



# İzotretinoin kullanımına bağlı kadın hastalarda gözlenen menstrüel düzensizlik ve kıllanma artışı sıklığının araştırılması

*The investigation of the frequency of menstrual irregularity and hypertrichosis due to isotretinoine usage in female patients*

Gülşen Tükenmez Demirci, Eda Mertoğlu\*, İlknur Kıvanç Altunay\*, Güldehan Atış\*,  
Aslı Küçükünal\*

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye  
\*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Özet

**Amaç:** İzotretinoin kullanan hastalarda, ilaca bağlı geliştiği düşünülen, menstrüel düzensizlik ve kıllanma artışı şikayetlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza akne vulgaris nedeniyle izotretinoin tedavisi başlanan, ilaç tedavisinden 6 ay öncesine kadar menstrüel düzensizlik ve kıllanma şikayeti olmayan, hiç bir sistemik hastalığı bulunmayan ve izotretinoin dışında hiç bir ilaç kullanmayan kadın hastalar dahil edildi. Hastalar izotretinoin tedavisinin total kümülatif dozları tamamlayana dek aylık rutin tetkikleri istenerek takip edildi. Hastalara yaklaşık 0,5-0,8 mg/kg/gün doz aralığında izotretinoin tedavisi başlandı. Aylık kontrollerinde, menstrüasyon düzenleri sorgulandı ve kıllanma artışı olup olmadığı takip edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 56 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 24,91±5,72 idi. Hastalara ortalama 6,28±0,56 ay izotretinoin tedavisi uygulandı. Elli altı hastanın 16'sında (%28,8) menstrüel düzensizlik saptandı. Menstrüel düzensizlik gözlenen hastaların 6'sında uzamış interval, 4'ünde hipomenore, 2'sinde uzamış interval ve hipomenore, 2'sinde metroraji (ara kanama), 1'inde kısalmış interval, ve 1'inde siklus atama şeklindeydi. Elli altı hastanın 11'inde (%19,6) kıllanma artışı saptandı. Kıllanma artışı tespit edilen hastaların 5'inde (%45,45) menstrüel düzensizlik de eşlik ederken, menstrüel düzensizliği olan 16 hastanın 5'inde (%31,25) kıllanma artışı eşlik ettiği gözlemlendi. Aylık takipleri sırasında 9 hasta çeşitli nedenlerden dolayı stresli bir dönem geçirdiğini belirtti. Bu hastaların 1'inde hem kıllanma artışı hem de menstrüel düzensizlik, 2'sinde sadece kıllanma artışı, 2'sinde sadece menstrüel düzensizlik saptanırken, 4'ünde özellik saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamız izotretinoin kullanan kadın hastalarda menstrüel düzensizlik ve kıllanma artışı şikayetlerinin ortaya çıktığını göstermiştir. Bu sonuç; izotretinoinin hormonlar üzerindeki etkilerinin ileri tetkik ve kontrollü çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşündürmektedir. (Türkderm 2014; 48: 152-5)

**Anahtar Kelimeler:** Menstrüel siklus, hipertrikoz, retinoid

## Summary

**Background and Design:** To investigate the rate of hypertrichosis and menstrual irregularity in female patients receiving isotretinoin treatment.

**Materials and Methods:** In our study, we included female acne patients who were started isotretinoin treatment and who had no history of menstrual irregularities and hypertrichosis within 6 months prior to isotretinoin use and had no any systemic disease and did not take any medicine except isotretinoin. They were started 0.5-0.8 mg/kg isotretinoin treatment and followed by routine laboratory tests until the total cumulative dose of isotretinoin therapy was completed. They were controlled if they had menstrual irregularity or hypertrichosis after starting isotretinoin.

**Results:** Fifty-six patients were included in the study. The mean age of the patients was 24.91±5.72 years. The mean treatment period was 6.28±0.56 months. We found that 16 of 56 (28.8%) patients had menstrual irregularity. Six patients had prolonged interval (delay), - 4, hypomenorrhea, - 2, hypomenorrhea and prolonged interval, - 2, metrorrhagia, - 1, shortened interval, and 1 patient had missed period. Of the 56 patients, 11 patients (23.8%) had hypertrichosis. 5 (45.45%) patients with hypertrichosis were found to have also menstrual irregularity while 5 (31.25%) of 16 menstrual irregularity patients were found to have hypertrichosis. Nine patients reported having a stressful life event. One of them were both had menstrual irregularity and hypertrichosis, 2 of them had only hypertrichosis, 2 of them had only menstrual irregularity and 4 of them had no more finding.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Gülşen Tükenmez Demirci, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Gsm: +90 533 491 83 76 E-posta: gulsentukenmez@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 22.03.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.07.2013

