

SİSTEMİK İZOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN SERUM HORMONLARI VE MENSTRÜEL SIKLUS ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF SYSTEMIC ISOTRETINOIN THERAPY ON MENSTRUAL CYCLE AND HORMONE LEVELS

Fidan BENER¹, Emel GÜNGÖR², Mehmet ŞENEŞ³, Alparslan KARAKAŞ³, Meral EKŞİOĞLU⁴

¹Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

²Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü,

⁴Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 51 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2018 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :145-149

ÖZET

AMAÇ: Akne vulgaris tanısıyla izotretinoin tedavisi alan kadın hastaların serum hormon ve menstrüel sikluslarında ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, akne vulgaris nedeniyle izotretinoin tedavisi başlanmış, tedavi öncesi düzenli menstrüel sikluslara sahip, laboratuvar parametreleri normal sınırlarda olan, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve başka ilaç kullanmayan kadın hastaların verileri incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın yaş ortalaması 22 ± 3.87 idi. Hastalara uygulanan izotretinoin kümülatif dozu 123.90 ± 4.71 mg/kg idi. Tedavi sırasında hastaların %19.1'inde dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), %23.8'inde serbest testosteron (sT), %33.3'ünde total testosteron (tT) serum seviyelerinin referans aralığının üzerine çıktığı tespit edildi. Ortalama DHEAS ve sT düzeylerinde tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı ($p>0.05$). Tedavi boyunca normal sınırlar arasında ortalama tiroid stimüle edici hormon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ve ortalama serbest T3 düzeylerinde anlamlı olmayan ($p>0.05$) progresif azalma tespit edildi. Prolaktin, 17-hidroksiprogesteron, tT, folikül stimüle edici hormon, luteinize edici hormon ve serbest T4 ortalama değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sırasında hastaların %23.8'inde menstrüel düzensizlik olduğu saptandı. Bir hastada oligomenore, bir hastada hipomenore ve üç hastada oligomenore ortaya çıktığı, oligomenore gelişen hastaların birinde de siklus ortası kanama olduğu tespit edildi. Menstrüel düzensizlik gelişen hastaların hormon değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirlendi.

SONUÇ: Bu çalışma izotretinoinin androjen metabolizması, tiroid hormonları ve menstrüel sikluslar üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle uzun süreli tedavilerde hiperandrojenizm ve hipotiroidi açısından takip önerilmektedir. Anormal uterin kanamaların hormonal kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu etkilerin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığının kanıtlanabilmesi için ileri seviyede araştırmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris; izotretinoin; serum hormonları; menstrüel siklus

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study aimed at examining the effects of isotretinoin treatment on menstrual cycle and serum hormones in women with acne vulgaris.

MATERIALS AND METHODS: In this retrospective study, the data of female patients who have been treated with isotretinoin for acne vulgaris, who had regular menstrual cycles before treatment, had normal laboratory parameters, had no any systemic disease and did not take any medicine, have been examined.

RESULTS: The meanage of the 21 women included in the study was 22 ± 3.87 . The cumulative dose of isotretinoin administered to the patient was 123.90 ± 4.71 mg/kg. During the treatment, in 19.1% of the patients dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), in 23.8% of free testosterone (fT) and in 33.3% of total testosterone (tT) were reported to be higher than the reference range of serum levels. There was a statistically insignificant increase in mean DHEAS and fT levels ($p>0.05$) compared to before treatment. During the treatment, a statistically significant decrease in mean thyroid stimulating hormone values ($p<0.05$) and a insignificant decrease in mean free T3 values ($p>0.05$) was determined a progressive decrease between normal limits. There was no significant difference in mean values of 17-hydroxyprogesterone, tT, prolactin, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and free T4 ($p>0.05$). During therapy period we found that 23.8% of the patients had menstrual irregularity. In one patient with polymenorrhea was observed and hypomenorrhea in another one. Also, oligomenorrhea was observed in three patient, with one of them hemorrhage in the middle of her cycle. It has been determined that there is no change in the hormone levels in patients with menstrual irregularity.

