

تأثیر ایزوتریتوین بر عملکرد تیروئید و خودایمنی: مروری بر مطالعات بالینی

فاطمه یزدانی حمید*

واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی،
تهران، ایران

نویسنده مسئول:

فاطمه یزدانی حمید

تهران، خیابان شریعتی، خیابان یخچال،
دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
پست الکترونیک:

f.yhamidi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

این مقاله تأثیر ایزوتریتوین بر عملکرد تیروئید را بر اساس مطالعات بالینی مختلف بررسی می‌کند. ایزوتریتوین، داروی رایج برای درمان آکنه شدید، به تغییرات قابل توجهی در سطح هورمون‌های تیروئید، از جمله افزایش سطح TSH و کاهش FT3 و FT4 مرتبط شده است. چندین مطالعه نشان داده‌اند که استفاده طولانی‌مدت از ایزوتریتوین می‌تواند منجر به اختلالات تیروئید شود و ممکن است بر حجم تیروئید، سطح هورمون‌ها و سیستم ایمنی تأثیر بگذارد. شرایط خودایمنی تیروئید، به‌ویژه کم‌کاری تیروئید خودایمنی، نیز در بیمارانی که ایزوتریتوین دریافت کرده‌اند مشاهده شده است. این یافته‌ها نیاز به نظارت منظم بر عملکرد تیروئید در طول درمان با ایزوتریتوین را، به‌ویژه در بیمارانی که زمینه‌سازی برای اختلالات خودایمنی دارند، نشان می‌دهند. علاوه بر این، مقاله بر اهمیت همکاری بین متخصصان غدد و متخصصان پوست برای اطمینان از مراقبت بهینه از بیماران تأکید می‌کند. مطالعات بیشتری برای روشن کردن مکانیزم‌های پشت این تغییرات و اهمیت بالینی آن‌ها مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها: ایزوتریتوین، عملکرد تیروئید، کم‌کاری تیروئید، بیماری‌های خودایمنی تیروئید

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۳/۰۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۵/۱۸

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۲): ۱۱۳-۱۰۵

مقدمه

است. با این حال، این دارو با عوارض جانبی قابل توجهی همراه است که شناخته‌شده‌ترین آن پتانسیل تراوتوزنیک آن است.^۵ با وجود این، استفاده از آن در زنان در سنین باروری همچنان بالا است.^۱ علاوه‌براین، برخی عوارض جانبی در کبد و پانکراس نیز گزارش شده است.^۶ بنابراین، تجویز خوراکی این دارو به دلیل عوارض جانبی آن مورد توجه قرار گرفته و نگرانی‌هایی در مورد نسبت ریسک به فایده این دارو مطرح شده است.

شواهد روزافزونی وجود دارد که ایزوتریتوین اثراتی بر محور هیپوفیز - تیروئید دارد. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده مزمن از این دارو باعث افزایش سطح هورمون محرک تیروئید (TSH) و کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی می‌شود.^{۷،۸} نیاز به آزمایش‌های عملکرد تیروئید به‌صورت روتین در هنگام مصرف مزمن این دارو در حال ظهور است تا شناسایی زودهنگام عوارض جانبی ممکن شود. با این حال، هنوز

ایزوتریتوین دارویی است که به‌طور گسترده در درمان بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. این دارو اغلب برای درمان بیماری‌های پوستی شایع مانند آکنه ولگاریس تجویز می‌شود و شیوع استفاده از آن بسته به بیماری زمینه‌ای در مناطق مختلف متفاوت است. تقریباً ۲٪ از هر ۱۰۰۰ زن در آلمان از ایزوتریتوین استفاده می‌کنند، در حالی که شیوع آن در عربستان سعودی به ۵۸٪ می‌رسد.^۹ استفاده از ایزوتریتوین برای درمان آکنه شدید تأیید شده است؛ اما همچنین برای درمان آکنه روزاسه یا برای درمان زخم‌ها نیز استفاده می‌شود.^۳ با وجود اینکه این دارو به‌عنوان یک «داروی تجویزی» شناخته می‌شود، آگاهی روزافزون از اثرات این دارو منجر به استفاده گسترده آن به‌صورت داروهای بدون نسخه (OTC) شده است، درحالی که بسیاری از افراد از عوارض جانبی آن بی‌خبرند.^۴ ایزوتریتوین یک داروی ضدآکنه غیر استروئیدی

