

Dysfunkcje seksualne a leczenie izotretynoina

Sexual dysfunction and isotretinoin treatment

WSTĘP

Seksualność człowieka stanowi nieodłączny element jego egzystencji. Satysfakcja oraz spełnienie seksualne mają znaczący wpływ na jakość życia i większość jego aspektów. Oznacza to, że dysfunkcje seksualne występujące zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, nierzadko negatywnie wpływają na ogólne funkcjonowanie człowieka. Mają podłoże organiczne lub psychogenne, i choć oba z nich mogą także współistnieć, to w klasyfikacji ICD-10 wymienione są pod innymi nazwami, w innych rozdziałach. Czynniki warunkujące dysfunkcje seksualne można podzielić na: somatyczne (biologiczne), psychologiczne i społeczno-kulturowe. Do pierwszej grupy należą między innymi zażywane leki [1].

Przewlekłe choroby dermatologiczne, w tym trądzik, mają negatywny wpływ na jakość życia, co wykazano chociażby w pracy Frene i wsp., z której wynikało, że między innymi nasilenie trądziku u kobiet mocno negatywnie korelowało z obniżeniem satysfakcji z pożycia płciowego badanych par [2]. Choroba skóry bowiem doprowadza do nasilenia odczuwania stresu przez pacjentów, a nierzadko nawet do zaburzeń psychicznych, między

innymi depresji [4]. Obecność choroby ma więc także wpływ zarówno na życie rodzinne, jak i zawodowe, a ponadto na postrzeganie własnej atrakcyjności i pewność siebie [5].

Izotretinoina czyli kwas 13-cis-retinowy jest syntetycznym stereoizomerem kwasu all-trans-retinowego (ATR). Od 1982 r. jest uznawana za najsilniejszy lek wpływający na wszystkie czynniki etiologiczne patogenezы trądziku i zapewniający ich całkowitą remisję.

Zmniejsza wielkość gruczołów łojowych, hamuje ich aktywność oraz ogranicza produkcję sebum. W efekcie, w leczeniu trądziku osiąga się złagodzenie zmian trądzikowych poprzez zmniejszenie populacji bakterii *Propionibacterium acnes* [6]. Doustna forma leczenia izotretynoina została po raz pierwszy zatwierdzona jako forma leczenia ciężkiego trądziku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków FDA (*Food and Drug Administration*) w 1982 r. Do dnia dzisiejszego izotretinoina pozostaje najbardziej skuteczną klinicznie terapią przeciwtrądzikową powodującą długotrwałą remisję lub znaczącą poprawę u wielu pacjentów [7]. Dane przedstawione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu

**Aleksandra Krawiec¹,
Anna Piotrowska²**

¹ Koło Naukowe przy Zakładzie Biochemii i Podstaw Kosmetologii Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie al. Jana Pawła II 78 31-571 Kraków
E: aleksandrakrawiec97@gmail.com
T: +48 12 683 11 54

² Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie al. Jana Pawła II 78 31-571 Kraków
E: anna.piotrowska@awf.krakow.pl
T: +48 12 683 11 54

» 766

STRESZCZENIE

Seksualność człowieka stanowi bardzo istotny element życia. Świadczy o jego psychofizycznej kondycji i jest wykładnią ogólnej aktywności organizmu. Pogorszenie stanu zdrowia znacząco wpływa na jakość życia seksualnego. Z drugiej strony dysfunkcje seksualne znacząco obniżają jakość życia.

Celem pracy było przedstawienie dysfunkcji seksualnych występujących u pacjentów poddanych ogólnemu leczeniu izotretynoina. Dokonano przeglądu piśmiennictwa analizując częstotliwość pojawiających się dolegliwości, ich wpływ na komfort życia oraz potencjalne patomechanizmy prowadzące do rozwoju dysfunkcji seksualnych.

Słowa kluczowe: izotretinoina, działania niepożądane, witamina A, retinoidy, trądzik, dysfunkcje seksualne

ABSTRACT

Human sexuality is a very important element of life. It confirms person's psychophysical condition and is an interpretation of the body's general activity. Deterioration of health significantly affects the quality of sex life. On the other hand, sexual dysfunction significantly reduces quality of life.

The aim of the study was to present sexual dysfunction occurring in patients undergoing general isotretinoin treatment. A review of the literature was conducted analyzing the frequency of the problems that occurred, their impact on quality of life and potential pathomechanisms that lead to the development of sexual dysfunction.