CONCLUSION: In this study we show that isotretinoin has an effect on androgen metabolism, on thyroid hormones and on menstrual cycles. For this reason, we commend follow-up in terms of hyperandrogenism and hypothyroidism in long-term treatment. As a result of our data, it can be said that abnormal uterine bleeding is not with hormonal origin. Further studies are needed to prove what kind of mechanism cause these effects.

Key Words: Acne vulgaris; isotretinoin; serum hormones; menstrual cycle

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Fidan BENER

Darıca Farabi Devlet Hastanesi, Darıca, Kocaeli, Türkiye,

Tel: +90 505 718 66 33 e-posta: fidanyegin@yahoo.com

GİRİŞ

İzotretinoin (13-cis-retinoik asit), A vitamininin metabolizması ile oluşan doğal, fizyolojik bir bileşiktir. Akne tedavisinde %70–89 kadar yüksek remisyondan dolayı günümüzde kullanılan en etkili tedavi ajanıdır (1). İzotretinoinin retinoid nükleer reseptörlerine (RAR, RXR) karşı afinitesi zayıf olduğundan etki mekanizması reseptörlerinin moleküler biyolojisi baz alınarak açıklanamamaktadır (2,3). İzotretinoin tedavisi sırasında görülen yan etkiler A hipervitaminozuna benzemektedir (1).

İzotretinoinin yan etkilerinin araştırıldığı birkaç çalışmada hormon parametreleri ve menstrüel siklus değişiklikleri bildirilmiştir (4,5,6,7,8,9). Bu bildiriler nedeniyle, polikliniğimizde akne vulgaris tanısıyla izotretinoin tedavisi başlanmış olan bir grup kadın hastada, tedavi süresince rutin tetkiklere ilave olarak serum hormon ve menstrüel siklus değişiklikleri takip edilmiştir. Bu çalışmada, bu amaçla takip ve tedavi edilmiş hastaların verileri incelenerek izotretinoinin menstrüel siklus ve serum hormonları üzerine etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

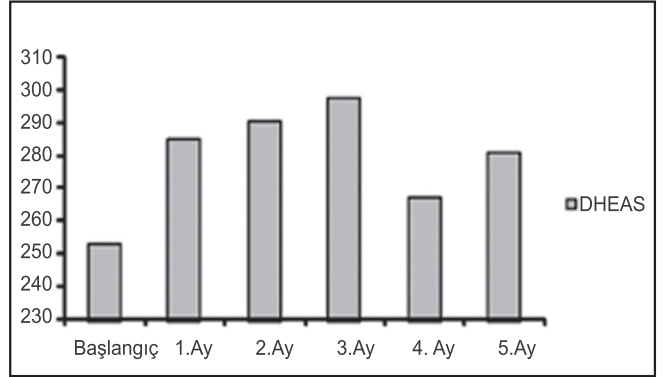
Hasta verilerini kullanmaya yönelik Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik komite onayı alındıktan sonra akne vulgaris tanısıyla izotretinoin tedavisi başlanıp düzenli olarak takip edilen hastaların dosyaları incelenmiştir. Çalışmaya son iki yıl içinde düzenli menstrüel sikluslara (menstrüel kanama süresi: 3–10 gün, menstrüelsiklus aralığı: 21–35 gün) sahip, hirsutizm, androjenik alopesi ve android tipte obezitesi olmayan, tedavi öncesi serum folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), total testosteron (tT), serbest testosteron (sT), 17-hidroksiprogesteron (OHP), prolaktin, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) seviyeleri normal sınırlarda olan, herhangi bir ilaç kullanmayan, hormonal aksı etkileyecek bir hastalığı olmayan, tedavi süresince aylık menstrüel siklus ve hormon değerleri takip edilip bulguları düzenli kaydedilmiş 21 kadın hasta dahil edildi. Laboratuvar testlerinin midfoliküler fazda ve sekiz saatlik açlık sonrası, sabah 8:30–10:00 saatleri arasında alınan venöz kan örneklerinde ölçüldüğü belirlendi.