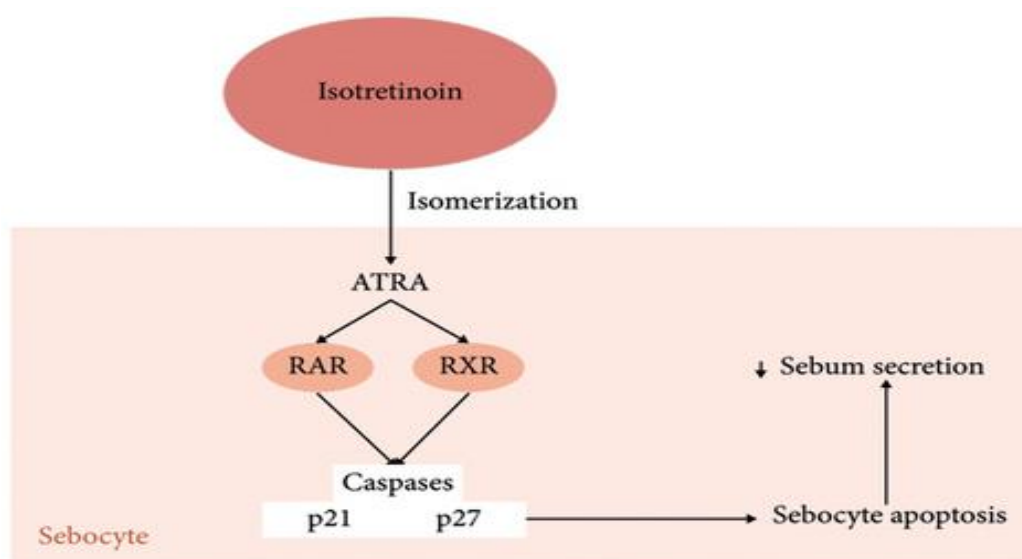
بدتر می‌کنند.^{۱۲} به دلیل پیچیدگی تعاملات در مراحل مختلف، سنتز، ترشح و اثر این هورمون‌ها تحت تأثیر محیط داخلی و خارجی در هر مرحله قرار دارد.

ایزوتریتینوئین، یک رتینوئید سیستمیک، هنگام ورود به هر سلول به اسید رتینوئیک تمام‌ترانس ایزومریز می‌شود (شکل ۱). در اینجا، این ماده بر روی گیرنده‌های اسید رتینوئیک عمل کرده و ژن‌های متعاقب را تحریک می‌کند که منجر به تشکیل پروتئین‌هایی می‌شود که نهایتاً منجر به فعال‌سازی کاسپازها و پروتئین‌های p21 و p27 می‌شوند که معمولاً در توقف چرخه سلولی و آپوپتوزیس دخیل هستند.^{۱۳،۱۴} (شکل ۱). مطالعات نشان داده‌اند که آپوپتوزیس مدیته شده توسط p53 در سبوسیت‌ها باعث کاهش تولید سبوم پایه می‌شود.^{۱۵} (شکل ۱). دیگر اثرات محیطی شامل تأثیر آن بر مسیر تستوسترون است که باعث کاهش تشکیل گیرنده‌های آندروژن می‌شود، که نشان داده شده است که ترشح سبوم را تسهیل می‌کنند (شکل ۱). بنابراین، عمل ایزوتریتینوئین هدفمند به سرکوب محرک‌های داخلی برای تولید و ترشح سبوم است.

ایزوتریتینوئین زمانی که وارد سبوسیت‌ها می‌شود،

در مورد اثرات سیستمیک ایزوتریتینوئین و مکانیسم عمل آن بر محور تیروئید شفافیت کافی وجود ندارد.