Keywords: isotretinoin, side effects, vitamin A, retinoids, acne, sexual dysfunction

otrzymano / received

20.05.2019

poprawiono / corrected

05.06.2019

zaakceptowano / accepted

29.06.2019

lecniczego PSUR (*Periodic Safety Update Report*) przez Komitet Europejskiej Agencji Leków ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, odpowiedzialny za ocenę i monitorowanie bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, wskazują, że pacjenci przyjmujący izotretynoinę zgłaszali zaburzenia seksualne jako działania niepożądane, w tym zaburzenia erekcji i obniżone libido [8]. Problem ten jest o tyle istotny, że ilość pacjentów poddawana doustnej terapii tym lekiem jest coraz większa, zwłaszcza po doniesieniach o przeciwnie starzeniowych efektach terapii [9].

METODA PRACY

Dokonano przeglądu piśmiennictwa z lat 1994-2018 w bazie PubMed. Wyodrębniono 25 prac, w tym badania opisujące fizjologiczne właściwości izotretynoiny oraz jej skutki uboczne, manifestujące się w obrębie narządów płciowych. Użyto następujących słów kluczy i ich kombinacji: izotretynoina (*isotretinoin*), działania niepożądane (*side effects*), witamina A (*vitamin A*), retinoidy (*retinoids*), trądzik (*acne*), dysfunkcje seksualne (*sexual dysfunctions*). Do przeglądu zakwalifikowano prace oryginalne (w tym kazuistyczne) i poglądowe, związane z przedstawionym tematem.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Literatura naukowa szczegółowo opisuje niewiele przypadków dysfunkcji seksualnych po doustnym leczeniu izotretynoiną. Wskazano między innymi przypadek dwudziestodwuletniego mężczyzny, któremu przepisano izotretynoinę doustną w dawce 1 mg/kg/dzień. Przed rozpoczęciem kuracji mężczyzna był aktywny seksualnie – odbywał stosunki co najmniej raz dziennie, maksymalnie do 10 razy w tygodniu. Tydzień od rozpoczęcia leczenia zaczął odczuwać suchość błon śluzowych, z jednoczesnymi problemami związanymi z wytryskiem. Odnotowano, iż wytrysk u badanego występował co czwarty lub piąty stosunek. Po dwóch tygodniach sytuacja uległa pogorszeniu. Przy codziennej aktywności seksualnej wytrysk występował jedynie co dwa tygodnie. Pięć dni po zakończeniu leczenia retinoidem wszystkie objawy związane z suchością uległy remisji [10]. Autorzy pracy wskazują, że przyczyn tego typu objawów można się doszukiwać w funkcjonowaniu pęcherzyka nasiennego i prostaty, gdzie wytwarzany jest płyn nasienny. Te pierwsze są pokryte jednowarstwowym, wielorzędowym nabłonkiem kolumnowym, zawierającym komórki kubkowe, których wydzielina stanowi 80% płynu nasiennego. Autorzy podają, że w kontekście do wpływu retinoidów na stan śluzówek, u pacjentów zgłaszających podobne do opisanych objawy, po wykluczeniu zaburzeń psychicznych i innych organicznych, można szukać wyjaśnienia we wpływie izotretynoiny na komórki kubkowe nabłonka [11].

Jak podaje Holenderskie Centrum ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmacji Lareb, innym czynnikiem mogącym wpływać na zaburzenia erekcji jest obniżony poziom testosteronu w trakcie leczenia izotretynoiną [12]. W modelu zwierzęcym wykazano, że tretynoina (metabolit izotretynoiny)

zmniejszyła produkcję testosteronu w jądrach szczurów [12]. Niedobór testosteronu obejmuje również ginekomastię i obniżone libido.