Verilerin analizi SPSS programının 11.5 versiyonu kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Zamana bağlı ölçümler arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Friedman Testi ile incelendi. Ölçümlerin zamana bağlı değişimlerinin anlamlı olduğu yerlerde farka neden olan zaman veya zaman dilimlerini belirlemek için Friedman Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

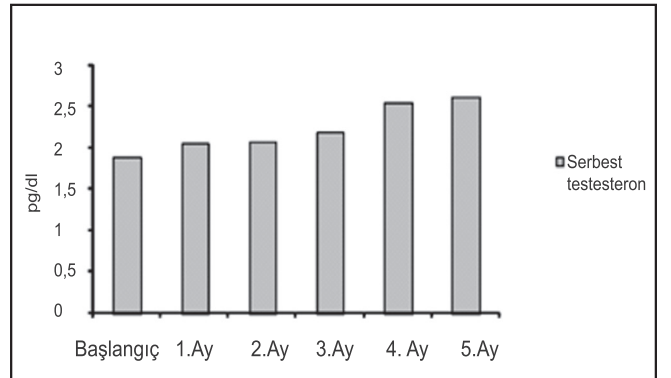
SONUÇLAR

Çalışma grubunu oluşturan 21 kadın hastanın yaş ortalaması 22 ± 37 (min:17, max:28) yaş idi. İzotretinoin günlük tedavi dozu ortalama 0.82 ± 0.03 (min:0,77, max:0,90) mg/kg/gün idi. Hastalara uygulanan ortalama kümülatif doz 123.90 ± 4.71 (min:120, max:136) mg/kg idi. Tedavi

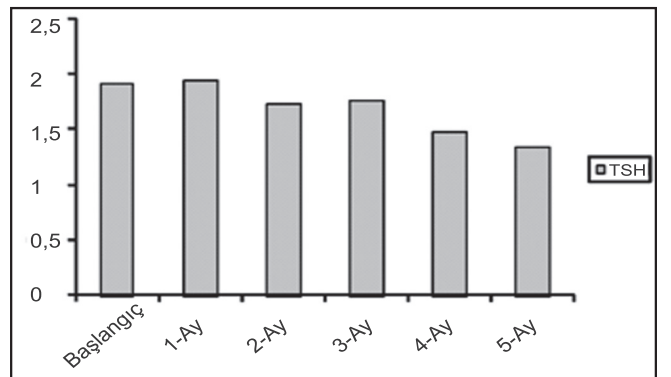
öncesi ve tedavi sırasında aylık periyotlarla elde edilmiş olan tT, sT, DHEAS, 17-OHP, prolaktin, FSH, LH, TSH, sT3 ve sT4, değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldı (**Tablo 1**). Prolaktin, 17-OHP, tT, FSH, LH ve sT4 değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ortalama DHEAS düzeylerinde tedavi öncesine göre özellikle birinci, ikinci ve üçüncü aylarda belirgin artış olduğu tespit edildi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (**Şekil 1**). Ortalama sT düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edildi ($p > 0.05$) (**Şekil 2**). Tedavi sırasında dört hastada (%19.1) DHEAS, beş hastada (%23.8) sT ve yedi hastada (%33.3) tT düzeylerinin referans aralığının üzerine çıktığı tespit edildi. Ortalama TSH değerlerinde tedavi boyunca normal sınırlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olan progresif azalma tespit edildi ($p < 0.05$) (**Şekil 3**).