این مرور بر آن است تا یافته‌های کنونی در رابطه با تأثیرات استفاده از ایزوتریتینوئین بر عملکرد تیروئید را خلاصه و ارزیابی کند که آیا باید آزمایش‌های عملکرد تیروئید به‌طور روتین هنگام تجویز این دارو در نظر گرفته شوند یا خیر. علاوه بر این، عوارض جانبی مرتبط با تیروئید ایزوتریتینوئین را برجسته می‌کند تا به پزشکان در ارزیابی خطر اختلالات تیروئید در بیمارانی که ایزوتریتینوئین تجویز می‌شوند، کمک کند. هورمون‌های تیروئید یکی از اجزای کلیدی سیستم غدد درون‌ریز حساس بدن هستند که به‌طور عمده در تنظیم متابولیسم پایه و عملکرد سلولی در ارگان‌های مختلف نقش دارند. تری‌یودوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ از جمله تکامل عصبی جنین در رحم، نقش اساسی در دوران بلوغ و در نهایت حفظ متابولیسم سلولی، عملکردهای متنوع T3 و T4 در هر مرحله از رشد و تکامل مشهود است.^{۹-۱۱} اختلالات تیروئید، به‌تبع آن، منجر به مشکلات گسترده‌ای می‌شوند که اغلب وضعیت فیزیولوژیکی و روانی فرد را



شکل ۱: مکانیسم عمل ایزوتریتینوئین.

قابل توجهی کاهش یافت.^{۱۶} یکی از مکانیسم‌های مطرح‌شده برای این تعامل، تأثیر مستقیم آن بر هورمون‌های هیپوفیز است. همچنین ممکن است کاهش سطح هورمون‌های هیپوفیز رخ دهد که منجر به اثرات نه‌تنها بر T3/T4، بلکه بر سایر هورمون‌های پایین‌دست مانند هورمون LH، پرولاکتین و کورتیزول می‌شود.^{۱۷} (شکل ۲). مکانیسم دیگری که پیشنهاد شده، اثر متابولیت ایزوتریتینوئین، بکساروتن، بر متابولیسم محیطی هورمون‌های تیروئید است.^{۱۸} با این حال، برخی از مطالعات دیگر نشان می‌دهند که بکساروتن باعث سرکوب سطح TSH می‌شود بنابراین، مکانیسم عمل آن هنوز قابل بحث است.^{۱۹،۲۰}

ایزوتریتینوئین می‌تواند سلول‌های التهابی را فعال کند که منجر به پاسخ‌های خودایمنی مانند هیپوتیروئیدیسم خودایمنی می‌شود. همچنین، این دارو می‌تواند باعث آپوپتوزیس سلول‌های تیروئید شده و بازخورد منفی ایجاد کند که منجر به افزایش سطح TSH می‌شود. یک مسیر ممکن دیگر، مهار هورمون‌های هیپوفیز است که بر سطح هورمون‌ها تأثیر می‌گذارد.

به اسید رتینوئیک تمام‌ترانس (ATRA) ایزومریز می‌شود. این فرآیند منجر به تولید پروتئین‌های مختلفی مانند کاسپازها و پروتئین‌های p21 و p27 می‌شود که در نهایت باعث آپوپتوزیس سبوسیت‌ها و کاهش ترشح سبوم می‌شود.

