



Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol ve kombinasyon tedavilerinin serum androjenik hormon düzeyleri üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması

Comparison of the efficacy of isotretinoin, cyproterone acetate/ethynil estradiol and combination therapies on serum androgenic hormone levels in females with acne vulgaris

Hilal Gökalp, Ahmet Burhan Aksakal*

Malatya Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Malatya, Türkiye

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Akne vulgaris sebace bezlerin androjenik uyarısıyla karakterize derinin en sık görülen hastalıklarındandır. Bu çalışmada akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol (STA/EE) ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavilerinin serum androjenik hormon düzeylerine olan etkilerini inceleyerek isotretinoin tedavisinin antiandrojenik etki mekanizmasını aydınlatmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre grade 4 ile grade 8 arasında olan ve tedavide sistemik isotretinoin, STA/EE ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavisi planlanan 60 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastalardan aç karına alınan venöz kan örneklerinde tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında androjenik hormon değerleri (androstenedion, luteinizan hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), serbest ve total testosteron) değerlendirilmiştir.

Bulgular: Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoin tedavisi ile STA/EE tedavisine benzer şekilde serum androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,001$). Ancak total testosteron ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,0056$). LH/FSH oranında ise yine STA/EE tedavisine benzer olarak isotretinoin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,0056$).

Sonuç: Akne vulgarisli kadın hastalarda isotretinoinin hormonal bazı etkilerinin de olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca akne şiddeti ile androjenik hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. (Türkderm 2012; 46: 206-9)

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol, androjenik hormonlar

Summary

Background and Design: Acne vulgaris, a multifactorial disease, is one of the most common skin disorders characterized by androgenic stimulation of sebaceous glands. In this study, we aimed to further understand the antiandrogenic effects of isotretinoin, cyproterone acetate/ethynil estradiol (CTA/EE) and isotretinoin+CTA/EE combination treatments on serum androgenic hormone levels.

Materials and Methods: Sixty females with acne vulgaris, who were clinically evaluated as grade 4-8 on Allen-Smith scale, were selected from our patient population for whom isotretinoin, CTA/EE and isotretinoin+CTA/EE combination treatment was planned. Fasting androgenic hormone levels (androstenedion, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), dehydroepiandrosteron sulfate (DHEAS), and free and total testosterone) were evaluated in venous blood before treatment and on the third and the sixth month of the study.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hilal Gökalp, Malatya Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Malatya, Türkiye
Tel: +90 422 324 00 14 Gsm: +90 532 554 03 85 E-posta: hilalgkp@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 26.10.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** xxxx

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



Results: Similar to CTA/EE treatment, the decrease in serum androstenedion and free testosterone levels with isotretinoin treatment in females with acne vulgaris were found to be statistically significant ($p<0,001$). However, there was no significant difference in total testosterone and DHEAS levels ($p>0,0056$). There was no statistically significant change in LH/FSH ratio in isotretinoin monotherapy, similar to CTA/EE treatment ($p>0,0056$).

Conclusion: We assume that isotretinoin may have an anti-androgenic effect in female patients with acne vulgaris. No statistically significant correlation was found between the severity of acne vulgaris and the androgenic hormone levels. (Türkderm 2012; 46: 206-9)

Key Words: Acne vulgaris, isotretinoin, cyproterone acetate/ethinil estradiol, androgenic hormones

Giriş

Akne vulgaris 12-24 yaşları arasındaki nüfusun yaklaşık %85'ini etkileyen en yaygın deri hastalığıdır^{1,2}. Anormal foliküler keratinizasyon, aşırı sebum üretimi, folliküllerde Propionibacterium acnes (P. acnes) kolonizasyonunun artışı ve inflamasyon oluşumu patogenezden sorumlu faktörlerdir³. Androjenik hormonların rolü de birçok kez gösterilmiştir^{4,6}. İsoetretinoin, akne patogenezindeki major etyolojik faktörlerin tümüne karşı etki gösterebilen tek tedavi ajanıdır⁷. Son yıllarda androjenik hormonları da etkilediği bildirilmiştir. Ancak bu etkisini hangi mekanizma veya mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştirdiği net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada isotretinoin tedavisinin antiandrojenik etkinliğini göstermek amacıyla, isotretinoin, siproteron asetat/etinil estradiol (STA/EE) ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavisi verilen akne vulgarisli kadın hastalarda, bu tedavilerin akne kliniğine ve serum androjenik hormon düzeylerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