Şekil 1. DHEAS ortalama değerlerinin dağılımı



Şekil 2. sT ortalama değerlerinin dağılımı



Şekil 3. TSH ortalama değerlerinin dağılımı

Tablo 1. Serum hormonlarının ortalama değerleri

	Tedavi öncesi	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay
TSH (uIU/ml)	1.90±0.92	1.93±0.88	1.72±0.79	1.75±0.76	1.47±0.66	1.33±0.51
sT3 (pg/ml)	3.31±0.40	3.24±0.38	3.28±0.34	3.24±0.43	3.17±0.46	3.03±0.46
sT4 (ng/dl)	1.20±0.15	1.18±0.13	1.21±0.20	1.21±0.18	1.31±0.59	1.19±0.16
Prolaktin (ng/ml)	16.4±8.3	19.9±8.4	16.3±8.7	18.9±9.0	15.6±8.2	15.1±7.9
FSH (mIU/ml)	5.57±0.78	5.43±0.98	5.28±0.99	5.04±1.00	5.38±1.30	5.49±0.93
LH (mIU/ml)	5.24±1.27	4.99±1.34	5.02±0.96	4.95±1.21	4.99±1.15	5.21±1.00
tT (ng/dl)	56.69±19.05	63.95±24.28	57.19±26.53	54.20±20.80	49.32±21.05	52.49±26.24
sT (pg/dl)	1.88±0.59	2.05±0.80	2.07±0.66	2.18±1.38	2.54±1.28	2.60±1.22
DHEAS (mg/dl)	253.4±111.2	285.1±138.5	290.6±112.6	297.8±111.0	267.3±102.0	281.3±109.4
17-OHP (ng/ml)	1.00±0.15	0.98±0.17	0.97±0.17	0.95±0.16	0.97±0.17	1.00±0.14

TSH: Tiroid stimüle edici hormon, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4, tT: Total testosteron, sT: Serbest testosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, FSH: Folikül stimüle edici hormon, LH: Lüteinize edici hormon, 17-OHP:17-hidroksiprogesteron

Ortalama sT3 düzeylerinde normal sınırlar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan progresif azalma tespit edildi ($p>0.05$). Tedavi öncesi menstrüel siklus aralığı ortalama 27.62 ± 1.07 (min:24, max:28) gün ve menstrüel kanama süreleri ortalama 5.29 ± 1.45 (min:3, max:7) gün idi. Son üç siklus dikkate alınarak hesaplanan ped kullanım sayısı ortalama 12.43 ± 5.84 adet (min:4, max:21) idi. Tedavi sırasında dokuz (%42.9) hastanın menstrüel sikluslarında sapma olduğu, bu değişikliklerin beş hastada (%23.8) patolojik olduğu belirlendi. Bir olguda polimenore, bir olguda hipomenore ve üç olguda oligomenore geliştiği ve bu oligomenore görülen olgulardan birinde de siklus ortası kanama ortaya çıktığı saptandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki verileri bir-biriyle kıyaslandığında ortalama menstrüel siklus aralığı, menstrüel kanama süreleri ve bir siklus boyunca ped kullanım miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Menstrüel sikluslarda düzensizlik gelişen hastaların serum FSH, LH, TSH, sT3, sT4, prolaktin, 17-OHP, DHEAS, sT ve tT seviyelerinde değişiklik tespit edilmedi.

TARTIŞMA

İzotretinoin aknenin bilinen major etyolojik mekanizmalarının dördüne birden etkili olan tek ajandır (1). Diğer retinoidlerin aksine nükleer retinoid reseptörlerine zayıf bağlanma afinitesi gösterdiği için sebase bez fonksiyonları üzerine olan etki mekanizması henüz tam

olarak bilinmemektedir (2,3). İzotretinoinin retinol metabolizmasında yer alan retinoldehidrogenaz-4 (RoDH-4) enzimini baskılayarak sebase bezlerde androjenlerin metabolizmasını etkilediği öne sürülmüştür (3,10,11). RoDH-4'ün dihidrotestosteronu (DHT) 3 α -adiol dö-nüşüren oksidatif 3 α -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 α -HSD) aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir (10). İzotretinoin alan kadın hastaların 3 α -adiol serum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (4).

İzotretinoinin pituitar, adrenal, tiroid ve gonadal hormonlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı azdır. Bir çalışmada İzotretinoine bağlı ortalama sT düzeylerinde anlamlı yükselme ve ortalama DHEAS düzeylerinde ise anlamlı olmayan yükselme olduğu tespit edilmiştir (4). Yüz beş hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada DHEAS seviyelerinde artma ve sT4 seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (12). Yirmi hasta üzerinde yapılmış başka bir çalışmada izotretinoin tedavisiyle androjenlerde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (13). Marsden ve arkadaşları tedaviyle TSH değerlerinde değişiklik olmadığını fakat sT4 ve total T3 (tT3) düzeylerinde anlamlı düşme olduğunu tespit etmişlerdir (5). O'Leary ve arkadaşları ise serum TSH, tT4 ve tT3 değerlerinde değişiklik saptanmamışlardır (14). Geniş serilerle yapılmış iki farklı çalışmada ortalama TSH seviyelerinde anlamlı artma, ortalama sT3 ve sT4 seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (15,16). Karadağ