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

**Conclusion:** Our study showed that the complaints of menstrual irregularity and hypertrichosis may develop during isotretinoin therapy. Based on this result, we assume that further laboratory tests and controlled studies investigating the effects of isotretinoin on hormones are needed. (Türkdern 2014; 48: 152-5)

**Key Words:** Menstrual cycle, hypertrichosis, retinoids

## Giriş

İzotretinoin (13 cis retinoik asit); 1980'lerden itibaren akne vulgaris, akne rozacea, periorifisial dermatit, seboreik dermatit, folikülit, granuloma anülare, sarkoidoz, keratinizasyon bozuklukları gibi çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde kullanım alanı bulmuş sentetik bir vitamin A türevidir<sup>1</sup>. Günümüzde izotretinoin özellikle nodüle kistik akne ve geleneksel tedavilere yanıt vermeyen akne hastalarında sık tercih edilen bir ilaçtır.

İzotretinoin yan etkilerinin çoğu tolere edilebilir, tedavisi mümkün, doza bağımlı ve kendini sınırlayıcı özelliktedir<sup>2</sup>. İzotretinoinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte her geçen gün yeni ortaya çıkan yan etkilerinden de bahsedilmektedir<sup>3</sup>. Bu çalışmada kadın hastalarda, izotretinoin kullanmaya başladıktan sonra, ortaya çıkan menstrüel düzensizlik ve kıllanma artışı sıklığının araştırılması planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Eylül 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, sistemik bir hastalığı olmayan, hiçbir ilaç kullanmayan, 18 yaş üstü kadın hastalar dahil edildi. Hastalar 1991'de Pocci ve ark. yayınladıkları, Akne Sınıflandırılması Konsensus Konferansı'nın bildirgesine göre hafif orta ve şiddetli akne olarak sınıflandırıldı<sup>4</sup>.

Hastalarımıza en az bir doğum kontrol yöntemi (oral kontraseptif, hormon içerikli rahim içi araç dışında) ile korunmaları önerildi, tedavi öncesi gebelik testi yapıldı.

Hastalara tedaviye başlamadan önce ilaçla ilgili bilgileri içeren kitapçıklar verildi ve yazılı onayları alındı. Hastalara yaklaşık 0,5-0,8 mg/kg/gün doz aralığında izotretinoin tedavisi başlandı. Hastaların tedaviye başlamadan önce hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri tam idrar tetkikleri istendi. Tedaviye başladıktan sonra her ay kontrole çağırılarak tedavi süresince aylık kontrollerinde hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol, trigliserit düzeyleri kontrol edildi.

Hastalara tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince yaşadığı stresli yaşam olayları, kıllanma artışı ve menstrüel düzenleri hakkında sorular soruldu ve bunlar hasta formlarına kayıt edildi.

Çalışmamızda hastalara menstrüasyon düzenleri sorgulanarak, menstrüasyon süreçleri 35 günden uzun ise uzamış interval, <21'den kısa ise kısalımış interval, bir döngüde görülen kanama miktarı veya kanama gün sayısı artmış ise hipermenore. Olağan kanama günleri dışında kanama görmüş ise metroraji olarak sınıflandırıldı.

Kıllanmada artış şikayeti, hastanın ilk başvurusunda ve sonraki aylık kontrollerinde modifiye Ferriman Gallwey skorlaması (0-4) ile değerlendirildi<sup>5,6</sup>. Vücuttaki 9 bölge; karın alt, karın üst, göğüs, çene, uyluk, sırt alt, sırt üst, dudak üstü, kollar olmak üzere kıllanma artışı açısından takip edildi. Hiç kıllanma artışı olmadığında 0 puan erkek tipi kıllanma gözleendiğinde 4 puan verildi (Resim 1). Yedi puandan fazla skorlamaya sahip olan hasta hirsutismus kabul edildi. İzotretinoin tedavisine başlamadan önce kıllanma şikayeti olan hastalar çalışmaya alınmadı.