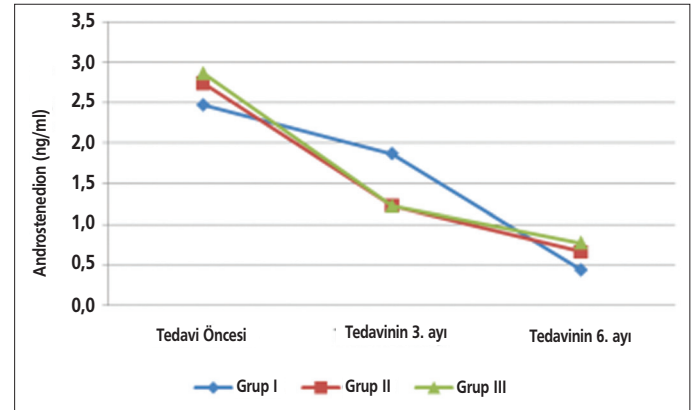
Temmuz 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında polikliniklerimize başvuran, 18-40 yaşları arasında, klinik şiddeti Allen-Smith skalasına göre grade 4 ile grade 8 arasında olan 60 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri ile lipid profili normal olan hastalara grup 1, 2, 3 olmak üzere sırasıyla isotretinoin, STA/EE ve isotretinoin+STA/EE kombinasyon tedavileri başlandı. İsoetretinoin alan gruplarda tedaviye kümülatif isotretinoin dozu minimum 120 mg/kg olana kadar devam edildi. STA/EE tedavisi ise menstrual siklusun 3. gününden başlanılarak 21 gün süreyle verildi. Yedi günlük ilaçsız dönemden sonra 8. gün tekrar başlanılmak suretiyle toplam 6 siklus uygulandı. Kombinasyon tedavisinde ise isotretinoin ve STA/EE belirtilen şekillerde birlikte verildi. Olgular her ay klinik olarak değerlendirildi. Sistemik tedavi öncesi ve tedavinin 3-6. ayları sonunda hastalarda androstenedion, total ve serbest testosteron, DHEAS, FSH ve LH düzeyleri çalışıldı. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı.

İstatistiksel Analiz

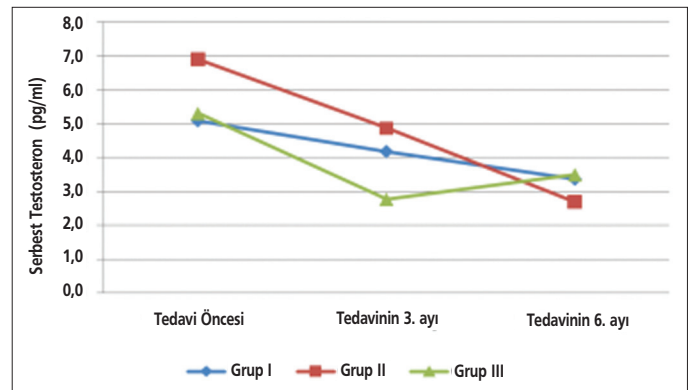
Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ve yaş için ortalama \pm standart sapma şeklinde, hormon düzeyleri ortanca (çeyrekler arası genişlik olarak), akne şiddet düzeyleri ortanca (25.-75.) yüzdellikler şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Sonuçlar $p<0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olası tüm çoklu karşılaştırmalarda tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler yönünden izlem zamanları arasındaki farkın önemliliği incelenirken Bonferroni düzeltmesine göre $p<0,0056$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

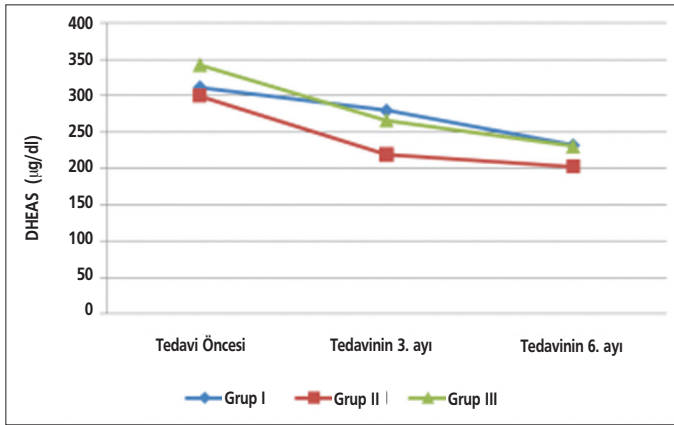
Çalışmamıza her üç gruptan da 20'şer kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 18 ile 39 arasında değişmekteydi. Her üç tedavi grubunda da, tedavi öncesine göre tedavinin 6. ayında androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$) (Şekil 1 ve 2). LH/FSH oranında ise her üç tedavi şeklinde de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi ($p>0,0056$). Total testosteron düzeyi ise sadece kombine tedavi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı ($p<0,001$). DHEAS düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede isotretinoin ve kombine tedavi alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişim olmazken ($p>0,0056$), STA/EE alan grupta istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,0056$) (Şekil 3). Akne şiddet düzeylerinde ise her üç grupta tedavi öncesine göre tedavinin 3. ve 6. aylarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,0056$) (Şekil 4). Ancak akne şiddeti ile hormon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Tedavi



