

## تأثیر ایزوترتینوئین خوراکی بر هورمون‌های جنسی و قاعدگی در خانم‌های مبتلا به آکنه‌ی شدید

دکتر نازی سلجوقی<sup>۱</sup>دکتر رقیه جبرئیلی<sup>۱</sup>دکتر ستاره تهرانی<sup>۱</sup>دکتر معصومه یارجانلی<sup>۱</sup>دکتر سپیده تهرانی<sup>۱</sup>دکتر فروغ قائدی<sup>۲</sup>

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی

تهران، تهران، ایران

۲. دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،

ایران

**زمینه و هدف:** آکنه ولگاریس بیماری شایع پوستی است که هم‌اکنون مصرف ایزوترتینوئین خوراکی درمان آن را متحول کرده است. مصرف آن ممکن است بر روی سطح هورمون‌های جنسی و قاعدگی در بیماران مبتلا به آکنه‌ی شدید تأثیر بگذارد. هدف این مطالعه، ارزیابی اثرات ایزوترتینوئین خوراکی بر روی سطح هورمون‌های جنسی و قاعدگی در بیماران زن مبتلا به آکنه شدید می‌باشد.

**روش اجرا:** در این مطالعه‌ی قبل و بعد از درمان (before and after treatment) ۵۰ بیمار مبتلا به آکنه ولگاریس شدید که در سال ۹۵-۱۳۹۴ به درمانگاه پوست بیمارستان امیرالمؤمنین (علیه‌السلام) مراجعه کردند و دارای معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بیش از ۱۸ سال و کمتر از ۵۰ سال، ابتلا به آکنه التهابی کیستیک یا ندولی و شدید و نداشتن بیماری زمینه‌ای مخدوش‌کننده و فاقد معیارهای واردنشدن به مطالعه شامل بارداری، شیردهی و یائسگی بودند مورد بررسی قرار گرفتند. دز داروی مورد تجویز برای بیماران ۰/۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به‌مدت سه ماه بود. قبل از مصرف دارو، سه ماه بعد از درمان با ایزوترتینوئین خوراکی سطح سرمی هورمون‌های (LH) luteinizing hormone، follicle stimulating hormone (FSH)، استرادیول و تستوسترون تام و آزاد اندازه‌گیری و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران ۲۶/۰+۷/۱ سال و ۱۰٪ بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (polycystic ovary syndrome [PCOs]) بودند. سی و سه نفر (۶۶٪) از بیماران در طول مصرف ایزوترتینوئین خوراکی تغییری در عادت ماهیانه نداشتند ولی ۶٪ به اولیگومنوره، ۸٪ به آمنوره، و ۲۰٪ به دیسمنوره مبتلا شدند. میانگین سطح سرمی LH قبل از درمان افزایش معنی‌داری نسبت به قبل از درمان داشت ( $P=0/001$ )، ولی در سطح سرمی هورمون‌های FSH، استرادیول، تستوسترون توتال و آزاد قبل و بعد از درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P>0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف ایزوترتینوئین خوراکی با تأثیر بر عملکرد تخمدان‌ها باعث افزایش سطح هورمون LH و تغییر در قاعدگی می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** آکنه، ایزوترتینوئین خوراکی، هورمون‌های جنسی

دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۹/۲۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۰۹

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۵، دوره‌ی ۷ (۴): ۲۰۵-۲۰۰

نویسنده‌ی مسئول:

دکتر نازی سلجوقی

دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی،

واحد پزشکی تهران، تهران، ایران

پست الکترونیک:

nsaljoughi@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

پوستول‌ها، ندول‌ها و کیست‌ها که ممکن است به ایجاد اسکار و تغییرات رنگدانه‌ای بینجامند. گونه‌های مختلف آکنه عبارتند از آکنه کونگلوباتا، آکنه فولمینانس، آکنه

آکنه یک اختلال التهابی واحدهای پیلوسباسه و در نوجوانان شایع است. ضایعات مشخصه‌ی آکنه عبارتند از کومدون‌های باز و بسته، پاپول‌های التهابی،