Odnotowano również przypadek, który opisuje sytuację dwudziestotrzyletniego pacjenta objętego leczeniem izotretynoiną w dawce 40 mg/kg/dzień [13]. Mężczyzna po 4 miesiącach zgłosił ból podczas oddawania moczu oraz swędzenie. Badanie dermatologiczne wskazywało złuszczenie warg oraz rumień na policzkach. Dalsze badanie ukazało rumień, nadżerkę i złuszczenie na czubku penisa. Badania krwi, moczu oraz wymaz z cewki moczowej pozwoliły na rozpoznanie retinoidalnego zapalenia skóry, wpływającego na zewnętrzny przewód cewki moczowej [13]. Jest to jeden z nielicznych opisów takiego zjawiska [14, 15]. Wyjaśnieniem może być obserwacja iż, u pacjentów leczonych izotretynoiną zaznaczone jest silne zmniejszenie uwodnienia warstwy rogowej naskórka, wysoki wzrost transepidermalnej utraty wody, także wzrost poziomu pH [13]. Alli i Yorulmaz [13] wskazują, że patomechanizm retinoidowego zapalenia skóry ujścia cewki moczowej, obserwowane u badanego, może także wynikać z działania keratolitycznego wywołanego przez redukcję tonofilamentów i utratę desmosomów, zmniejszenia kohezji warstwy rogowej naskórka i upośledzenia bariery naskórkowej. Upośledzona integralność nabłonka pozwala bakteriom łatwiej przedostać się do wrażliwych tkanek.

Dolegliwości ze strony narządów płciowych dotyczą również płęć żeńską. Odnotowano przypadek dwudziestopięcioletniej kobiety z rozpoznaniem trądziku guzkowatego, której zlecono doustną terapię izotretynoiną w dawce 30 mg/kg/dzień. Po 15 dniach od rozpoczęcia leczenia pacjentka zgłosiła krwawienie z pochwy i ból nasilający się w trakcie stosunków (dyspareunia). Badanie ginekologiczne wskazywało na kserotopowe popęknięcie śluzówki. Dodatkowo zaobserwowano suchość pochwy i obecność licznych szczelin w obrębie śluzówki. Zarówno w historii medycznej, jak i rutynowych badaniach laboratoryjnych, nie odnaleziono przyczyn występowania wymienionych schorzeń, dlatego zalecono odstawienie leku. Problemy zaczęły stopniowo ustępować po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia. Autorzy wykluczyli psychogenne podłoże dyspareunii (F52.6), stąd można wnioskować, iż mowa o przypadku dyspareunii organicznej (N94.1 – bolesne współżycie płciowe) [16]. Jak wiadomo, izotretynoina redukuje produkcję sebum i może wywoływać przerzedzenie warstwy rogowej naskórka. W związku z powyższym, większość pacjentów skarży się na pękającą, suchą skórę, a w skrajnych wypadkach wypryskowe zapalenie skóry – od wzrostu kruchości warstwy rogowej naskórka do zmian funkcji bariery skórnej. Autorzy badania wskazują, że ten mechanizm mógł odpowiadać za występujące u pacjentki objawy, choć zjawisko jest stosunkowo rzadkie. Wcześniej został odnotowany tylko jeden przypadek krwawienia z pochwy związany z leczeniem izotretynoiną [17]. U dwudziestopięcioletniej transseksualnej osoby K/M dokonującej korekty płci, przyjmującej testosteron pojawiły się guzki zapalne i krosty na twarzy. W oparciu o rolę androgenów w patofizjologii trądziku, takie

objawy są jednym z przewidywanych skutków ubocznych [18]. Po dwumiesięcznej kuracji tretynoiną objawy dermatologiczne nie uległy wystarczającej poprawie, dlatego została poddana leczeniu izotretynoiną w dawce 40 mg/kg co drugi dzień. Po upływie 1-2 tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku zgłosiła, że zaczęła krwawić z pochwy, jednocześnie zaprzeczając, aby tego typu objawy występowały przy wcześniejszym przyjmowaniu testosteronu w monoterapii. Osoba ta przyznała jednak, że w trakcie poprzedniego leczenia izotretynoiną, wycofanego ze względu na zaburzenia poziomów enzymów wątrobowych, również miały miejsce podobne krwawienia. Zdecydowano o obniżeniu dawki testosteronu, co jednak nie spowodowało poprawy stanu klinicznego. Osoba ta otrzymała medroksyprogesteron, po którym krwawienie ustało, jednak powróciło mimo przyjęcia drugiej dawki [17]. Autorzy wskazują, że mechanizm obserwowanego zjawiska należy wiązać z hamowaniem przez izotretynoinę 5 α -reduktazy, enzymu, który katalizuje przemianę testosteronu do aktywniejszego androgenu – dihydrotestosteronu, zwiększając w ten sposób aromatyzację testosteronu do estradiolu.

