olarak değerlendirildi ve etiyolojik sebep bulunamadığı için izotretinoine bağlı olabileceği düşünüldü ve tedavisi kesildi. Prolaktin seviyesi normal sınırlarda olduğundan dolayı galaktoreye yönelik tedavi önerilmedi. Hastanın semptomu yaklaşık 9 ay devam etti.

## TARTIŞMA

İzotretinoin akne tedavisinde uzun süreli remisyonla tam ya da tama yakın iyileşmeye neden olur. Tedavinin kesilmesinden sonra metabolitler serum ve deriden iki-dört hafta içinde kaybolurlar (2). Tedavi sırasında görülen yan etkiler A hipervitaminozuna benzer (1).

Retinoidlerin yağ dokuda depolanabilmesi etki sürelerini uzatan önemli bir faktördür (2).

Hastamızda izotretinoin tedavisine başlandıktan iki ay sonra galaktore gelişti. Yapılan tüm tetkikleri normaldi ve altta yatan patolojik bir durum tespit edilmedi. İzotretinoin tedavisi sırasında sadece bir hastada galaktore geliştiği bildirilmiştir. Seksen mg/gün izotretinoin tedavisi alan bu hastada tedaviye başladıktan altı ay sonra olgumuza benzer olarak unilateral galaktore gelişmiştir. Prolaktin ve diğer parametreleri normal olup etiyolojik neden bulunamamıştır. Tedavi kesildikten bir ay sonra galaktore gerilemiş ve iki ay sonra tedaviye tekrar başlanmasıyla tekrarlamış, tedavinin kesilmesiyle yeniden gerilemiştir (3).

Galaktore memeden gebelik ve emzirme dönemleri dışında, sütlü akıntı gelmesi olarak tanımlanır (4). Meme dokusunun gelişiminde ve süt oluşumunda primer rol oynayan PRL sekresyonu dopaminerjik sistemden salgılanan dopaminin inhibitör kontrolü altındadır. Ayrıca tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), serotonin, vasopressin, vazoaaktif intestinal peptit, oksitosin, prostoglandinler, kolesistokinin, opiatlar, östrojen, histamin ve noradrenalin PRL salınımını uyarmaktadır (5). Galaktore neoplaziler, hipotalamo-hipofizer hastalıklar, sistemik hastalıklar, ilaçlar ve fizyolojik durumlara bağlı olarak gelişebilir. Antipsikotikler, antidepressanlar, anksiyolitikler, antihipertansifler, hormonlar ve histamin-H2 reseptör blokörleri gibi pek çok ilacın galaktoreye neden olduğu bildirilmiştir (4). İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan galaktore olgularında PRL 100 ng/ml altındadır fakat normal PRL seviyelerine sahip olgular da bildirilmiştir (5). Bu olgularda galaktorenin genellikle tedaviye başladıktan 7-75 gün sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (6).

Antipsikotiklerle ortaya çıkan galaktore, hipotalamustaki postsinaptik serotonerjik reseptörlerin doğrudan uyarılması ve dopaminin serotonerjik inhibisyonu ile açıklanmıştır (7). PRL artmadan görülen galaktorenin tuberoinfundibular dopaminerjik nöronlarda dolaylı inhibisyon aracılığı ile olabileceği bildirilmiştir (8). Bazı yazarlar ise meme dokusundaki hedefler aracılığı ile olabileceğini önermiştir (9). Beyindeki retinoik asit konsantrasyonlarının, dopamine benzer şekilde striatum ve nükleus accumbenste daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ek olarak retinoik asidin, D2 reseptörünü düzenleyerek dopamin etkisini modüle ettiği tespit

edilmiştir (10). Retinoik asidin beyinde serotonin yollarındaki etkilerine dair yapılmış çalışmalarda serotonin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (11).