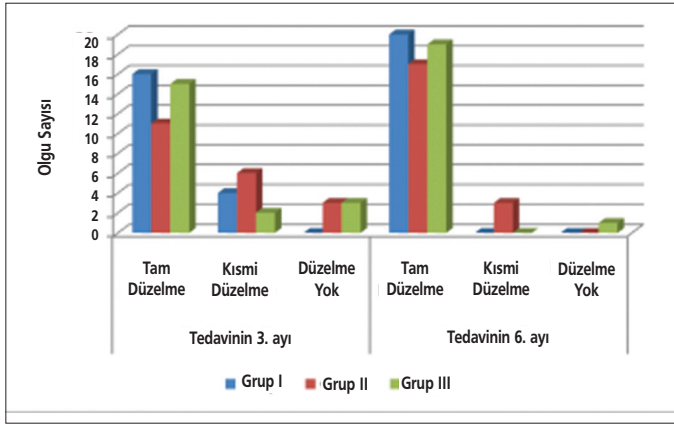
Şekil 1. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında androstenedion düzeyleri



Şekil 2. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında serbest testosteron düzeyleri



Şekil 3. Gruplara göre tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarında DHEAS düzeyleri



Şekil 4. Tedavinin 3. ve 6. aylarında gruplara göre olguların akne şiddetindeki düzelme yönünden dağılımı

başlangıcında androjenik hormon hakimiyeti olan hastalar ile hormon düzeyleri normal olan hastalar arasında akne şiddeti açısından anlamlı bir fark gösterilemedi ($p>0,05$).

Tartışma

İsotretinoinin retinol metabolizmasında yer alan retinol dehidrogenaz-4 (RoDH-4) enzimi üzerinden sebace bezlerde androjen metabolizmasını etkilediği ileri sürülmektedir⁸⁻¹⁰. RoDH-4, 3α -androstenediolün (3α -Adiol) dihidrotestosterona (DHT), androsteronun ise androstenediona dönüşmesinde rol olarak sebun üretimine katkıda bulunmaktadır. İsoetretinoin tedavisi ile oksidatif 3α -hidroksisteroid dehidrogenaz (3α -HSD) aktivitesindeki azalma ve buna bağlı olarak in vitro DHT ve androstenedion üretiminde baskılanma isotretinoinin RoDH-4'ün oksidatif 3α -HSD aktivitesinin güçlü kompetitif inhibitörü olduğunu düşündürmektedir. İlacın sebosupresif etkisinin bu antiandrojenik etkinliğine bağlı olduğu öne sürülmüştür⁸. Lookingbil ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile 3α -Adiol serum seviyelerinin düşük bulmaları bu bulguyu desteklemektedir¹¹.

5α -redüktaz, sebace bez androjen metabolizmasında anahtar enzimdir^{12,13}. İsoetretinoinin 5α -redüktaz enzimi üzerine olan etkileri çelişkili sonuçlar vermektedir^{11,13}. İsoetretinoinin karaciğerde yapmış olduğu 5α -redüktaz inhibisyonu ile hepatik kortisol metabolizmasını ve buna bağlı olarak kortikotropin salınımını azalttığı ve sonuçta da

adrenal steroid sentezinin engellendiği öne sürülmüştür¹¹. Rademaker ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada isotretinoin tedavisi ile serum testosteron düzeylerinde belirgin düşme olması bu bulguyu desteklemektedir¹⁴. Torok ve ark. ise isotretinoin tedavisi ile total testosteron, LH ve FSH düzeylerinde anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir¹⁵. Marynick ve ark.'ları da benzer şekilde isotretinoin tedavisi ile serum DHEAS, total testosteron, FSH ve LH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır¹⁶. Sonuç olarak, isotretinoinin androjenik etkileri üzerine yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar alınmıştır^{8,11,12,14,17,18}. Ancak genel olarak LH/FSH oranı üzerine bir etkisinin olmaması da dikkat çekicidir¹⁵⁻¹⁷.