شدید که در طول سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ به درمانگاه پوست بیمارستان امیرالمؤمنین (علیه‌السلام) مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. در ابتدا بیماران توسط یک متخصص پوست ارزیابی شده و در صورت ابتلا به آکنه شدید، پس از گرفتن رضایت‌نامه‌ی کتبی و ثبت اطلاعات دموگرافیک وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بیش از ۱۸ سال و کمتر از ۵۰ سال، ابتلا به آکنه التهابی کیستیک یا ندولی و شدید و نداشتن بیماری زمینه‌ای مخدوش‌کننده و فاقد معیارهای واردنشدن به مطالعه شامل بارداری، شیردهی و یائسگی بودند.

به بیماران در مورد دارو و نحوه‌ی انجام کار توضیح کامل داده شد. بیماران قبل از مصرف دارو جهت بررسی سطح سرمی هورمون‌های follicle stimulating hormone (FSH) و تستوسترون تام و آزاد به صورت رایگان به آزمایشگاه بیمارستان ارجاع داده شدند. بعد از سه ماه (طبق نظر فوق تخصص غدد) بیمارانی که تحت درمان با ایزوترتینوئین خوراکی بودند مجدداً از نظر سطح سرمی هورمون‌های مذکور در همان آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار گرفتند. دز تجویز شده ایزوترتینوئین برای بیماران ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز بود.

موارد (indications) تجویز دارو آکنه‌ی شدید مانند ندولوکیستیک، آکنه متوسط به شدیدی که به درمان‌های معمول پاسخ نداده بود و بیمارانی که آکنه برجای‌گذارنده جوشگاه داشتند، بود.

قبل از درمان، آزمون شمارش کامل سلول‌های خون (complete blood count [CBC])، آزمایش حاملگی، اندازه‌گیری سطح چربی‌ها در سرم و اندازه‌گیری سطح سرمی آنزیم‌های کبدی انجام شد.

این مطالعه به تصویب کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی/واحد پزشکی تهران رسید و بیماران به صورت داوطلبانه و پس از اخذ رضایت

مکانیکا، آکنه خراشیده‌شده، آکنه ناشی از دارو (ناشی از استروئیدهای آنابولیک، فنیتوئین، ایزونیاژید، لیتیوم)، آکنه نوزادی و آکنه شغلی. این گونه‌ها، ظاهر بالینی و بافت‌شناختی مشابهی با آکنه ولگاریس دارند ولی براساس زمینه بالینی، شدت و علائم همراه قابل افتراق هستند.<sup>۱</sup>

آکنه‌ی شدید تأثیر زیادی روی اعتمادبه‌نفس و کیفیت زندگی افراد دارد و از نظر روانشناختی با بیماری‌هایی مانند صرع و آسم قابل مقایسه است.<sup>۲</sup>

در حال حاضر مؤثرترین دارویی که برای موارد شدید، برجای‌گذارنده جوشگاه (scar) و انواع مقاوم به درمان آکنه ولگاریس به کار برده می‌شود داروی ایزوترتینوئین خوراکی است. ایزوترتینوئین بر تمام مکانیسم‌های مسبب آکنه اثر می‌گذارد؛ کراتینیزه‌شدن غیرطبیعی فولیکول‌ها را تعدیل می‌کند، تولید سبوم را ۷۰٪ کاهش می‌دهد، کلونیزه‌شدن پروپیونی باکتریوم آکنس را کم می‌کند و ضدالتهاب است. عوارضی مانند خشکی پوست و مخاط، سردرد، دردهای عضلانی و اسکلتی، تغییرات آنزیم‌های کبدی و لیپیدهای سرم برای ایزوترتینوئین خوراکی گزارش شده است.<sup>۳،۴</sup>

از عوارض جانبی مهم دارو تراژوئیسیت، هیپرتری گلیسریدی و پانکراتیت، سمیت کبدی، دیس‌کرازی خون، هیپرستوز، بسته‌شدن پیش از موعد اپی‌فیزها و شب‌کوری است. البته ممکن است ایزوترتینوئین خوراکی روی هورمون‌های جنسی و عادت ماهیانه زنان تأثیرگذار باشد.

هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان تأثیر درمان با ایزوترتینوئین خوراکی در خانم‌ها، وضعیت قاعدگی و سطح هورمون‌های جنسی بود.

## روش اجرا

در این مطالعه‌ی قبل و بعد از درمان (before and after treatment) با روش نمونه‌گیری متوالی تعداد ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به آکنه ولگاریس

آگاهانه وارد مطالعه شدند.

جمع‌آوری داده‌ها به صورت میدانی و ابزار گردآوری معاینه، ثبت نتایج آزمایش و تکمیل پرسش‌نامه و مصاحبه و مشاهده‌ی بیماران بود. توصیف و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نسخه‌ی ۲۲ نرم‌افزار آماری IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA) انجام شد. برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی فراوانی مطلق و نسبی تعیین شد، سطح معنی‌دار  $P$  کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و برای مقایسه از آزمون هایت‌تحلیل واریانس (ANOVA) یک‌طرفه،  $t$  زوجی و ضریب همبستگی Pearson استفاده شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی در بیماران مورد مطالعه برابر ۲۶/۰ سال با انحراف معیار ۷/۱ بود. بیشترین فراوانی سنی بیماران گروه سنی ۲۰ تا ۲۵ سال تشکیل داده و ۳۴ نفر (۶۸٪) بیماران مورد بررسی مجرد و بقیه متأهل بودند. مدت زمان ابتلا در بیماران مورد مطالعه به آکنه‌ی شدید در ۸٪ (۴ مورد) کمتر از سه سال و در ۹۲٪ (۴۶ مورد) بیش از ۳ سال بوده است. نوع آکنه تشخیص داده‌شده براساس امتیاز آکنه (acne score) در ۶۴٪ (۳۲ مورد) شدید و ۳۶٪ (۱۸ مورد) متوسط

مایل به شدید مقاوم به درمان بوده است. سابقه‌ی ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (polycystic ovary syndrome [PCOs]) در ۱۰٪ بیماران وجود داشت.

در بیماران تحت درمان با ایزوترینوئین خوراکی تغییرات در عادت ماهیانه در ۶٪ (۳ نفر) به صورت اولیگومنوره، ۸٪ (۴ نفر) به شکل آمنوره، و در ۲۰٪ (۱۰ نفر) به صورت دیسمنوره مشاهده شد و ۶۶٪ (۳۳ نفر) در عادت ماهیانه‌ی خود تغییراتی نداشتند.

نتایج آزمایشات به عمل آمده در ارتباط با تغییرات سطح سرمی LH، FSH، استرادیول، تستسترون تام و تستسترون آزاد در بیماران قبل و بعد از مصرف ایزوترینوئین خوراکی در جدول ۱ نشان داده شده است. اختلاف آماری معنی‌داری بین سطح سرمی هورمون‌های استرادیول، تستسترون تام و آزاد و FSH قبل و بعد از درمان با ایزوترینوئین خوراکی وجود نداشت ( $P > 0/05$ ) در حالی که در سطح سرمی LH قبل و بعد از درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده شده است ( $P = 0/001$ ).

### بحث

آکنه و لگاریس بیشتر از ۹۰٪ نوجوانان را گرفتار می‌کند و در بعضی از بیماران تا سنین بزرگسالی ادامه

جدول ۱: مقایسه‌ی سطح سرمی LH، FSH، استرادیول، تستوسترون تام و آزاد قبل و بعد از درمان در بیماران تحت درمان با ایزوترینوئین خوراکی

P	فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪		انحراف معیار تفاوت	میانگین تفاوت	
	کران بالا	کران پایین			
۰/۰۰۱	-۰/۲۸۸۲۴	-۱/۰۰۳۳۶	۱/۲۵۸۱۴	-۰/۶۴۵۸۰	اختلاف LH قبل از درمان با LH سه ماه پس از درمان
۰/۱۳۱	-۰/۶۳۵۹۵	-۰/۰۸۴۷۵	۱/۲۶۷۹۷	۰/۲۷۵۶۰	اختلاف FSH قبل از درمان با FSH سه ماه پس از درمان
۰/۲۲۹	۲/۷۴۴۸۲	-۷/۱۰۴۸۲	۱۵/۵۶۹۵	-۲/۶۸۰۰۰	اختلاف استرادیول قبل از درمان با استرادیول سه ماه پس از درمان
۰/۸۳	۰/۰۰۸۲۷	-۰/۱۲۹۰۷	۰/۲۴۱۶۴	-۰/۰۶۰۴۰	اختلاف تستسترون تام قبل از درمان با تستسترون تام سه ماه پس از درمان