ve arkadaşları ise TSH ve sT3 seviyelerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (17). Çalışmamızda TSH ve sT3 düzeylerinde saptadığımız sonuçlar Karadağ ve arkadaşlarının bu çalışmasını desteklemektedir. Yine çalışmamızda serum DHEAS (%19,1), tT (%23,8) ve sT (%33,3) değerlerinin referans aralığı üzerine çıkması ve tedavi öncesine göre ortalama DHEAS ve sT değerlerindeki artış izotretinoin tedavisinin androjen metabolizması üzerine etkileri olduğu yönündeki çalışmaları desteklemektedir.

Deri kadınlarda testosteronun major formasyon alanıdır. Kadınlarda serum testosteronun yarısı deri ve deri eklerinde androstenedion, DHEAS, DHEA gibi 17-ke-tosteroidlerin periferik konversiyonundan derive olur (18). Serum DHT konsantrasyonu sadece testosteron-dan 5 α -redüktaz aracılığıyla değil aynı zamanda 3 α -diolden geri dönüşüme de bağlıdır (11). Bu nedendir ki izotretinoin tarafından RoDH-4 aracılığıyla 3 α -HSD aktivitesinin inhibe edilmesi sonucu DHT'nin serum konsantrasyonunda dramatik bir artma görülmez. Hatta Lookingbill ve arkadaşları izotretinoin tedavisiyle DHT serum seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir (4). Çalışmamızda hastaların DHEAS ve tT seviyelerindeki yükselmenin beklenenden az olması böyle bir kompanzasyon mekanizmasıyla açıklanabilir.

İnsanlarda retinoidlerle tiroid aks hormonlarının süprese olduğu bilinmektedir (19). RAR ve RXR steroid-tiroid hormon ailesine ait olan ve ligand bağımlı transkripsiyonal faktörlerdir (20,21). RXR selektif agonistler ile meydana gelen tiroid fonksiyon süpresyonu ile RXR aktivasyonu arasında korelasyon kurulmuştur (22). Bu etkiler ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden salınan ve RXR- δ eksprese eden tirotropin beta alt tipinin (TSH- β) süpresyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (21,22). İzotretinoin nükleer retinoid reseptörlerine zayıf bağlanma afinitesi gösterdiği için çalışmamızda saptanan TSH düzeylerindeki anlamlı azalma oldukça ilginçtir. Bu sonuç izotretinoinin RXR üzerine direkt ya da all-trans-retinoik asit ve/veya 9-cis-retinoik asite izomerizasyonu ile indirekt olarak etki ettiğini düşündürmektedir.

İzotretinoinin yan etkilerinin araştırıldığı birkaç çalışmada oligomenore, hipermenore ve siklus ortası arakanama gibi tedavi kesildikten sonra gerileyen menstrüasyon bozuklukları bildirilmiştir (6,7,8). Menstrüel siklus hipotalamik, pituitar ve overyan aks tarafından koordine edilen ve reproduktif yaşam boyunca görülen fizyolojik bir değişikliklerdir (6). Bir kadın hastada tedavi başlangıcından sonraki iki siklus boyunca amenore geliştiği, 17 yaşındaki başka bir kadın hastada ise menoraji geliştiği bildirilmiştir (9, 23). İzotretinoin tedavisi alan kadın hastalar üzerinde yapılmış çalışmalarda 39 hastanın altısında (%15), beş hastanın hepsinde, 56 hastanın %28,8'inde ve 97 hastanın %18,6'sında menstrüel düzensizlik bildirmiştir (7,8,24,25). Sentetik retinoid olan etretinat ve vitamin A tedavisi sırasında ayrıca kronik vitamin A intoksikasyonunda da menstrüel değişikliklerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir (6,26,27). Çalışmamızda %23.8