Çalışmamızda isotretinoin tedavisi ile serum androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma elde ettik ki bu durum literatürle uyumlu bulundu. Androstenedion düzeylerindeki bu azalma RoDH-4'ün oksidatif 3α -HSD aktivitesi üzerine olan olası baskılayıcı etkisi ile açıklanabilir. Serbest testosteron düzeylerinde gözlediğimiz azalma ise kortikosteroid metabolizmasında rol alan hepatik 5α -redüktaz enzimi üzerine olan baskılayıcı etkisinden kaynaklanabilir. Yine androstenedion düzeylerinde anlamlı azalma ortaya çıkması dolaylı olarak androstenediondan testosteron oluşumunun azalmasına yol açmış olabilir. Çalışmamızda isotretinoin tedavisi ile diğer birçok çalışmaya^{12,14,16,17} benzer olarak LH/FSH oranında, total testosteron ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteremedik. STA/EE tedavisi ile androstenedion, serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğu ve genel olarak da STA/EE tedavisi ile elde ettiğimiz verilerin mevcut çalışmalar¹⁹⁻²² ile uyumlu bulunduğu gözlemlendi. STA/EE tedavisi ile SHBG düzeylerinde ortaya çıkan artış ve ovulasyon inhibisyonu androjenik hormon düzeylerindeki düşmeyi açıklamaktadır.

Akne vulgaris, genç yaş grubunun en sık görülen deri hastalığıdır. Günümüzde akne vulgaris tedavisinde kullanılan en etkili tedavi ajanı olan isotretinoinin, antiandrojenik etkilerine yönelik yapılan çalışmalar yetersiz ve çelişkilidir. İsoetretinoin tedavi etkinliğinin STA/EE ile karşılaştırılması olduğu bu çalışmamızda isotretinoinin androstenedion ve serbest testosteron düzeylerinde yol açtığı düşüşe bağlı olarak antiandrojenik etkiye neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak isotretinoinin androjenik hormonlar üzerine olan etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Adışen E, Yüksek J, Erdem O, Aksakal FN, Aksakal AB: Expression of human neutrophil proteins in acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:32-7. Epub 2009 Jun 22.
2. Olutunmbi Y, Paley K, English JC 3rd: Adolescent female acne: Etiology and Management. J Pediatr Adolesc Gynecol 2008;21:171-6.
3. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G: Pathophysiology of acne. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:316-23.
4. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R: Sexual Hormones in Human Skin. Horm Metab Res 2007;39:85-95.
5. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al: Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol 1994;130:308-14.
6. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS: Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol 1992;128:1345-8.
7. Ertam I, Alper S, Unal I: Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? J Dermatol Treat 2006;17:214-6.

8. Karlsson T, Vahlquist A, Kedishvili N, Törmä H: 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: a mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:273-8.
9. Torma H: Interaction of isotretinoin with endogenous retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:143-9.
10. Biswas MG, Russell DW: Expression cloning and characterization of oxidative 17 beta- and 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenases from rat and human prostate. *J Biol Chem* 1997;272:15959-66.
11. 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;124:540-3.
12. Matsuoka LY, Wortsman J, Lifrak ET, Parker LN, Mehta RG: Effect of isotretinoin in acne is not mediated by adrenal androgens. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:128-9.
13. Lookingbill DP, Horton R, Demers LM, et al: Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:481-7.
14. Rademaker M, Wallace M, Cunliffe W, Simpson NB: Isotretinoin treatment alters steroid metabolism in women with acne. *Br J Dermatol* 1991;124:361-4.
15. Torok L, Kadar L, Kasa M: Spermatological and endocrinological examinations connected with isotretinoin treatment. *Andrologia* 1987;19:629-33.
16. Marynick SP, McCaffree DM, Zachariah NY: Evaluation of the influence of isotretinoin and dexamethasone on adrenal, pituitary-gonadal function in men with cystic acne. *N Engl J Med* 1983;308:981-6.
17. Palatsi R, Ruokonen A, Oikarinen A: Isotretinoin, tetracycline and circulating hormones in acne. *Acta Derm Venereol* 1997;77:394-6.
18. Gomez EC, Moskowitz RJ: Effect of 13-cis-retinoic acid on the hamster flank organ. *J Invest Dermatol* 1980;74:392-7.
19. Carlborg L: Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986;134:29-32.
20. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al: Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746-54.
21. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, et al: Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:113-7. Epub 2007 Apr 6.
22. Fugere P, Percival-Smith RK, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D: Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990;42:225-34.