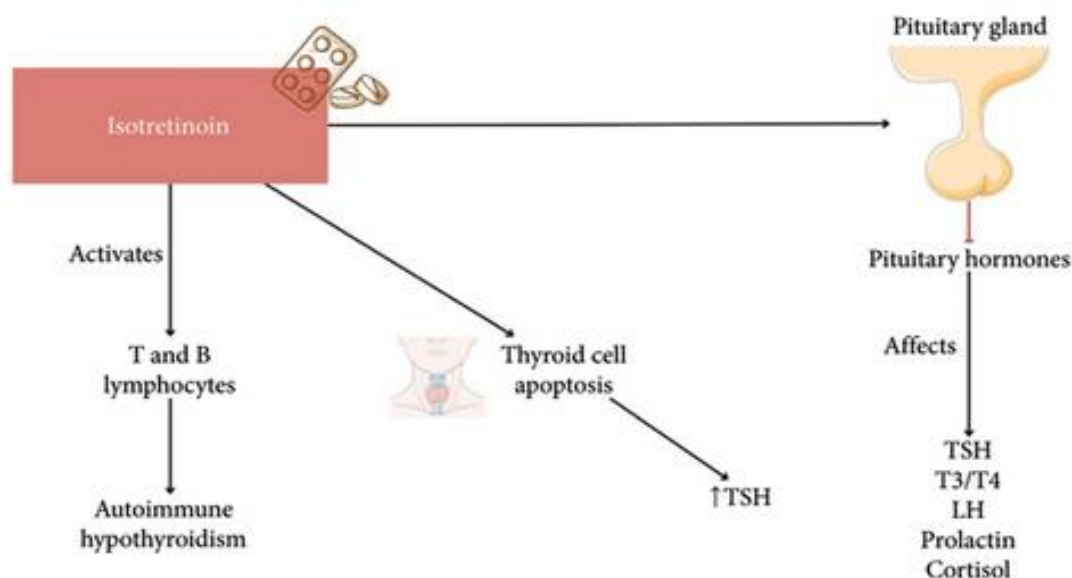
ATRA: اسید رتینوئیک تمام‌ترانس

RAR: گیرنده اسید رتینوئیک

RXR: گیرنده رتینوئیدX

ایزوتریتینوئین به دلیل ایجاد چندین عارضه جانبی شناخته شده است که یکی از شناخته‌شده‌ترین آن پتانسیل بالای آن به‌عنوان یک تراژوژن است. این موضوع عمدتاً به دلیل برخی آپوپتوزیس‌های «محیطی» خارج از سلول‌های سباسبه مانند سلول‌های کرید عصبی است.^{۱۳} به‌طور کلی، ایزوتریتینوئین به‌عنوان یک داروی ایمن شناخته می‌شود مگر در کسانی که قصد بارداری دارند. با این حال، شواهد اخیر نشان می‌دهند که ایزوتریتینوئین نقش مهمی در تأثیر معکوس بر محور هیپوفیز - تیروئید دارد (شکل ۲).

یک مطالعه نشان داد که پس از ۴ ماه درمان، سطح TSH افزایش یافت، درحالی که سطح FT3، تیروکسین آزاد FT4 و حجم تیروئید به‌طور



شکل ۲: انیسم عمل ایزوتریتینوئین بر سطح هورمون‌های تیروئید.

LH: هورمون لوتئینیزه کننده

T3: تری یودوتیرونین

T4: تیروکسین

TSH: هورمون محرک تیروئید

یافته‌ها

در یک مطالعه آینده‌نگر که به بررسی تأثیر ایزوتریتینوئین بر عملکرد تیروئید پرداخته است، ۶۶ بیمار (۱۴ مرد و ۵۲ زن) ایزوتریتینوئین را دو بار در روز همراه با غذا به مدت ۴ ماه دریافت کردند، درحالی که ۳۸ بیمار شامل ۸ مرد و ۳۰ زن هیچ درمانی دریافت نکردند. نمونه‌های خون ناشتا قبل و پس از درمان ۴ ماهه گرفته شد. سطوح FT4، FT3، TSH، آنتی‌بادی‌های آنتی تیروگلوبولین و آنتی‌بادی‌های آنتی تیروئید پراکسیداز (TPO-Abs) اندازه‌گیری شدند. سطح TSH در گروه ایزوتریتینوئین بین مقادیر اولیه و نهایی به‌طور قابل توجهی افزایش یافت، درحالی که هیچ تفاوت آماری در گروه کنترل مشاهده نشد. علاوه بر این، با توجه به FT4، FT3 و TPO-Abs، حجم تیروئید به‌طور قابل توجهی کاهش یافت، درحالی که هیچ تفاوت آماری در گروه کنترل مشاهده نشد.^{۱۶}