مشاهده شد ( $P < 0.001$ ) که بر اثر منفی قابل توجه ایزوترتینوئین خوراکی بر ذخیره تخمدان دلالت داشت.<sup>۱۱</sup> در مطالعه‌ی ما نیز تغییرات هورمونی و همین‌طور تغییرات در عادت ماهیانه‌ی بیماران بعد از مصرف ایزوترتینوئین خوراکی دیده شده است.

در تحقیق Aktürk و همکاران که با هدف بررسی اثر ایزوترتینوئین روی ذخیره‌ی تخمدانی در ۲۲ نفر از زنان مبتلا به آکنه انجام دادند، میانگین سطح سرمی هورمون ضدمولر تخمدانی قبل از درمان ۵/۷۷ نانوگرم/ میلی‌لیتر در گروه مورد و ۳/۷۹ نانوگرم/ میلی‌لیتر در گروه شاهد بود. پس از درمان متوسط سطح هورمون مذکور ۴/۶۹ نانوگرم/ میلی‌لیتر در گروه مورد مطالعه بود که نسبت به قبل از درمان کاهش معنی‌داری داشت و دال بر این بود که ایزوترتینوئین خوراکی روی عملکرد تخمدان اثر مضر دارد.<sup>۱۲</sup>

Karadag و همکاران، اثر دوزهای مختلف ایزوترتینوئین روی هورمون‌های جنسی در بیماران با آکنه‌ی شدید مقایسه کردند و نشان دادند که مصرف این دارو با دوزهای کم نیز می‌تواند همان اثر دز بالا را روی هورمون‌های جنسی و تخمدان‌ها بگذارد.<sup>۱۳</sup>

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف ایزوترتینوئین خوراکی با تأثیر بر عملکرد تخمدان باعث افزایش سطح هورمون LH و تغییر در قاعدگی می‌شود. پیشنهاد می‌گردد در بیماران تحت درمان با ایزوترتینوئین خوراکی آزمایشات مربوط به هورمون‌های جنسی و تغییرات ایجادشده در عادت ماهیانه بیماران مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

از سرکار خانم مهناز واعظی به‌خاطر زحمات‌شان تشکر می‌شود.

### References

1. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity risk factors of acne in high school pupils: a community based study. J Invest Dermatol 2009;129:2136-41.

می‌یابد که می‌تواند عوارض اجتماعی و روانی قابل توجهی داشته باشد. سبب‌شناسی چندگانه این بیماری درمان آن را مشکل می‌سازد و می‌تواند تا سنین بزرگسالی ادامه یابد یا به‌صورت اولیه در سنین بزرگسالی بروز کند. هدف از درمان آکنه ولگاریس، کاهش شدت و عود ضایعات پوستی و نیز بهبود ظاهر می‌باشد. درمان‌های مختلف آکنه مراحل متفاوتی را در پاتوژنز آکنه (از آندروژن‌های تداخل‌کننده و کاهش تولید سبوم گرفته تا پیشگیری از انسداد فولیکولی‌ها) هدف قرار داده، تکثیر پروپیونی باکتریوم آکنس و التهاب را کاهش می‌دهند.<sup>۷-۱۰</sup>

ایزوترتینوئین خوراکی می‌تواند در تمام مراحل به‌وجودآمدن آکنه نقش مهمی داشته باشد ولی در بعضی از مطالعات تغییرات هورمونی و قاعدگی با مصرف آن گزارش شده است.