oranında anormal uterin kanama geliştiği tespit edildi. Bir hastada polimenore, bir hastada hipomenore ve üç hastada oligomenore geliştiği ve bu olgulardan birinde de siklus ortası kanama oluştuğu saptandı. Elde ettiğimiz bu sonuçlar izotretinoinin menstrüel siklus üzerine etki ettiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Retinoidlerin endometrium büyüme ve sekreteruar diferansiasyonunda önemli rol oynadığı öne sürülmüş, sağlıklı insanlara kıyasla menorajili hastalarda serum vitamin A değerlerinin düşük olduğu bulunmuştur (27). Retinoidlerin endometriyal fibroblast ve epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (28). Başka bir çalışmada ise insan endometriyal epitelyal ve stromal hücrelerinde retinoik asit reseptörlerinin ekspresyon edildiği gösterilmiş olup retinoik asit reseptörlerinin ekspresyonu serum östradiol seviyeleri ve östrojen reseptörlerinin ekspresyonuyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca östrojen reseptörü pozitif hücrelerde, östrojen reseptörü negatif hücrelerden daha fazla retinoik asit reseptörlerinin ekspresyonunun endometriumda serum östrojen ve östrojen reseptörü tarafından güçlü olarak etkilendiği gösterilmiştir (29). İzotretinoinin endometrium üzerine direkt etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak endometrial adenokarsinom hücrelerinin izotretinoin tedavisiyle eski haline döndüğü gösterilmiştir (31,32). Öztürk ve arkadaşları izotretinoin tedavisi alan 32 kadın hastada tedavi öncesine kıyasla FSH, LH ve östradiol seviyelerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir (30). Literatürde bu çalışmayı destekleyen başka bir bildiri bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise FSH ve LH seviyelerinde değişiklik olmadığı saptandı. Ayrıca menstrüel düzensizlik gelişen olguların hormon düzeylerinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Bu nedenle menstrüel düzensizliğin hormonal kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. İzotretinoin anormal uterin kanamalara endometriumdaki retinoik ve/veya östrojen reseptörlerini aracılığıyla hücre proliferasyonu ya da diferansiasyonu üzerine etki ederek neden oluyor olabilir.