Badania Davida Healya i wsp. obejmują przegląd danych z RxISK.org, globalnej strony internetowej dotyczącej zgłaszania zdarzeń niepożądanych. Od 17 czerwca 2012 do 17 grudnia 2015 r. oraz od 26 kwietnia 2016 r. do 21 sierpnia 2017 r. otrzymano ogółem 3033 raporty o zdarzeniach niepożądanych. Przerwa w tym harmonogramie wynika z niedostępności strony z powodu konserwacji. W badaniu wyszczególniono częstotliwości występowania dysfunkcji seksualnych u pacjentów leczonych izotretynoiną. Uwzględniono przypadki 49 mężczyzn w wieku od 15 do 44 lat oraz 5 kobiet od 23 do 34 lat. Do przeglądu wykorzystano algorytm Naranjo, który określa prawdopodobieństwo (określone jako prawdopodobne, możliwe lub wątpliwe), że niepożądana reakcja jest faktycznie spowodowana przez środek farmakologicznie czynny, a nie wynika z innych czynników [19].

Tabela 1 Objawy dysfunkcji seksualnych i częstotliwość ich występowania zgłaszane przez mężczyzn leczonych izotretynoiną

Objaw	Liczba zgłoszeń (%)
Zaburzenia erekcji	46 (93,9)
Utrata libido	35 (71,4)
Znieczulenie narządów płciowych	18 (36,7)
Przyjemny lub słaby orgazm	4 (8,2)
Trudność w osiągnięciu orgazmu	3 (6,1)
Emocjonalne oziępienie	5 (10,2)
Utrata nocnych erekcji	10 (20,4)
Zmniejszona objętość nasienia	5 (10,2)
Ból prącia lub jąder	3 (6,1)
Zmniejszony rozmiar penis	2 (4,1)
Zmniejszony poziom testosteronu	4 (8,2)
Wodnisty wytrysk	3 (6,1)
Inne drętwienie skóry	1 (2,0)
Miękka żołądź	1 (2,0)

Źródło: [19]

Tabela 2 Objawy dysfunkcji seksualnych i częstotliwość ich występowania zgłaszane przez kobiety leczone izotretynoiną

Objaw	Liczba zgłoszeń (%)
Utrata libido	5 (100)
Znieczulenie narządów płciowych	3 (60)
Trudność w osiągnięciu orgazmu	2 (40)
Suchość pochwy/ból	3 (60)
Inne drętwienie skóry	1 (20)

Źródło: [19]

Jak wynika z tabel 1 i 2, objawy i subiektywne odczucia zgłaszane przez pacjentów, obejmują różnorodne zaburzenia, które nierzadko trudno ująć w ramy diagnostyczne konkretnej dysfunkcji seksualnej, a prowadzące do znacznego zmniejszenia lub wręcz utraty satysfakcji z życia seksualnego.

Przy występowaniu działań niepożądanych, przewyższających spodziewane korzyści terapeutyczne należy odstąpić od stosowanej farmakoterapii, pod warunkiem pewności, że jednoznaczna przyczyną są skutki uboczne leków. Zakończenie terapii izotretynoiną polega zazwyczaj na stopniowym zmniejszaniu dawki leku. Raporty w cytowanym powyżej przeglądzie wskazują, iż 9 (16,7%) badanych zgłosiło znaczne pogorszenie funkcji seksualnych po odstawieniu leku. Taki stan nierzadko doprowadzał nawet do rozpadu związków, uniemożliwiając również prawidłowe funkcjonowanie w pracy, co czasem skutkowało jej utratą [19].

Autorzy wskazanej pracy przeglądowej [19] podkreślają, że fizjologiczne mechanizmy leżące u podstaw znieczulenia narządów płciowych i trwałe zaburzenia nie zostały jeszcze zrozumiane. Nie jest jasne, czy problem wynika z zaburzeń neurologicznych czy endokrynologicznych. Nie jest też zrozumiałe czy obniżenie wrażeń sensorycznych powstaje centralnie, czy obwodowo. Konieczna jest więc rewizja algorytmów przyczynowych, w celu uwzględnienia starszych objawów, ponieważ stosowane do tej pory procedury diagnostyczne działają prawidłowo w przypadku problemów objawiających się w trakcie lub po zakończeniu leczenia, lecz nie w przypadkach, kiedy dany objaw pojawia się w trakcie leczenia i wciąż trwa po jego zakończeniu. Badanie tych opóźnionych objawów seksualnych może pomóc w wyjaśnieniu ich fizjologicznych podstaw. Konieczne jest również dokładne zapoznawanie się z wcześniej stosowaną farmakoterapią, ze względu na możliwość wywołania zaburzeń seksualnych przez inne leki lub koktajle wielolekowe [19].