مطالعه دیگری با هدف بررسی تغییرات در TFTs سرم بیماران مبتلا به آکنه و لگاریس که تحت درمان با ایزوتریتینوئین سیستمیک بودند، انجام شد. ۵۱ بیمار (۲۲ مرد و ۲۹ زن) با میانگین سنی ۲۰ سال ایزوتریتینوئین به مقدار ۰/۵-۱ میلی گرم/کیلوگرم در روز دریافت کردند تا زمانی که به دوز ۱۲۰ میلی گرم/کیلوگرم ایزوتریتینوئین سیستمیک رسیدند. به مدت ۶ ماه، معاینه‌های پوستی هر ماه یکبار انجام شد و سطوح FT4، FT3 و TSH در ابتدا، ماه سوم و ماه ششم درمان اندازه‌گیری شدند. سطوح متوسط سرم TSH پس از درمان با ایزوتریتینوئین افزایش معنی‌داری نشان داد. سطوح متوسط سرم FT4 و FT3 در ماه‌های سوم و ششم کاهش قابل توجهی نشان دادند. هیچ افزایش وزنی، بی‌نظمی قاعدگی، ریزش مو

یا تغییرات خلقی گزارش نشد.^{۲۱}

براساس یک مطالعه دیگر، ۴۷ بیمار (۳۳ مرد و ۱۴ زن) با میانگین سنی ۲۱ سال تحت درمان با ایزوتریتینوئین خوراکی ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم برای درمان آکنه شدید قرار گرفتند. بیماران به مدت ۱۳ ماه از آکنه شدید رنج می‌بردند. سطوح FT4، TSH و FT3 در ابتدا، ماه سوم و ماه ششم پس از درمان اندازه‌گیری شدند. کاهش قابل توجهی در FT4 و FT3 پس از ۳ و ۶ ماه نسبت به پایه مشاهده شد. این کاهش به‌طور قابل توجهی پس از ماه ششم نسبت به ماه سوم بیشتر بود. آزمایش ANOVA یک‌طرفه و آزمایش مقایسه چندگانه سیداک (آزمایش ANOVA میانگین‌های سه گروه یا بیشتر را برای بررسی تفاوت‌های معنی‌دار مقایسه می‌کند؛ آزمایش سیداک پس از ANOVA انجام می‌شود تا شناسایی کند کدام گروه‌ها تفاوت دارند و در عین حال خطاها را کاهش می‌دهد) انجام شد که نشان داد جنسیت با سطوح FT4 و FT3 در طول درمان با ایزوتریتینوئین ارتباطی ندارد. این موضوع با آزمایش ANOVA دوطرفه بیشتر تأیید شد که نشان داد مدت زمان درمان با ایزوتریتینوئین نقش قابل توجهی در کاهش سطوح FT3 و FT4 دارد؛ اما جنسیت تأثیری ندارد. علاوه بر این، تأثیر ایزوتریتینوئین بر بیماران که آن را قبلاً دریافت کرده بودند؛ اما نتوانسته بودند دوره درمان را تکمیل کنند یا به صورت متناوب از ایزوتریتینوئین استفاده کرده بودند، با بیماران که برای اولین بار ایزوتریتینوئین را مصرف کرده بودند مقایسه شد.

این مقایسه‌ها با استفاده از ANOVA یک‌طرفه و آزمایش مقایسه چندگانه سیداک انجام شد. هر دو نشان دادند که در FT4 و FT3 پس از ۳ و ۶ ماه نسبت به پایه کاهش قابل توجهی وجود دارد. برای تأیید بیشتر، آزمایش ANOVA دوطرفه انجام شد که نشان داد کاهش قابل توجه در FT4 تحت تأثیر مدت زمان درمان و درمان قبلی است. در مقایسه، FT3 فقط تحت تأثیر مدت زمان درمان قرار گرفت. علاوه بر این،

ارتباطی با هیپوتیروئیدی ایجاد می‌کنند^{۲۴} (شکل ۱). استفاده از ایزوتریتوئین با کاهش سطح‌های FT3 و FT4 همراه بوده است، در حالی که سطح TSH افزایش می‌یابد^{۱۶ و ۲۱} (شکل ۲). یافته‌های مشابهی پس از ۳-۶ ماه استفاده از ایزوتریتوئین مشاهده شد. در عوض، یک مطالعه کاهش همزمان در سطوح FT3 و TSH با استفاده از ایزوتریتوئین را گزارش کرده است^{۲۵} (شکل ۲). جالب است که یک مطالعه دیگر نشان داد که زنان نسبت به مردان افزایش معنادارتری در سطح TSH دارند^۸. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که زنان بزرگسال مبتلا به آکنه خطر نسبی بالاتری برای افزایش سطح آنتی‌بادی‌های آنتی‌تیروگلوبولین دارند، که به خودایمنی تیروئید اشاره دارد^{۲۶} (شکل ۲).