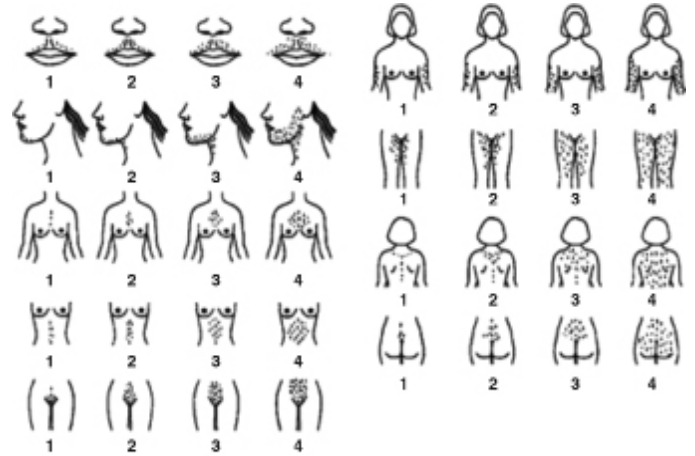
Menstrüel düzensizlik görülen hastalar kıllanma artışı ve stresli yaşam olayları varlığı açısından istatistiksel olarak kıyaslandı. SPSS 17.0 programı ve Ki-kare testi uygulandı. P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

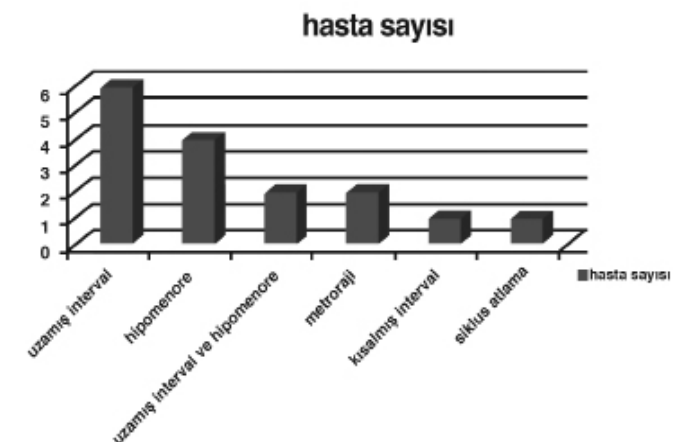
Çalışmaya dahil edilen 56 hastaya ait yaş ortalaması (18-44 yaş) 24,91±5,72 idi. Hastalık süresi ortalama 4,75±2,64 yıl (min:1 yıl, max:12 yıl) saptandı. Hastalara ortalama 6,28±0,56 ay (min:6, max:8) tedavi uygulandı. Yirmi altı hastanın (%46) tedaviye dirençli orta şiddette aknesi, 16 hastanın (%28,8) nodüloistik aknesi ve 14 (%25,2) hastanın skar bırakan hafif düzeyde aknesi mevcuttu.

Elli altı hastanın 16'sında (%28,8) menstrüel düzensizlik saptandı. Altı hastada uzamış interval, 4 hastada hipomenore, 2 hastada uzamış interval ve hipomenore, 2 hastada metroraji (ara kanama), 1 hastada kısalımış interval, ve 1 hastada da siklus atlama şeklinde saptandı (Grafik 1). Menstrüel düzensizlik gözlenen hastalar jinekoloji polikliniğine konsülte edildi. Hormon profilleri ve over USG tetkikleri ile incelenen hastaların 1'inde Prolaktin düzeyinde yükseklik dışında bir patolojiye rastlanmadı ve tedavilerine devam edildi.

Elli altı hastanın 11'inde kıllanma artışı saptandı. Bazı hastalarda birden çok bölgede kıllanma artışı görüldü. Üç hastada çene ve dudak üstü, 1 hastada



**Resim 1.** Kılınma artışının vücutun 9 bölgesinde 0-4 puan verilerek skorlanmasını gösteren Modifiye Ferriman Gallwey skalası



**Grafik 1.** İzotretinoin kullanımı sırasında hastalarda gözlenen menstrüel düzensizlik şekilleri

çene, 1 hastada dudak üstü, 2 hastada kol, 1 hastada bacak, 1 hastada göbek, 1 hastada göğüs uçları ve 1 hastada ise kollar, bacak, göbek çevresi ve sırtta kıllanma artışı saptandı. Sadece 1 hastada kıllanma şiddet skorlaması 10 olarak bulundu (Tablo 1). Bir hasta da hirsutismus geliştiği kabul edildi.