Zakres działań niepożądanych generowanych przez retinoidy dotyczy najczęściej suchości skóry i błon śluzowych. Mechanizm powstawania najczęstszych dysfunkcji może dotyczyć wpływu retinoidów na ekspresję białek z grupy akwaporyn AQP (*aquaporin*) ułożonych w błonie komórkowej. Jak dotąd w ludzkim ciele wykryto jedenaście typów wspomnianych białek. Istotną rolę w tworzeniu warstwy ochronnej *stratum corneum* odgrywa AQP3, która umożliwia przenoszenie nie tylko wody, ale również endogennej gliceryny i trójglicerydów

z gruczołów łojowych do naskórka. Izotretynoina zwiększa ekspresję AQP3, co skutkuje pozostawieniem komórki w stanie wysokiej przepuszczalności. Doprowadza to do uszkodzenia bariery skórnej i wysuszenia skóry [21]. Znana jest także teoria o kierowaniu komórek na szlaki apoptozy. Keratynocyty przechodzą specyficzną formę końcowego różnicowania się i apoptoza w tym cyklu przejawia się jako rogowacenie. Izotretynoina reguluje geny odpowiedzialne za cykl komórkowy. W keratynocytach naskórka geny indukowane przez ATRA (*all-trans retinoic acid*) to kaspazy – enzymy, które degradują białka komórkowe. Leczenie izotretynoiną doprowadza do aktywacji apoptozy i zaburzenia równowagi między wzrostem a śmiercią komórek naskórka, co osłabia jego funkcje obronne [22].

Izotretynoina zaburza też prawidłowe funkcjonowanie układu hormonalnego. Zaobserwowano, że IGF-1, hormony przysadki, enzymy reduktazy 5- α i 3- α oraz poziomy receptorów androgenowych u pacjentów są znacznie zmniejszone w wyniku leczenia izotretynoiną. Hormonalny antagonizm wywołany przez izotretynoinę jest uważany za jeden ze sposobów, jaki pomaga w niwelowaniu objawów trądziku, a zarazem za prawdopodobne wyjaśnienie seksualnych skutków ubocznych, których doświadczali pacjenci w wyniku przyjmowania tego leku [23]. Jednak trudno jest obecnie wskazać konkretne konsekwencje kliniczne, biorąc pod uwagę ograniczone zrozumienie pełnego zakresu efektów biologicznych izotretynoiny.

Wpływ leczenia na homeostazę endokrynologiczną potwierdzają również badania wskazujące na obniżenie rezerwy jajnikowej u kobiet poddanych długotrwałej terapii doustną izotretynoiną [24]. Efekt ten wydaje się odwracalny i po czasie ulega ograniczeniu [25]. Jednak ilość badań dotyczących tego problemu jest jeszcze zbyt mała, by móc wyciągnąć ostateczne wnioski pozwalające na wprowadzanie ograniczeń klinicznych.

PODSUMOWANIE

Izotretynoina jest substancją stosowaną w przypadkach ciężkiego, opornego na inne leczenie trądziku, lecz nie tylko. Pacjent, decydując się na terapię doustną retinoidami, powinien zostać poinformowany o wszystkich skutkach ubocznych. Częstotliwość występowania zaburzeń seksualnych w trakcie leczenia izotretynoiną jest niewielka, natomiast ma znaczący wpływ na funkcjonowanie i jakość życia. Wskazuje to, iż konieczne są dobrze zaplanowane, interdyscyplinarne badania. Niemniej istotna jest edukacja lekarzy, aby umożliwić skuteczną, interdyscyplinarną opiekę nad pacjentem.