بیلدیریم و همکاران همچنین به تأثیر قابل توجه مدت زمان درمان، به‌جای دوز دارو، اشاره کردند و پیشنهاد کردند که استفاده طولانی‌مدت از ایزوتریتوئین ممکن است عاملی بحرانی در اختلالات تیروئید باشد. این مشاهده توسط تحقیق دیگری نیز تأیید شد که نشان داد بیماران با سابقه درمان مقطعی با ایزوتریتوئین سطح‌های FT4 به‌طور قابل‌توجهی کمتری نسبت به کسانی که برای اولین بار ایزوتریتوئین دریافت کرده‌اند داشتند که اثرات تجمعی درمان‌های مکرر را برجسته می‌کند^{۲۱}.

یکی از توضیحات ممکن برای افزایش سطح TSH در طول درمان با ایزوتریتوئین کاهش حجم تیروئید است^۸ (شکل ۲). ایزوتریتوئین ممکن است آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده) را در سلول‌های تیروئید القا کند که منجر به کاهش بافت تیروئید و در نتیجه افزایش سطح TSH به‌عنوان یک واکنش فیدبک می‌شود (شکل ۲). این نظریه توسط مطالعاتی که تغییرات قابل توجهی در سطح هورمون‌های تیروئید گزارش کرده‌اند که احتمالاً منعکس‌کننده چنین تغییرات سلولی است، پشتیبانی می‌شود. با این حال، یک مطالعه کاهش سطح‌های T3 و T4 را بدون تغییر

افزایش قابل توجهی در سطح TSH در طول درمان با ایزوتریتوئین مشاهده شد. از طریق آزمایش‌های ANOVA تکراری و آزمایش مقایسه چندگانه سیداک، مشخص شد که در زنان نسبت به مردان افزایش معنی‌داری در TSH مشاهده می‌شود، بدون اینکه تفاوت قابل توجهی در جنسیت دیده شود. تأیید بیشتر نشان داد که سطح TSH تحت تأثیر مدت زمان درمان و جنسیت قرار دارد؛ اما تحت‌تأثیر درمان قبلی ایزوتریتوئین نیست^۸.

یک زن ۲۵ ساله با شکایت از افزایش وزن ۳ کیلوگرم، خلق پایین و منوراژی (قاعدگی سنگین) به مدت ۳-۴ ماه، به بیمارستان دانشگاه آغاخان در پاکستان مراجعه کرد. تاریخچه دارویی نشان داد که او به مدت ۶ ماه، ۲۰ میلی‌گرم ایزوتریتوئین برای درمان آکنه خود استفاده کرده بود. با این حال، در زمان مراجعه، او ۶ هفته بود که مصرف ایزوتریتوئین را متوقف کرده بود. دو هفته پس از قطع ایزوتریتوئین، آزمایش TSH او نشان داد که سطح سرم TSH او ۷۸/۹۷ میلی‌آی‌یو/میلی‌لیتر (دامنه نرمال ۰/۴-۴/۲) است. این آزمایش پس از ۶ هفته قطع ایزوتریتوئین دوباره تکرار شد که در آن سطح TSH او ۱۵/۰۳ میلی‌آی‌یو/میلی‌لیتر بود. در طول ویزیت پیگیری او، حدود ۱۲ هفته پس از قطع دارو، سطح TSH او به ۳/۳۳ میلی‌آی‌یو/میلی‌لیتر رسید که یعنی به حالت نرمال برگشته است^{۲۲}.