İzotretinoinin serum hormonları üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, PRL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (1). Olgumuzda prolaktin seviyesi normal sınırlardaydı. Bu nedenle bu yan etkinin mekanizmasını prolaktin üzerinden açıklayamıyoruz. Fakat bu sistemler arasında komplike ve hala açıklanamayan bağlantılar olduğu aşikardır. Retinoik asit hücre büyümesi ve doku gelişiminde önemli olduğu kadar hipofiz fonksiyonunun düzenlenmesinde de kritik bir rol oynar. Retinoik asidin yetişkin anterior hipofiz bezinde üretildiği, retinoik asit reseptörlerinin eksprese edildiği ve hipofiz hücreleri üzerinde lokal olarak etki gösterebileceği bildirilmiştir (12). Tiroid fonksiyonlarının baskılanmasına sekonder gelişebilecek TRH seviyelerindeki artma galaktoreyle ilişkilendirilebilir. Ancak olgumuzda tiroid fonksiyonları normal olduğu için galaktorenin bu mekanizmayla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Oral kontraseptiflerle oluşan galaktorenin, gonadotropinler aracılığıyla ya da meme dokusuna direkt etkiyle oluştuğu düşünülmektedir. Östrojen meme dokusunun gelişiminde ve süt oluşumunda önemli rol oynamaktadır (6). All-trans-retinoik asit ve 13-cis-retinoik asidin meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörleri ile etkileştiği bilinmektedir (13). Retinoik asit reseptörlerinin ekspresyonu serum östradiol seviyeleri ve östrojen reseptörlerinin ekspresyonuyla ilişkili bulunmuştur (14).

## SONUÇ

Olgumuzda tedavinin kesilmesine rağmen galaktorenin 9 ay devam etmesi tesadüfi birlikteliği düşündürse de izotretinoin tedavisi ile galaktorenin başlangıcı arasındaki zamansal ilişki ve altta yatan bir neden bulunamaması ilaca ait olası etiyolojik rolün varlığını desteklemektedir. Galaktorenin izotretinoine bağlı olduğu olup olmadığının belirlenmesi için uygulanan Naranjo algoritmasında olasılığın 6 puanla "muhtemel" aralığında yer aldığı ortaya çıkmıştır (15). İzotretinoin bu yan etkiye PRL'den bağımsız mekanizmayla dopamin ya da serotonin aracılığı ile ya da meme dokusunda reseptör düzeyinde bir etkiyle neden olmuş olabilir. Sonuç

olarak aradaki bağlantının tam olarak açıklanabilmesi için ileri seviyede araştırmalara gerek duyulmaktadır.

## Hasta Onayı

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## Finansal Kaynak

Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

## Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bener F, Güngör E, Şeneş M, Karakaş A, Ekşioğlu M. Sistemik izotretinoin tedavisinin serum hormonları ve menstrüel siklus üzerine etkileri. *Ankara Eğt Arş Hast Derg.* 2018;51(2):145-9.
2. Eckhoff C, Nau H. Identification and quantitation of all-trans- and 13-cis-retinoic acid and 13-cis-4-oxoretinoic acid in human plasma. *Lipid Res.* 1990;31(8):1445-54.
3. Larsen GK. Iatrogenic breast discharge with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1985;121(4):450-1.
4. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhoea. *Am Fam Physician.* 2012;85(11):1073-80.
5. Abha A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(3):168-75.
6. Pena KS, Rosenfeld JA. Evaluation and treatment of galactorrhoea. *Am Fam Physician.* 2001;63(9):1763-71.
7. Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhoea induced by sertraline. *Am J Psychiatry.* 1994;151(9):1395-6.
8. Mahasuar R, Majhi P, Ravan JR. Euprolactinemic galactorrhoea associated with use of imipramine and escitalopram in a postmenopausal woman. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(3):11-13.
9. Leung AK, Pacaud D. Diagnosis and management of galactorrhoea. *Am Fam Physician.* 2004;70(3):543-50.
10. Krezel W, Ghyselinck N, Samad TA, Dupe V, Kastner P, Borelli E, et al. Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. *Science.* 1998;279(5352):863-67.
11. O'Reilly KC, Trent S, Bailey SJ, Lane MA. 13-cis-Retinoic acid alters intracellular serotonin, increases 5-HT1A receptor, and serotonin reuptake transporter levels in vitro. *Exp Biol Med.* 2007;232(9):1195-203.
12. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kon-

- taxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:2.
13. Dawson MI, Chao WR, Pine P, Jong L, Hobbs PD, Rudd CK, et al. Correlation of retinoid binding affinity to retinoic acid receptor alpha with retinoid inhibition of growth of estrogen receptor-positive MCF-7 mammary carcinoma cells. *Cancer Res*. 1995;55(19):4446-51.
  14. Fukunaka K, Saito T, Wataba K, Ashihara K, Ito E, Kudo R. Changes in expression and subcellular localization of nuclear retinoic acid receptors in human endometrial epithelium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(5):437-46.
  15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.