Aylık takipleri sırasında 10 hasta çeşitli nedenlerden (sınava hazırlık, yeni işe başlama, işten ayrılma vb.) dolayı stresli bir dönem geçirdiğini belirtti. Bu hastaların birinde hem kıllanma artışı hem de menstrüel düzensizlik, 2'sinde sadece kıllanma artışı, 2'sinde menstrüel düzensizlik saptanırken, 4'ünde özellik saptanmadı.

Kıllanma artışı tespit edilen 11 hastanın 5'inde (%45,45) menstrüel düzensizlik tespit edilirken, menstrüel düzensizliği olan 16 hastanın 5 'inde (%31,25) kıllanma artışı tespit edildi. Menstrüel düzensizlik görülen hastalar ile menstrüel düzensizlik görülmeyen hastalar kıllanma artışı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,167$ ) (Tablo 2). Menstrüel düzensizliği olan hastalar olmayan hastalar ile stresli yaşam olayı varlığı açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p=0,645$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1. İzotretinoin kullanan hastalarda kıllanma artışı gözlenen bölgeler ve kıllanma şiddet skorları**

Kıllanma artışı gözlenen bölgeler	Hasta sayısı (%)	Kıllanma şiddet skoru*
Çene+dudak üstü	3 (%5,4)	4
Çene	1 (%1,8)	3
Dudak üstü	1 (%1,8)	2
Kol	2 (%3,6)	2
Bacak	1 (%1,8)	3
Göbek çevresi	1 (%1,8)	3
Göğüs uçları	1 (%1,8)	2
Kol+bacak+, göbek+ çevresi+,göğüs+ sırt	1 (%1,8)	10

\*Modifiye Ferriman Gallwey hirsutismus skorlama ölçeğine göre değerlendirilmiştir

**Tablo 2. Menstrüel düzensizlik ve kıllanma artışı şikayetlerinin ilişkisi**

Menstrüel düzensizlik	Kıllanma artışı	p
Var: n=16	Var: n=5 Yok: n=9	0,167
Yok: n=40	Var: n=6 Yok: n=34	
n=hasta sayısı		

**Tablo 3. Menstrüel düzensizlik ve stresli yaşam olayı ilişkisi**

Menstrüel düzensizlik	Stresli yaşam olayı	p
Var: n=16	Var: n=2 Yok: n=14	0,645
Yok: n=40	Var: n=7 Yok: n=33	
n=hasta sayısı		

## Tartışma

Retinoidler A vitamini türevleridir ve gen transkripsiyonu, enzim aktivitesi, protein sentezi, hücre iletişimi, hücre membran formasyonu, hücre ve humoral immünite, büyüme faktörü, hormon ve sitokin seviyelerini etkiledikleri bilinmektedir<sup>7</sup>.

Menstrüel döngünün sorunsuz bir şekilde işleyebilmesi, bir çok hormon düzeyinin normal (GnRH, FSH, LH, E,P, TSH, T3, Prolaktin, İnhibin A, vb.) ve dengeli bir şekilde çalışmasına bağlıdır. İzotretinoinin bir çok hormonu etkileyerek menstrüel düzensizliğine zemin oluşturabileceği öne sürülmüştür<sup>8</sup>.

Kwon ve ark.<sup>8</sup> yaptığı bir çalışmada 0,7-1,2 mg/kg/gün doz aralığında en az 4 ay izotretinoin tedavisi kullanan 40 hastanın 8'inde (%20) menstrüel düzensizlik görülmüştür. Dört hastada uzamış interval, iki hastada oligomenore, bir hastada polimenore, bir hastada metroraji olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, menstrüel düzensizlik oranı %28,5 olarak saptanmıştır ve en sık uzamış interval şikayeti olduğu gözlenmiştir. Karadağ ve ark.<sup>9</sup>, izotretinoin kullanan hastalarda görülen yan etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada 97 kadın hastanın 28'inde (%28,8) tedavi sırasında başlayan menstrüel düzensizlik geliştiğini bildirmiştir. Kadın hastalıkları polikliniğine konsülte edilen hastalarda ek bir probleme rastlanmamış ve tedavilerine devam edilmiştir. Bizim çalışmamızda da menstrüel düzensizlik tarifleyen hastaların bir kısmı jinekoloji kliniğinde değerlendirmeye alınmış ve sadece birinde Prolaktin yüksekliği tespit edilmiştir. Diğer hastaların hormon profillerinde ve jinekolojik muayenelerinde bir patolojiye rastlanmamıştır.