در مطالعه‌ی ما اختلاف آماری معنی‌داری بین سطح سرمی هورمون‌های استرادیول، تستسترون تام و آزاد و FSH قبل و بعد از درمان با ایزوترتینوئین خوراکی وجود نداشت ولی در سطح سرمی LH قبل و بعد از درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $P = 0.001$ ).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف ایزوترتینوئین خوراکی با تأثیر بر عملکرد تخمدان باعث افزایش سطح هورمون LH و تغییر در قاعدگی می‌شود. در مطالعه‌ی Aksoy و همکاران که با هدف بررسی تأثیر ایزوترتینوئین خوراکی بر ذخیره‌ی تخمدانی و پارامترهای هورمونی (هورمون ضدمولر [anti-Müllerian hormone [AMH]، تعداد فولیکول قدامی (آنترال) تخمدان و حجم تخمدان روی ۸۲ خانم مبتلا به آکنه در سنین باروری انجام شد، تغییرات آماری معنی‌داری روی هورمون ضدمولر تخمدان و حجم تخمدان در مقایسه با گروه شاهد

2. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001;34:29-40.
3. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004;8(suppl4):S3-S5.
4. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:1016-22.
5. Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011;183:E430-5.
6. Oztürk S, Oztürk 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;34:21-4.
7. Prudy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid* 2011;1414.
8. Ramana-thans, Herbert AA. Management of acne vulgaris. *J Pediatric Health Care* 2011;25:332-7.
9. Alcalay J, Landau M, Zueker A. Analysis of laboratory data in acne patients treatment with isotretinoin is there really a need to perform routine laboratory test? *J Derm Treat* 2001;12:9-12.
10. William HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012;379:361-72.
11. Aksoy H, Cinar L, Acmaz G, et al. The Effect of isotretinoin on ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with acne. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:78-82.
12. Aktürk AS, Abal R, Yüksel MA. The effects of isotretinoin on the ovarian reserve of females with acne. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:30-3.
13. Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, et al. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* 2015;230:345-59.

## The effects of oral isotretinoin on sex hormones and menstrual cycle in women with severe acne

Nazi Saljoughi, MD<sup>1</sup>  
Roghieh Jebraili, MD<sup>1</sup>  
Setareh Tehrani, MD<sup>1</sup>  
Masoumeh Yarjanli, MD<sup>1</sup>  
Sepideh Tehrani, MD<sup>1</sup>  
Forugh Ghaedi, MD<sup>2</sup>

1. Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran
2. Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:**  
Nazi Saljoughi, MD

School of Medicine, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran  
Email: nsaljoughi@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare

**Background and Aim:** Acne vulgaris is a common skin disease and oral isotretinoin is the only treatment that is dramatically effective on its severe type. The aim of this study was to evaluate the effects of oral Isotretinoin on the level of sex hormones and menstrual cycle in female patients with severe acne.

**Methods:** In this before and after treatment study, 50 patients with severe acne vulgaris whom were referred to the dermatology clinic of Amir-Almomenin Hospital in Tehran in 2015 and 2016, were recruited. The inclusion criteria were female gender, age between 18 to 50 years, and having severe acne. Exclusion criteria were: pregnancy, lactating, and suffering from other diseases which could confound the study results. The prescribed dose of the oral isotretinoin was 0.5 mg/kg/day for three months. Before initiation of treatment and after three months of treatment serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol, and total and free testosterone were measured and compared.

**Results:** The mean  $\pm$  standard deviation (SD) age of the patients was  $26.0 \pm 7.1$  years, and 10% of them had polycystic ovary syndrome (PCOs). After taking isotretinoin, 33 (66%) of patients had no change in their menstrual periods, while 3 (6%) had oligomenorrhea, 4 (8%) had amenorrhea, and 10 (20%) had dysmenorrhea. After treatment, mean serum LH levels significantly increased ( $P=0.001$ ), but FSH, estradiol, and total and free testosterone serum levels did not change statistically ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** This study showed that oral isotretinoin can increase the level of serum LH and cause changes in menstrual cycles.

**Keywords:** acne, oral isotretinoin, sex hormones

Received: Nov 05, 2016 Accepted: Dec 29, 2016

Dermatology and Cosmetic 2016; 7 (4): 200-205