LITERATURA

- Oettingen J. Dysfunkcje seksualne – podejście oparte na teorii poznawczej. *Seksuologia Polska* 2013, vol. 11(2): 68-75.
- De Frène V, Verhofstadt L, Loeys T, Stuyver I, Buysse A, De Sutter P. Sexual and relational satisfaction in couples where the woman has polycystic ovary syndrome: a dyadic analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2015, vol. 30(3): 625-631.
- Kogure GS, Ribeiro VB, Lopes IP, Furtado CLM, Kodato S, Silva de Sá MF, Ferriani RA, Lara LADS, Maria Dos Reis R. Body image and its relationships with sexual functioning, anxiety, and depression in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Affective Disorders* 2019, vol. 253: 385-393.
- Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life – impact and management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015, vol. 4: 12-14.
- Tyc-Zdrojewska E, Trznadel-Grodzka E, Kaszuba A. Wpływ przewlekłych chorób skóry na jakość życia pacjentów. *Dermatologia Kliniczna* 2011, vol. 13(3): 155-160.
- Brzezińska-Wcisło L, Pierzchała E, Kamińska-Budzińska G, Bergler-Czop B, Trzmiel D. Zastosowanie retinoidów w dermatologii. *Wiadomości lekarskie* 2004, vol. 57(1-2): 63-9.
- Alison Layton. The use of isotretinoin in acne. *Dermato-endocrinology* 2009, vol. 1(3): 162-169.
- Isotretinoin (oral formulations): CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation. July 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/psua/isotretinoin-oral-formulations-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product/00010488/201611_en.pdf (dostęp: 15.05.2019).
- Bravo BS, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-De-Lacerda CA, Cuzzi T, Azulay MM. Oral isotretinoin in photoaging: objective histological evidence of efficacy and durability. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2015, vol. 90(4): 479-486.
- Cengiz AB, Ozyilmaz C, Tabaru A, Kayabasi S, Ege SS, Ruzgar S, Emre F, Oktay MF. Effects of oral isotretinoin on normal and wounded nasal mucosa: an experimental study. *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 2018, vol. 275(12): 3025-3031.
- Coleman R, MacDonald D. Effects of isotretinoin on male reproductive system. *The Lancet* 1994, vol. 344(8916): 198.
- Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Center. <https://www.lareb.nl/en/news/isotretinoin-roaccutane-and-erectile-dysfunction/> (dostęp: 27.07.2015).
- Alli N, Yorulmaz A. An unusual side effect of isotretinoin: retinoid dermatitis affecting external urethral meatus. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2015, vol. 34(2): 176-177.
- Kellock DJ, Parslew R, Mendelsohn SS, O'Mahony CP. Non-specific urethritis – possible association with isotretinoin therapy. *International Journal of STD&AIDS* 1996, vol. 7: 135-136.
- Edwards S, Sonnex C. Urethritis associated with isotretinoin therapy. *Acta Dermato-Venereologica* 1997, vol. 77: 330-331.
- Topal IQ. Dyspareunia and Vaginal Bleeding Associated with Isotretinoin: A Rare Complication. *The Journal of Sexual Medicine* 2013, vol. 10(10): 2604.
- Isenstein AL, Hurst EA, Maurer TA. Vaginal bleeding after initiation of isotretinoin in a female-to-male transsexual on testosterone. *British Journal of Dermatology* 2006, vol. 155(1): 227-228.
- Wierckx K, Van de Peer F, Verhaeghe E, Dedeker D, Van Caenegem E, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen G. Short- and long-term clinical skin effects of testosterone treatment in trans men. *The Journal of Sexual Medicine* 2014, vol. 11(1): 222-229.
- Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *The International journal of risk and safety in medicine* 2018, vol. 29(3-4): 125-134.
- Loewit K. Psychovegetative Beschwerden, depressive Verstimmung, nervöse Unruhe – liegt es an der unerfüllten Beziehung? *MMW – Fortschritte der Medizin* 2008, vol. 8: 31-34.
- Xing, F, Liao W, Jiang P, Xu W. Effect of retinoic acid on aquaporin 3 expression in keratinocytes. *Genetics and Molecular Research* 2016, vol. 15(1): 15016951.
- Melnik B. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica* 2017, vol. 97(2): 173-181.
- RxISK. <https://rxisk.org/accutane-30-years-of-trading-our-sex-lives-for-clear-skin/> (dostęp: 10.12.2013).
- Aksoy H, Cinar L, Acmaz G, Aksoy U, Aydin T, Vurdem UE, Oz L, Idem Karadag O, Kartal D. The effect of isotretinoin on ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with acne. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2015, vol. 79(2): 78-82.
- Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, Cinar E, Aydin T, Öz L, İmamoğlu H, Ferahbas A, Borlu M. Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2017, vol. 36(2): 132-134.