SONUÇ

Bu çalışma izotretinoinin androjen metabolizması, tiroid hormonları ve menstrüel siklus üzerine etki ettiğini göstermektedir. Tedavi öncesi düzenli menstrüel siklusa sahip olan hastalarda anormal uterin kanama görülmesi ve bildirilmiş olgular nedeni ile düzensizliğin izotretinoin kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hastalar tedavi öncesi bu yan etki açısından uyarılmalı, ortaya çıkması durumunda ilacın bırakılmasını takiben düzelleceği söylenecek hasta kaygıları giderilmelidir. Ayrıca oligomenore ve amenore gebelikle karışabileceği için teratojenite riski açısından dikkatli olunmalıdır. Androjen ve tiroid hormonlarında tespit edilen değişiklikler nedeniyle uzun süreli tedavilerde hipotiroidi ve hiperandrojenizm açısından takip önerilmektedir. İzotretinoinin hormonlar ve menstrüel siklus üzerine olan etkilerinin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığını kanıtlayabilmek için ileri tetkikler eşliğinde araştırmalar yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1)Katsambas A, Papakonstantinou A. Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):412-8.
- 2)Berbis P. Retinoids: mechanisms of action. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137(3):97-103.
- 3)Törmä H. Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S143-9.
- 4)Lookingbill DP, Demers LM, Tigelaar RE, Shalita AR. Effect of isotretinoin on serum levels of precursor and peripherally derived androgens in patients with acne. *Arch Dermatol.* 1988;124(4):540-3.
- 5)Marsden JR, Trinick TR, Laker MF, Shuster S. Effects of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function. *Clin Chim Acta.* 1984;143(3):243-51.
- 6)Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: Investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003;9(5):493-504.
- 7)Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis.* 1984;33(5):484-9.
- 8)Edwards L, Alberts DS, Levine N. Clinical toxicity of low-dose isotretinoin. *Cancer Treatment Reports.* 1986;70(5):663-4.
- 9)Cox NH. Amenorrhoea during treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1988;118(6):857-8.
- 10)Karlsson T, Vahlquist A, Kedishvili N, Törmä H. 13-cis-Retinoic acid competitively inhibits 3 α -hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303(1):273-8.
- 11)Biswas MG, Russell DW. Expression cloning and characterization of oxidative 17 β - and 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases from rat and human prostate. *J Biol Chem.* 1997; 272(25):15959-15966.
- 12)Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, Bilgili SG, Balahoroğlu R, Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones *Dermatology.* 2015;230(4):354-35.
- 13)Cetinözman F, Aksoy DY, Elçin G, Yıldız BO. Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(2):119-22.
- 14)O'Leary TJ, Simo IE, Kanigsberg ND, Ooi TC. Lack of effect of isotretinoin on thyroid-function tests. *Clin Chem.* 1986;32(5):913-4.
- 15)Uyar B, Solak A, Saklamaz A, Akyıldız M, Genc B, Gökduman A. Effects of isotretinoin on the thyroid gland and thyroid function tests in acne patients: A preliminary study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):587-8.
- 16)N Yıldırım, S Doğan, N Atakan. Evaluation of thyroid function tests of acne vulgaris patients treated with systemic isotretinoin. *Journal of Dermatolog Treat.* 2017;28(2):141-4.
- 17)Karadag AS, Ertugrul DT, Tural E, Akin KO. Isotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patients. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(1):31-4.
- 18)Dianne Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21(4):363-92.
- 19)Brown NS, Smart A, Sharma V, et al. Thyroid hormone resistance and increased metabolic rate in the RXR- γ deficient mouse. *J Clin Invest.* 2000;106(1):73-79.
- 20)Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1097-142.
- 21)Li D, Li T, Wang F, Tian H, Samuels HH. Functional evidence for retinoid X receptor (RXR) as a nonsilent partner in the thyroid hormone receptor/RXR heterodimer. *Mol Cell Biol.* 2002;22(16):5782-92.
- 22)Liu S, Ogilvie KM, Klausung K, et al. Mechanism of selective retinoid X receptor agonist-induced hypothyroidism in the rat. *Endocrinology.* 2002;143(8):2880-5.
- 23)Christmas T. Roaccutane and menorrhagia. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(3):576-7.
- 24)Demirci GT, Mertoğlu E, Altunay İK, Atış G, Küçükünal A. The investigation of the frequency of menstrual irregularity and hypertrichosis due to isotretinoin usage in female patients. *Turk Arch Dermatol Venereology.* 2014;48(3):152-155.
- 25)Karadag AS, Çalka Ö, Akdeniz A. Evaluation of side effects of isotretinoin in 150 patients with acne vulgaris. *Turk Arch Dermatol Venereology.* 2011;45(1):37-42.
- 26)Halkier-Sorensen L. Menstrual changes in a patient treated with etretinate. *Lancet.* 1987;2(8559):636.
- 27)Lithgow DM, Politzzer WM. Vitamin A in treatment of menorrhagia. *S Afr Med J.* 1977;51(7):191-3.
- 28)Loughney AD, Redfern CP. Menstrual cycle related differences in the proliferative responses of cultured human endometrial stromal cells to retinoic acid. *J Reprod Fertil.* 1995;105(1):153-9.
- 29)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):437-446.
- 30)Öztürk S, Öztürk T, Ucak H, et al. Evaluation of ovarian reserve and function in female patients treated with oral isotretinoin for severe acne: an exploratory study. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(1):21-4.
- 31)Carter CA, Parham GP. State of differentiation affects the response of endometrial adenocarcinoma cells to retinoic acid. *Anticancer Res.* 1997;17(3C):1973-83.
- 32)Kudelka AP, Freedman RS, Edwards CL, et al. Metastatic adenocarcinoma of the endometrium treated with 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha. *Anticancer Drugs.* 1993;4(3):335-7.