بحث

هیپوتیروئیدی ناشی از ایزوتریتوئین برای اولین بار در سال ۲۰۱۲ در یک گزارش موردی از یک مرد ۱۹ ساله که برای آکنه شدید تحت درمان با ایزوتریتوئین قرار گرفته بود، مستند شد^{۲۳}. رتینوئیدها عمدتاً از طریق دو گیرنده هورمونی کلیدی هسته‌ای عمل می‌کنند؛ گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RARها) و گیرنده‌های رتینوئید (RXRها) که همچنین فعالیت هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی را تعدیل و

رتینوئیدها، مانند بکسراتن، یک داروی ضدسرطانی که نشان داده شده است می‌تواند منجر به کم‌کاری تیروئید مرکزی شود و ممکن است منجر به نتایج گمراه‌کننده در آزمایشات عملکرد تیروئید گردد، در نظر گرفته شود^{۲۹}. این موضوع نشان می‌دهد که ایزوتریتوئین ممکن است اثرات مشابهی بر تیروئید داشته باشد و ضرورت پایش دقیق در افراد مستعد را تقویت می‌کند.

نیاز فوری به نظارت بر علائم مرتبط با تیروئید هنگام استفاده از ایزوتریتوئین برای درمان آکنه وجود دارد بنابراین، تقویت همکاری بین متخصصان غدد و متخصصان پوست برای اطمینان از مراقبت جامع از بیماران ضروری است. مطالعات بزرگتر و آزمایشات بالینی برای روشن کردن ارتباط بالقوه بین ایزوتریتوئین و اختلالات تیروئید و درک مکانیسم‌های زیربنایی مورد نیاز است. چنین تحقیقاتی می‌تواند دیدگاه‌های روشن‌تری ارائه دهد و پروتکل‌های غربالگری و درمان را بهبود بخشد.

قابل توجه در TSH گزارش کرد که ممکن است یک مکانیزم مرکزی مرتبط با غده هیپوفیز را نشان دهد، که با این فرضیه تناقض دارد^{۲۷}. علاوه‌براین، اثرات ایزوتریتوئین بر سیستم ایمنی نیز نگرانی‌هایی به همراه دارد. دارو می‌تواند سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و B را فعال کند و به‌طور بالقوه پاسخ‌های خودایمنی را تحریک کند، ازجمله کم‌کاری تیروئید خودایمنی (شکل ۲). این مسئله نگرانی‌هایی را درباره پتانسیل ایزوتریتوئین برای القای خودایمنی تیروئید، به‌ویژه در بیمارانی که زمینه‌سازی برای اختلالات خودایمنی دارند، ایجاد می‌کند^{۲۸} (شکل ۲). با توجه به این یافته‌ها، پزشکان باید هنگام تجویز ایزوتریتوئین، به‌ویژه برای استفاده طولانی‌مدت، دقت و هوشیاری خود را حفظ کنند. پایش منظم عملکرد تیروئید، ازجمله سطح‌های TSH و FT4، برای بیماران با خطر بالا که تحت درمان با ایزوتریتوئین قرار دارند توصیه می‌شود و توجه ویژه‌ای باید به کسانی که سابقه بیماری‌های خودایمنی دارند، معطوف شود. همچنین مهم است که داروهای دیگر با ساختار مشابه

References

1. Sa A, Y A, Am A, et al. Prevalence and associated risk factors of acne relapse among saudi acne vulgaris patients using isotretinoin. *Saudi Pharm J* 2020;28:374-79.
2. Reinold J, Kollhorst B, Wentzell N, et al. Use of isotretinoin among girls and women of childbearing age and occurrence of isotretinoin-exposed pregnancies in germany: A population-based study. *PLoS Med* 2024;21:e1004339.
3. Barbieri JS. Isotretinoin for treatment of acne. *JAMA Dermatol* 2023;159:1403.
4. Al-Hawamdeh MI, Al-Ameri M, Lutfi S, et al. Knowledge, attitude, and risk perception in oral isotretinoin use: A cross-sectional study from jordan. *Dermatol Res Pract* 2024;2024:7714527.
5. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *Can Med Assoc J* 2013;185:411-3.
6. Dhatarwal N, Khunger N, Lal A. Isotretinoin induced pancreatitis: A rare idiosyncratic reaction. *Indian J Dermatol* 2022;67:781-83.
7. Çizmecioglu A. Oral isotretinoin intake and thyroiditis: Exploring the association of a rare side effect. *Chron Precis Med Res* 2023;4:185-87.
8. Salem Hareedy M, Mahmoud WA, Tawfik KM. Patterns of thyroid dysfunctions in adolescent patients suffering from severe acne during isotretinoin treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2021;48:1317-26.

9. Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 2011;209:1-8.
10. Fleury Y, Van Melle G, Woringer V, et al. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:750-4.
11. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014;94:355-82.
12. Lekurwale V, Acharya S, Shukla S, et al. Neuropsychiatric manifestations of thyroid diseases. *Cureus* 2023;15:e33987.
13. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, et al. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human seb-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006;126:2178-89.
14. Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venereol* 2017; 173: 81-97.
15. Agamia NF, El Mulla KF, Alsayed NM, et al. Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2023;315:1355-65.
16. Uyar B, Solak A, Saklamaz A, et al. Effects of isotretinoin on the thyroid gland and thyroid function tests in acne patients: A preliminary study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:587-8.
17. Karadag AS, Ertugrul DT, Tural E, et al. Isotretinoin influences pituitary hormone levels in acne patients. *Acta Derm Venereol* 2011;91:31-4.
18. Smit JW, Stokkel MP, Pereira AM, et al. Bexarotene-induced hypothyroidism: Bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2496-9.
19. Sherman SI. Etiology, diagnosis, and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous t-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;3:249-52.
20. Pattan V, Schaab K, Sundaresh V. Bexarotene: A rare cause of misleading thyroid function tests. *Cureus* 2020;12:e11591.
21. Yıldırım N, Doğan S, Atakan N. Evaluation of thyroid function tests of acne vulgaris patients treated with systemic isotretinoin. *J Dermatolog Treat* 2017;28:141-44.
22. Masood MQ, Hakeem H. Isotretinoin associated reversible hypothyroidism. *Thyroid* 2011;21:1039-40.
23. Gursoy H, Cakmak I, Yildirim N, et al. Presumed isotretinoin-induced, concomitant autoimmune thyroid disease and ocular myasthenia gravis: A case report. *Case Rep Dermatol* 2012;4:256-60.
24. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;240:889-95.
25. Karadag AS, Takci Z, Ertugrul DT, et al. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology* 2015;230:354-9.
26. Mammen JSR, Cappola AR. Autoimmune thyroid disease in women. *J Am Med Associ* 2021;325:2392-93.
27. Marsden JR, Trinick TR, Laker MF, et al. Effects of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function. *Clin Chim Acta* 1984;143:243-51.

28. Guerouaz N, Saint Jean M, Peuvrel L, et al. Autoimmune thyroiditis and isotretinoin: Real association or coincidence? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:125-6.
29. Makita N, Manaka K, Sato J, et al. Bexarotene-induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 2019;91:195-200.

The impact of isotretinoin on thyroid function and autoimmunity: a review of clinical studies

Fatemeh Yazdani Hamid,
PharmD*

Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic
Azad University, Tehran, Iran

Received: May 24, 2025

Accepted: Aug 09, 2025

Pages: 105-113

This article reviews the impact of isotretinoin on thyroid function, based on various clinical studies. Isotretinoin, a commonly prescribed treatment for severe acne, has been linked to significant changes in thyroid hormone levels, including elevated TSH and decreased FT3 and FT4. Several studies suggest that long-term isotretinoin use can induce thyroid dysfunction, with potential effects on thyroid volume, hormone levels, and the immune system. Autoimmune thyroid conditions, particularly autoimmune hypothyroidism, have also been observed in patients receiving isotretinoin. These findings highlight the need for regular thyroid monitoring during isotretinoin therapy, especially for patients with autoimmune predispositions. Additionally, the article emphasizes the importance of collaboration between endocrinologists and dermatologists to ensure optimal patient care. Further studies are needed to elucidate the mechanisms behind these changes and their clinical significance.

Keywords: isotretinoin, thyroid function, hypothyroidism, autoimmune thyroid disease

Corresponding Author:

Fatemeh Yazdani Hamid, PharmD

Yakhchal St., Shariati St., Pharmaceutical
Sciences Branch, Islamic Azad University,
Tehran, Iran

Email: f.yhamidi@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2025 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2025, Volume 16, Number 2