Bruno ve ark.<sup>10</sup> yaptıkları bir çalışmada izotretinoin alan 53 kadın hastanın 6'sında (%15) 4 aylık tedavi süresince menstrüel düzensizlik saptamıştır. Genellikle gecikme ve ya menstrüel periyodun atlanması şeklinde düzensizlikler görülmüştür. Edward ve ark.<sup>11</sup> uzun dönem düşük doz izotretinoin kullanımı ile ilgili yaptığı bir çalışmada ise 5 hastada menstrüel düzensizlik saptadığını bildirmiştir.

İzotretinoinin pituitar hormonlar üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Boudou ve ark.<sup>12</sup> izotretinoin kullanan 9 erkek hastanın testosteron seviyelerinde değişiklik olmadığını ancak 5 alfa-dihidrotestosteron, 5 alfa-androsten-3 alfa, 17 beta-diol glukosiduronat ve androsteron glukosiduronat düzeylerinde anlamlı bir düşme olduğunu bildirmiştir. Ayrıca deri androjen reseptör bağlanma kapasitelerinde 2,6 katlık bir düşme olduğunu göstermiştir.

Karadağ ve ark.<sup>13</sup> izotretinoin kullanan hastalarda total testosteron düzeylerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düştüğünü bildirmiştir. İzotretinoin hem testosteron seviyesini azaltması<sup>13</sup> hem de 5 alfa redüktaz inhibisyonu<sup>14</sup> yapması nedeniyle antiandrojenik bir ilaç olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda ise izotretinoinin %19,7 oranında kıllanma artışına neden olduğu gözlenmiş sadece bir hastada kıllanma artışı hirsutismus olarak değerlendirilmiştir. Bu durum, şimdiye kadar yapılan araştırmalar sonucunda varılan izotretinoinin antiandrojenik ve androjen reseptör duyarlılığını azaltma gibi özellikleri ile tezat oluşturmaktadır. Literatürde ise bir çok yan etkinin araştırıldığı geniş hasta popülasyonlarında izotretinoinin kıllanma artışına neden olduğu konusunda hiç bahsedilmediği aşikardır. Bu yan etki konusunda daha fazla sayıda kadın hasta üzerinde hormonal tetkiklerin kontrol edilerek ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

## Sonuç

Bu çalışmada izotretinoinin en sık uzamış interval şeklinde menstrüel düzensizliğe ve hafif şiddette özellikle yüz bölgesinde kıllanma artışına neden olduğu gözlenmiştir. Hormonal etkileşimlerin sonucunda ortaya

çıkan bu yan etkilerin daha fazla hasta üzerinde vaka kontrollü ve hormonal tetkik eşliğinde incelenmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Merritt B, Burkhart CN, Morrell DS: Use of isotretinoin for acne vulgaris. *Pediatric Ann* 2009;38:6:311-20.
2. Rademaker M: Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Austral J Dermatol* 2010;51:248-55.
3. Brito Mde F, Sant'Anna IP, Galindo JC, Rosendo LH, Santos JB: Evaluation of clinical adverse effects and laboratory alterations in patients with acne vulgaris treated with oral isotretinoin. *An Bras Dermatol* 2010;85:331-6.
4. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, et al: Report of the consensus conference on acne classification. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:495-500.
5. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair in women. *J Clin Endocrinol Meta* 1961;21:1440-7.
6. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R: Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64.
7. Gollnick H. *Systemic Therapy*. Braun's Falco Dermatology. Ed. Burgdorf W, Plewig G, Wolff H, M Landthaler. Italy, 2009;p:1517-8.
8. Kwon HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ: Menstrual irregularity during isotretinoin treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:562-3.
9. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N: İzotretinoin Kullanan 150 Akne Vulgaris Hastasında Yan Etkilerin Değerlendirilmesi. *Türkderm* 2011;45:37-42.
10. Bruno N, Beacham B, Burnett J: Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis* 1984;33:484-9.
11. Edwards L, Alberts DS, Levine N: Clinical toxicity of low-dose isotretinoin. *Cancer Treatment Rep* 1986;663-4.
12. Boudou P, Soliman H, Chivot M et al: Effect of oral isotretinoin treatment on skin androgen receptor levels in male acneic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1158-61.
13. Karadağ AS, Ertugrul DT, Tatal E, Akın KO: İzotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patient. *Acta Derm Venereol* 2011;91:31-4.
14. Schmidt JB: Other antiandrogens. *Dermatology* 1998;196:153-7.